

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

0



UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



La Biothérapie en Cancérologie

THESE D'EXERCICE DE FIN D'ETUDE

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : Juillet 2022

Encadrée par :

- PR BOUDJELLA.ML
- PR BENAZIZ.O

Présentée par :

BENNABI MERIAM
KOUCHI LEILA

Jury d'évaluation :

PRESIDENT DU JURY :	DR CHERGUELAIN K	MITRE ASSISTANT EN IMMUNOLOGIE
EXAMINATEUR :	DERMOUCHE I	ASSISTANT EN IMMUNOLOGIE
EXAMINATEUR :	SALAH K	ASSISTANT EN IMMUNOLOGIE
ENCADREUR :	PR BOUDJELLA ML	PROFESSEUR EN IMMUNOLOGIE
Co ENCADREUR :	PR BENAZIZ O	PROFESSEUR EN PHARMACIE GALENIQUE

Remerciement

En préambule à ce mémoire ; nous tenons à remercier Allah qui nous a donné la force et la patience durant ces longues années d'études et le courage d'accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitudee à notre encadreur de mémoire ; Professeur Boudjella.ML.

On le remercie :

De nous avoir encadré ; orienté ; aidé ; on le remercie aussi pour sa patience ; sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils ; qui ont contribué à alimenter notre réflexion

Nous adressons nos remerciements à notre Co-encadreur de mémoire ; Professeur : Benaziz.O. On la remercie de nous avoir encadré ; orienté ; aidé ; et aussi aussi pour sa patience ; sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils ; qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous adressons nos remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

❖ Dr Cherguelaine maitre-assistant en immunologie :

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de jury ; veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

❖ Dr Dermouche.I et Dr Salah.K assistantes en immunologie :

Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulue nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire.

Un remerciement pour tout nous enseignants pour la richesse et la qualité de leur enseignement

Enfin ; nous tenons également à remercier tous ceux qui ont de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce mémoire.

Pour le souvenir de tous ceux que cette maladie a emportés ;

Pour l'espérance qui habite ceux qui se battent contre elle ;

Pour le respect de ceux qui en sont guéris ;

À tous les patients qui croient en nous;

À la Phamily ;

Merci pour votre amour sans fin, vos prières, vos sacrifices et vos conseil

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance ; je dédie ce mémoire à ceux qui je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère.

A l'homme ; mon précieux cadeau du dieu ; qui doit ma vie ; ma réussite et tout mon respect PAPA chéri Kouchi Djamel mon support le plus solide.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable MAMAN.

A mes chers petits frères Madjid ; Yassine et Yakine .

A mon mari ; mes beaux-parents et mes deux belles sœurs.

A mes grands-mères ; et ma tante Zohra Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A mon grand-père Zidouk Mohammed.

A mes copines Amira ; Asmaa ; Bouthaina ; hiba ; Maria ; Sara.

Sans oublier mon binôme pour son soutien moral ; sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Leila

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance ; je dédie ce mémoire à ceux qui je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère.

A l'homme ; mon précieux cadeau du dieu ; qui doit ma vie ; ma réussite et tout mon respect PAPA chéri mon support le plus solide.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable MAMAN.

A mes chers petites sœurs Marwa et Asma.

A mon pilier dans la vie ; ma raison de vivre et ma joie éternelle.

A toute ma famille qui mont soutenus ; Sans oublier mon binôme pour son soutien moral ; sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Meriam

Résumé

Le nombre de patients atteints de cancer ne cesse d'augmenter ces dernières années. Un large panel de traitements est maintenant disponible et en particulier les biothérapies. En plein essor, ces dernières semblent préfigurer la médecine de demain. Les thérapeutes doivent donc savoir prendre en charge un patient sous traitement anti cancéreux, quel que soit le traitement. Les thérapeutiques peuvent entraîner des effets secondaires, de gravité variable. Ces effets indésirables dépendent de la molécule utilisée, de la dose administrée et de l'association avec d'autres médicaments. L'oncologue joue donc un rôle majeur dans la prise en charge de ces patients, durant les traitements, en diagnostiquant et en traitant les possibles effets secondaires mais également en minimisant les risques de complications grâce à des attitudes préventives. Il doit également savoir agir en amont, avant l'initiation des traitements, en réalisant un bilan initial et en aval, à la fin des thérapeutiques, par des suivis réguliers. Membre de l'équipe soignante, l'oncologue doit communiquer avec l'ensemble des acteurs de santé. Il doit connaître au mieux la conduite à tenir ainsi que les précautions particulières à adopter lors des soins face à ces nouvelles thérapeutiques que sont les biothérapies

Summary

The number of cancer patients has been increasing in recent years. A wide range of treatments is now available, in particular biotherapies. In full expansion, the latter seem to prefigure the medicine of tomorrow. Therapists must therefore know how to manage a patient undergoing anti-cancer treatment, whatever the treatment. Therapeutics can lead to side effects, of varying severity. These side effects depend on the molecule used, the dose administered and the combination with other drugs. The oncologist therefore plays a major role in the management of these patients, during treatment, by diagnosing and treating possible side effects but also by minimizing the risk of complications through preventive measures. They must also know how to act upstream, before the initiation of treatment, by carrying out an initial assessment and downstream, at the end of the treatment, by regular follow-ups. As a member of the health care team, the oncologist must communicate with all health care providers. He or she must be fully aware of the procedures to follow and the special precautions to be taken during treatment with these new therapies, which are biotherapies.

ملخص

شهد عدد مرضى السرطان زيادة مطردة في السنوات الأخيرة. تتوفر الآن مجموعة كبيرة من العلاجات وخاصة العلاجات الحيوية. ازدهارًا ، يبدو أن هذا الأخير يرسم مسبقًا لطب الغد. لذلك يجب أن يعرف المعالجون كيف يعتنون بمرضى يخضع لعلاج مضاد للسرطان ، مهما كان العلاج. يمكن أن تسبب العلاجات آثارًا جانبية متفاوتة الخطورة. تعتمد هذه الآثار الضارة على الجزيء المستخدم والجرعة التي يتم تناولها والجمع بين الأدوية الأخرى. لذلك يلعب اختصاصي الأورام دورًا رئيسيًا في رعاية هؤلاء المرضى ، أثناء العلاج ، من خلال تشخيص الآثار الجانبية المحتملة وعلاجها ولكن أيضًا عن طريق تقليل مخاطر حدوث مضاعفات بفضل المواقف الوقائية. يجب أن يعرف أيضًا كيفية التصرف في المراحل الأولى ، قبل البدء في العلاجات ، من خلال إجراء تقييم أولي ، وفي نهاية العلاج ، من خلال المتابعة المنتظمة. كعضو في فريق الرعاية الصحية ، يجب على أخصائي الأورام التواصل مع جميع العاملين في مجال الرعاية الصحية. يجب أن يعرف بقدر الإمكان السلوك الذي يجب اتباعه وكذلك الاحتياطات الخاصة التي يجب اتخاذها أثناء الرعاية في مواجهة هذه العلاجات الجديدة التي هي علاجات حيوية.

Sommaire

- **Chapitre 1 : Généralités sur le cancer**

1	Cancer	2
1.1	Historique.....	2
1.2	Définition.....	2
1.3	Épidémiologie du cancer	3
1.4	Cellule cancéreuse et caractéristiques	5
1.4.1	Caractéristiques biologiques :.....	6
2	Classification du cancer	9
2.1	Types du cancer :.....	9
2.2	Classification TNM :.....	9
3	Causes et Facteurs de risque :	10
4	Prévention et dépistage des cancers :	13
5	Le diagnostic du cancer :	14
5.1	L'anamnèse :.....	15
5.2	L'examen physique :.....	15
5.3	Examens initiaux :	16
5.4	Biopsie :	17
5.5	Détermination du stade	18
6	La réponse immunitaire antitumorale	19
6.1	Les effecteurs de l'immunité anti-tumorale.....	19
6.2	Lyse des cellules tumorales :	20
7	Mécanismes d'échappement au système immunitaire :.....	20
7.1	Modifications intrinsèques à la cellule tumorale	20
7.1.1	Action sur la présentation des antigènes tumoraux.....	20
7.1.2	Résistance des cellules tumorales à l'apoptose.....	21
7.2	Création d'un microenvironnement suppresseur.....	21
7.3	Épuisement des lymphocytes T	21

- **Chapitre 2 : Traitement du Cancer**

1	La prise en charge du patient	24
1.1	L'annonce de la maladie :	24
1.2	L'équipe soignante :	24
2	Principes du traitement des cancers.....	25

2.1	Objectifs du traitement :	25
2.2	Choix de la stratégie thérapeutique :	25
2.3	Types de traitements :	26
2.3.1	La chirurgie :	26
2.3.2	La radiothérapie:	26
2.3.3	La chimiothérapie :	28
2.3.3.1	Mécanismes d'action :	29
2.3.3.2	Modes d'administration :	30
2.3.3.3	Les effets secondaires d'une chimiothérapie	31
Chapitre 3 : La biothérapie en cancérologie		
1	La biothérapie	34
1.1	Historique :	34
1.2	Définition	34
1.3	Fabrication d'une biothérapie :	35
1.4	Application de la biothérapie	36
2	Thérapie Ciblée :	37
2.1	Modes administration	38
2.2	Effets secondaires	39
	➤ Inhibiteurs enzymatiques :	39
	➤ Anti angiogenèse :	39
3	Immunothérapie	40
3.1	Les effets secondaires liés à l'immunothérapie :	42
4	Hormonothérapie	43
4.1	Historique	43
4.2	Définition	44
4.3	Mécanismes d'action	44
4.4	Modes d'administration	45
4.5	Indications	45
4.6	Contre-indications	45
4.7	Effets indésirables	46
5	Les anticorps monoclonaux	47
5.1	Historique	47
5.2	Définition	47
5.3	Nomenclature et classification :	48
5.4	Production des anticorps monoclonaux	49
5.4.1	Le principe de production des anticorps monoclonaux :	49
5.4.2	Obtention et sélection des hybridomes :	49

5.4.3	Les étapes de la production :.....	51
5.5	La progression continue vers des anticorps monoclonaux humains	51
5.5.1	La production d'un anticorps murin (MO MAB) :	52
5.5.2	La production d'un anticorps chimérique (XI MAB) :	53
5.5.3	la production d'un anticorps humanisé (ZU MAB) :	54
5.5.4	Les anticorps humains (MU MAB) :	55
5.6	Pharmacocinétique et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques :	55
5.7	Cadre réglementaire pour la production d'anticorps monoclonaux	56
5.7.1	Monographie de la Pharmacopée européenne anticorps monoclonaux pour usage humain:	56
5.7.2	Cadre réglementaire de l'enregistrement des anticorps monoclonaux :	56
5.8	Les cible des AcM	57
5.8.1	Cibles des anticorps monoclonaux thérapeutiques dans les tumeurs solides Erreur ! Signet non défini.	
5.8.2	Anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-EGFR Erreur ! Signet non défini.	
5.8.3	Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti facteurs de croissance Erreur ! Signet non défini.	
5.8.4	Protéine de fusion anti angiogéniques : aflibercept. Erreur ! Signet non défini.	
5.8.5	Anticorps monoclonaux thérapeutique immunomodulateurs : ipilimumab : Erreur ! Signet non défini.	
5.9	L'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux	58
5.10	Toxicité des anticorps monoclonaux :	59
5.10.1	Toxicité liée à la cible :	59
5.10.1.1	Toxicité en relation avec l'effet pharmacologique :	59
5.10.1.2	Toxicité liée à l'expression de la cible dans les tissus normaux	60
5.10.1.3	Syndrome de libération de cytokines et choc « cytokinique »	60
5.10.2	Toxicité non liée à la cible Immunogénicité :	60
6	Lymphocytes T CAR	61
6.1	Introduction :	61
6.2	Définition et réglementation	61
6.3	Récepteurs antigéniques chimériques CAR :	63
6.3.1	Structure et évolution des CAR	64
6.3.2	Les générations des CAR-T :	66
6.3.3	Sélection de la cible du CAR	67
6.4	Production	69
6.4.1	Méthodes de transduction du CAR dans les lymphocytes	69
6.4.2	Les étapes de la production des CAR-T cells	70

6.5	Organisation des établissements de santé pour la production, la délivrance et l'administration de cellules CAR-T fabriquées industriellement.....	72
6.6	Efficacité des traitements par CAR T-cells.....	74
6.7	Toxicités des Car-T Cells	74
6.7.1	Cytokine Release Syndrome (CRS) :.....	74
6.7.2	Toxicités neurologiques.	75
6.7.3	Aplasies B :.....	75
6.8	Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit des lymphocytes T CAR :(239)....	76
6.8.1	Étude de faisabilité et dossier administratif.....	76
6.8.2	Mise en place du circuit des CART à la pharmacie	77
6.8.2.1	Réception du CART.....	77
6.8.2.2	Stockage du CART	77
6.8.2.3	Manipulations et dispensation du CART	78
6.8.2.4	Le transport dans le service de soins	79
6.8.2.5	L'élimination des déchets ou traitement non administrés	79
6.8.3	Suivi du patient après administration et déclaration des effets secondaires ..	80
6.8.4	Rédaction d'un manuel d'assurance qualité	80
Chapitre 4 : Application de la biothérapie en Cancérologie.		
1	Introduction	82
2	Méthodologie.....	82
2.1	Patients	82
2.2	Conception de l'étude	83
2.3	Evaluations.....	85
2.4	Analyse statistique	86
3	Résultats	87
3.1	Caractéristiques des patients	87
3.2	Traitement.....	87
3.3	Efficacité.....	88
3.4	Sécurité.....	90
4	Discussion.....	91

Liste des figures & Des tableaux

Liste des figures et Tableaux

N° de page

• Chapitre 1		
Figure 1 : Transformation d'une cellule normale a une cellule cancéreuse.	3
Figure 2 : Taux de mortalité des cancers les plus courants dans le	4
Figure 3 : Incidence du cancer dans le monde	5
Figure 4 : Représentation schématique des principales caractéristiques des cellules cancéreuse	8
Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers.	9
Figure 5 : Les différentes étapes de diagnostic du cancer	15
Tableau 2 : les marqueurs tumoraux dans les différents types de cancer	17
• Chapitre 3		
Figure 6 Illustration des différentes pathologies dans lesquelles les anticorps monoclonaux se sont révélés efficaces en thérapeutique.	48
Tableau 3 : Nomenclature internationale simplifiée des différentes catégories d'anticorps monoclonaux	49
Tableau 4 :Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sur le marché ou ayant des autorisations d'utilisation	52
Figure 7 : Évolution des anticorps monoclonaux thérapeutiques : anticorps de souris anticorps chimériques et anticorps humanisés		52
Figure 8 : Production d'anticorps monoclonaux murin	53
Figure 9 : la production d'un anticorps chimérique	54
Figure 10 : la diversité au niveau des CRD	54
Tableau 5 : Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.	58
Figure 11 : Action des CART sur les cellules tumorales	62
Figure 12 . Récepteur chimérique d'anti- gène (CAR).	64
Figure 13 : biologie des CAR T	65

Figure 14 ; Les différentes générations de CAR.	67
Tableau 6: Antigènes cibles des CAR.		68
Figure 15 : Production des CAR-T cells. (213)	70
Figure 16 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues.	72
• Chapitre 4		
Tableau 7. Régimes de traitement de première intention.	84
Tableau 8 Analyse de l'efficacité.	88
Figure 17 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie.	89
Tableau 9 Événements indésirables sélectionnés	90

Listes des abréviations

AcM : Anticorp **M**onoclonal

T-car : limphocyte **T** car

PSA : Antigène **S**pécifique de la **P**rostate

TDM : Tomodensitométrie

EGF : Epithelial **G**rowth **F**actor

CPA : Cellules **P**réseptrices **D'**antigène

NK : Natural **K**iller

TNF: Tumor **N**ecrosis **F**actor

TNFR: Tumor **N**ecrosis **F**actorreceptor

INF : Interféron

CMH : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité

IL : Interleukine

TGF : Facteurs de **C**roissance **T**ransformants

VEGF: Vascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor

RCP : Réunion de **C**oncertation **P**luridisciplinaire.

ADN : Acide **D**ésoxyribo **N**ucléique

ARN : Acide **R**ibonucléique **M**essenger.

TIL : Lymphocytes **I**nfiltrant la **T**umeur

HGPRT :Hypoxanthine-**G**uanine **P**hosphoribosyl**t**ransférase

TK. Thymidine **K**inase.

HAT Hypoxanthine, **A**minoptérine et **T**hymidine

Ig : Immunoglobuline

SCID :Syndrome d'**I**mmunodéficience **S**évère combinée

PEG : Polyéthylène **G**ycol

CDRs : Complementarity **D**etermining **R**égions ; **R**égion hypervariable

ADCC : Antibody-**D**ependent **C**ell-mediated **C**ytotoxicity

AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché,
OCABR : **O**fficial **C**ontrol **A**uthority **B**atch **R**elease
CTL : **C**hronic **L**ymphocytic **T**hyroiditis
CAR : **C**himeric **A**ntigen **R**eceptor
MTI : **M**édicaments de **T**hérapie **I**nnovante
EMA : l'Agence **E**uropéenne du **M**édicament
OGM : d'**O**rganismes **G**énétiquement **M**odifiés
ANSM : l'Agence **N**ationale de **S**écurité du **M**édicament
ScFv : **S**ingle **C**hain **V**ariable **F**ragment
TCR : **R**écepteur des **C**ellules **T**
TRUCKs : **T** Cells **R**edirected **U**niversal **C**ytokine **P**roduct
EFS : l'Établissement **F**rançais du **S**ang
ARS : l'Agence **R**égionale de **S**anté
CMO : **C**entral **M**anufacturing **O**rganization
PUI : **P**harmacie à **U**sage **I**ntérieur
LAL : **L**eucémies **A**iguës **L**ymphoblastiques
LLC : **L**eucémie **L**ymphoïde **C**hronique
LDGCB : **L**ymphome **D**iffus à **G**randes **C**ellules **B**
MESR : **M**inistère de l'**E**nseignement **S**upérieur et de la **R**echerche
IFL : signifie irinotecan, fluorouracil et leucovorin.

INTRODUCTION

• Introduction

De nos jours, les cancers représentent l'une des premières causes de mortalité dans de nombreux pays, et leurs incidences et mortalité continuent à augmenter. La prise en charge des patients atteints du cancer a connu un développement remarquable, grâce à l'avancée technologique et la découverte des molécules innovantes qui ont permis une meilleure maîtrise des protocoles thérapeutiques (la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie) qui peuvent être prescrits seuls ou de manière associée. Le choix des traitements est adapté en fonction de chaque situation. (1)

Cependant malgré les résultats spectaculaires au début du siècle nous avons enregistré des limitations voire de complication à la thérapeutique classique du cancer et des risques développés par les médicaments anticancéreux y compris les effets secondaires néfastes qu'elles génèrent ce qui constitue un obstacle majeur devant le traitement.

Depuis quelques années, la conception des anticancéreux a connu une évolution importante au fil du temps, une évolution qui a permis la génération d'une panoplie de molécules, ainsi l'arsenal thérapeutique à la disposition du praticien s'est enrichi en allant des thérapies classiques de base vers la découverte innovante de la biothérapie. Contrairement aux traitements classiques, les biothérapies sont conçues pour cibler précisément les cellules cancéreuses sans endommager les cellules saines, ce qui accroît leur efficacité tout en diminuant le nombre et la gravité des effets secondaires. (2)

Cette approche bibliographique est divisée en deux parties, une partie théorique qui vise à faire une étude descriptive rappelant la physiopathologie du cancer, les différents traitements anticancéreux disponibles et leurs effets secondaires, ainsi qu'une étude sur les biothérapies anticancéreuses en détaillant leurs mode d'action, leurs utilisations et leurs effets indésirable, et en se concentrant sur la fabrication et la réglementation des Anti-corps monoclonaux et Lymphocytes T-Car. Et une partie pratique qui cite l'exemple d'application d'un ACm dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

• Chapitre 1 : Généralité sur le cancer

1 Cancer

1.1 Historique

Le cancer paraît être une maladie aussi vieille que le genre humain (3) : des traces d'ostéosarcomes sont décelées dans des ossements datés du Néolithique (4) et des cancers sont déjà décrits dans des textes égyptiens. C'est le médecin antique grec Hippocrate qui donne la première définition de la maladie, distinguant la tuméfaction bénigne (*carcinosis*), le cancer curable (*squirrhosis*) et le cancer entraînant la mort (*carcinoma*) : une tumeur dure, non-inflammatoire, ayant tendance à récidiver et se généraliser jusqu'à la mort (5). Le médecin grec Galien utilise le terme « *oncos* » pour désigner les tumeurs, estime qu'elles sont dues à un excès de bile noire dans l'organisme et préconise l'administration de purges pour dissoudre la bile solidifiée. Dans la période 1599-1674 et suite à la découverte du système lymphatique, Descartes a dit que le coagulat de la lymphe est le responsable de la formation de tumeur et non plus la bile noire. Un siècle plus tard, le chirurgien Anglais John Hunter (1728-1793) affirme que ce n'est pas une lymphe coagulé et inerte qui en cause mais une lymphe active « sue » hors des vaisseaux et qui est secrétée par les tissus enflammés. (6)

Le médecin français Xavier Bichat propose en 1797 la « théorie tissulaire » du cancer, affirmant que les tumeurs se présentent sous la forme de tissu. En 1858, le médecin allemand Rudolf Virchow publie sa théorie de la pathologie cellulaire d'après laquelle les maladies ont leurs origines dans des altérations des cellules du corps. Il impose rapidement l'idée dans la communauté scientifique qu'il existe des caractéristiques propres à la cellule cancéreuse. Il affirme notamment que même cancéreuse, toute cellule naît d'une autre cellule « *Omnis cellula a cellula* », favorisant l'essor de la chirurgie cancéreuse comme traitement curatif. (7)

1.2 Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment, en échappant aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de sa multiplication. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. (8)

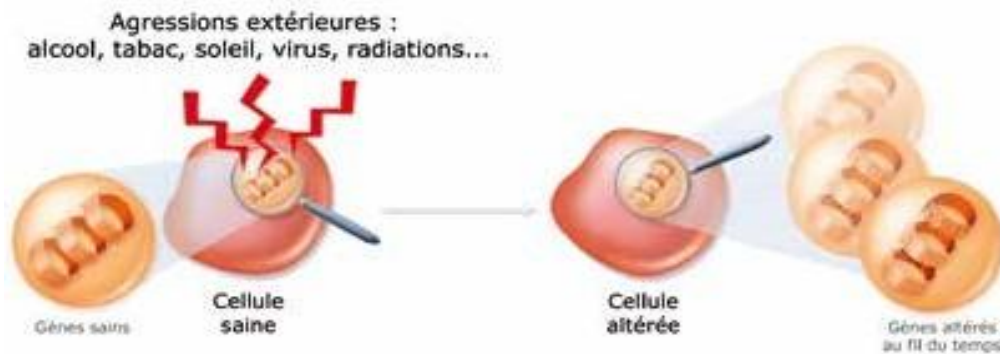


Figure 1 : Transformation d'une cellule normale a une cellule cancéreuse. **OMS**

Les cancers peuvent être mortels parce que ces tumeurs entravent le fonctionnement normal des tissus et des organes du corps. Elles sont classées en tumeurs bénignes, et tumeurs malignes et secondaire (métastase ou néoplasme). Lorsqu'une tumeur se développe dans une partie du corps sans répandre ailleurs on parle de tumeur bénigne, relativement facile à traiter ou retirer par une chirurgie, si une partie de la tumeur se détache pour se propager à d'autre partie du corps, on parle de la tumeur maligne. (9)

1.3 Épidémiologie du cancer

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, soit presque un décès sur six, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. En 2020, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants : (10)

- Le cancer du poumon (2,21 millions de cas).
- Le cancer du sein (2,26 millions de cas).
- Le cancer colorectal (1,93 million de cas).
- Le cancer de la prostate (1,41 million de cas).
- Le cancer de la peau (non-mélanome) (1,20 million de cas).
- Le cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

En 2020, les cancers à l'origine du plus grand nombre de décès étaient : (11)

- Le cancer du poumon (1,80 million de décès).
- Le cancer colorectal (916 000 décès).
- Le cancer du foie (830 000 décès).
- Le cancer de l'estomac (769 000 décès).
- Le cancer du sein (685 000 décès).

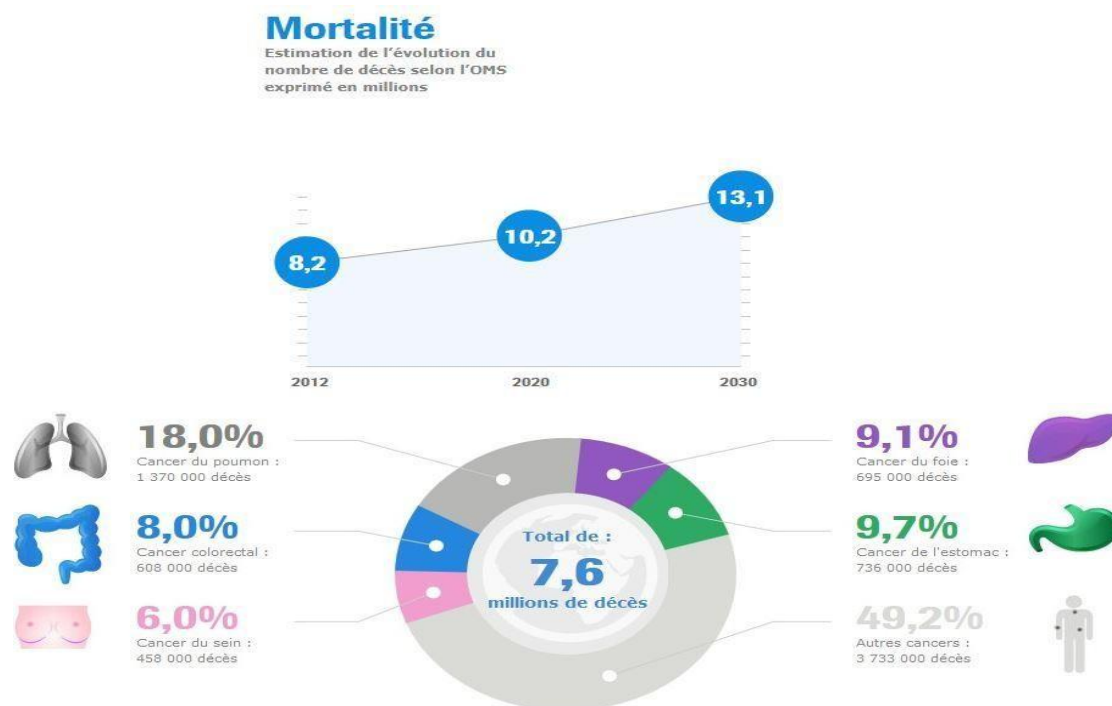


Figure 2 : Taux de mortalité des cancers les plus courants dans le monde -OMS, Roche, EFP

Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur onze meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions. (12)

En Algérie, au cours des dernières années, une augmentation significative de l'incidence des principaux types de cancers a été observée chez les deux sexes. On assiste à une véritable transition épidémiologique dans notre pays, marquée par l'amorce de la transition démographique ; l'augmentation de l'espérance de vie ; la transformation de l'environnement et le changement de

mode de vie (13). En outre, le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs graves en raison d'une difficulté d'accès aux soins du cancer et d'un cadre de soins de santé incomplet. (14)

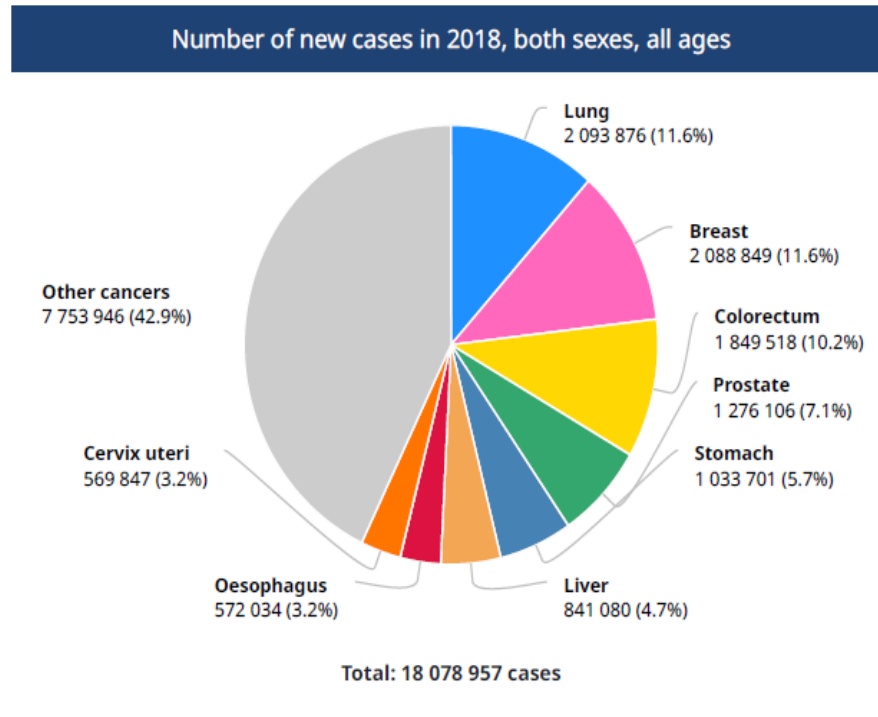


Figure 3 : Incidence du cancer dans le monde. (15)

1.4 Cellule cancéreuse et caractéristiques

La cellule cancéreuse est le support principal du processus néoplasique. Les caractères de la cellule cancéreuse sont le résultat de la transformation graduelle et progressive de l'état de la cellule normale à celui de la cellule cancéreuse. (16)

En règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes. (17)

Bien qu'elles conservent souvent des caractéristiques biologiques résiduelles des cellules normales, les cellules tumorales acquièrent des propriétés nouvelles dues à la transformation maligne. Cette transformation est représentée par des anomalies biologiques, morphologiques, des modifications fonctionnelles et métaboliques : .(18)

1.4.1 Caractéristiques biologiques : (19)

✚ Modifications du comportement cellulaire :

• En culture :

1. Immortalité

Cellules normales (nombre limité de cycles) \neq cellules tumorales (croissance illimitée en présence d'un milieu nutritionnel adéquat)

2. Perte de la dépendance à l'ancrage

Cellules normales (surface solide pour croître) \neq cellules tumorales (croissance sans support)

3. Perte de l'inhibition de contact

Cellules normales (arrêt de la prolifération en contact avec les cellules voisines) \neq cellules tumorales (multiplier pour former des colonies stratifiées)

4. Perte de l'orientation cellulaire

Cellules normales (même orientation) \neq cellules cancéreuses.

5. Aggressivité

Destruction et remplacement des cellules normales (avantage prolifératif).

6. Autosuffisance pour les signaux de croissance

Prolifération en l'absence de facteurs de croissance.

• In vivo :

Contrairement aux cellules normales, les cellules tumorales injectées à des animaux immunodéficients prolifèrent et donnent naissance à une tumeur.

✚ Modifications biochimiques et fonctionnelles :

1. **Mobilité accrue des cellules tumorales** \square phénomènes d'invasion, \square difficulté d'exérèse chirurgicale complète.

2. **Modifications membranaires :**

- Une perte de l'inhibition de contact.

- Modification des propriétés de phagocytose et d'endocytose.
- Modification du transport et de la perméabilité membranaire.
- Apparition de nouveaux Ag ou disparition d'Ag habituels.

3. **Modifications fonctionnelles :**

- Conservation des fonctions normales

Tissu tumoral différencié.

- Perte des fonctions normales

Tissu tumoral indifférencié.

- Acquisition de fonctions nouvelles = Marqueurs tumoraux. Absence de spécificité de tumeur, ou d'organe.

✚ **Caractéristiques morphologiques :**

Ces modifications sont inconstantes et ne sont pas pathognomoniques.

A. **Modifications nucléo-cytoplasmiques :**

1. Taille des cellules

- Taille inégale = anisocytose
- Gigantisme : La cellule tumorale est souvent plus grande que la cellule qui lui a donné naissance, jusqu'à devenir dans certains cas une cellule géante.

2. Noyau

- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
- Taille inégale = anisocaryose
- Formes irrégulières
- Hyperchromatiques (chromatine en mottes irrégulières)
- Membrane nucléaire épaisse et forme souvent des invaginations intranucléaires ; nucléoles nombreux, volumineux.

3. Cytoplasme

- Basophilie accentuée par augmentation de la quantité d'ARNm.
- Il est peu abondant, souvent vacuolisé, avec un réseau de filaments d'actine désorganisé et une augmentation du nombre des ribosomes.
- Modifications de la différenciation cellulaire par perte ou anomalie de certaines d'entre elles.

B. **Anomalies des mitoses :**

- a. Plus nombreuses
- b. Situation anormale (épithéliums)
- c. Morphologie anormale (multipolaires,.)
- d. En nécrose: "mitonécroses.

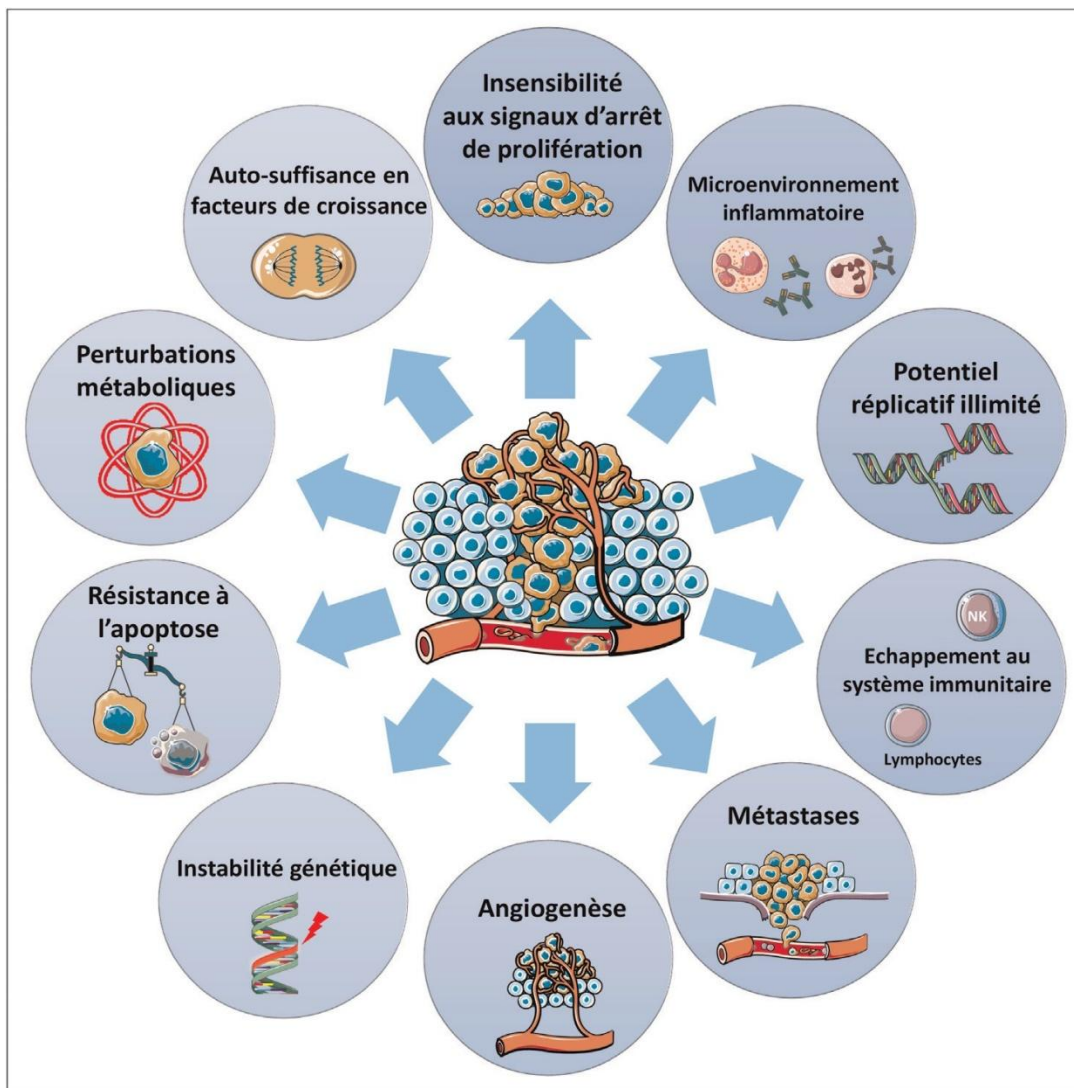


Figure 4 : Représentation schématisque des principales caractéristiques des cellules cancéreuses. **Science-directe**

2 Classification du cancer

2.1 Types du cancer :

Différents types de cancers ont été répertoriés et classés selon :

- L'organe principal : comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal et le cancer du cerveau
- Le tissu à partir duquel ils se développent :(classification anatomopathologique). (20)

	Tissus	Tumeurs
Epithelium	Glandulaire	Adénocarcinome
	Malpighien	
	Urothélial	Carcinome épidermoïde Carcinome urothélial
Conjonctif	Fibroblastique	Fibrosarcome
	Adipeux	Liposarcome
	Muscle strié	Rhabdomyosarcome
	Muscle lisse	Léiomyosarcome
Hématopoïétique		Leucémie, Lymphome
Germinal		Tératocarcinome
	Neuroectodermique	Mélanome

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers. (21)

2.2 Classification TNM :

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952 de classement des cancers selon leur extension anatomique.(22)

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (**T**), dans les ganglions lymphatiques voisins (**N** pour node en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (**M**). Dans son principe, cette classification considère seulement les données cliniques et ne s'applique qu'à des cancers qui n'ont pas encore été traités. (23)

La lettre « **T** » symbolise la tumeur initiale. Elle est cotée de T0 (quand la lésion primitive n'est pas localisée) à T4 pour les tumeurs les plus étendues. Cette cotation dépend du volume tumoral, représenté par le diamètre maximum de la lésion, et de la fixation aux organes voisins (peau, vaisseaux, nerfs, os, etc.). La lettre « **N** », de N0 à N3, dépend du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins. La lettre « **M** » est cotée M0 en l'absence de métastases connues ou M1 en leur présence, quel que soit leur siège, unique ou multiple. De même qu'avec le "N", le pathologiste rendra Mx si aucune information concernant d'éventuelles métastases ne lui sont transmises par le clinicien. (24)

Cette classification a été conçue pour donner aux oncologues de tous les pays un langage commun qui facilite les échanges d'information entre médecins et chercheurs. Elle contribue à codifier les indications de traitement. Selon les localisations tumorales la combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade (de I à IV) plus synthétique. (23)

3 Causes et Facteurs de risque :

On ignore la cause exacte du cancer, mais différents facteurs peuvent jouer un rôle dans ce processus. La majorité des formes de cancer sont causées par des mutations génétiques de cellules qui se produisent pendant la vie d'une personne, sous l'influence de différents facteurs environnementaux comme : (25)

✚ Le Tabac :

- Les produits du tabac devraient causer 1 milliard de morts au cours du siècle, dont beaucoup par cancer. On estime que l'usage du tabac est à l'origine de 22% des cancers dans le monde et contribue à de nombreuses autres maladies. (26)
- L'OMS a identifié la consommation de tabac comme la première cause de décès évitable dans le monde. Bien que le tabagisme entraîne un grand nombre de maladies cardiovasculaires et respiratoires il provoque aussi le cancer du poumon et d'autres organes, et constitue la cause environnementale de cancer la plus étudiée. (27)
- Le risque de cancer du poumon est lié pour un fumeur aux paramètres du tabagisme selon les principes de base de la cancérogenèse chimique: le risque est déterminé par la dose de l'agent cancérogène, la durée d'administration et l'intensité de l'exposition. (28)
- En plus du cancer du poumon, le tabac est responsable de **cancers du larynx, de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du pancréas, des reins et de la vessie** (29)

✚ **La consommation d'alcool :**

- La consommation d'alcool est associée à 3,0 millions de décès par an dans le monde ou 4,2% de tous les décès par cancer: (30)
- L'association causale entre la consommation d'alcool et les cancers buccaux, œsophagiens, hépatiques, et autres, a été clairement établie , par le biais d'études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes menées dans plusieurs populations ayant des niveaux de consommation différents. (31)
- Pour l'ensemble des cancers causés par la consommation d'alcool, le risque est fonction linéaire du niveau de consommation,
- La consommation d'alcool et le tabagisme montrent une interaction synergique dans l'étiologie des cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage. (32)

✚ **les expositions professionnelles :**

- De nombreuses professions et certains produits chimiques présents sur le lieu de travail sont associés à une augmentation du risque de cancer. (33)
- Le cancer lié aux expositions professionnelles affecte souvent les poumons, mais aussi la peau, les voies urinaires, la cavité nasale et la plèvre.
- Un grand nombre d'agents rencontrés principalement dans un contexte professionnel sont classés cancérigènes pour l'homme, comme l'acétaldéhyde, le dichlorométhane, et les dérivés inorganiques du plomb.
- Du milieu des années 1950 que la benzidine et la naphtylamine-2 étaient responsables du cancer de la vessie.
- L'exposition professionnelle au benzène peut se produire dans les industries du pétrole et de la chimie ou il est utilisé comme solvant et intermédiaire. Le composé est connu pour provoquer des leucémies ; des études plus précises parlent de leucémies non lymphocytaires, la leucémie myélogène en particulier (34).
- Toutes les formes d'amiante, dont le chrysotile et l'amphibole, la crocidolite, provoquent le cancer du poumon et le mésothéliome, une tumeur par ailleurs très rare, dérivée de l'enveloppe péritonéale, péricardique ou pleurale. (35)

- Entretiens, de nombreux règlements et programmes efficaces ont été mis en place ces dernières décennies dans de nombreux pays et régions du monde pour éliminer ou réduire l'exposition aux cancérogènes sur le lieu de travail.

La pollution de l'environnement

- On estime que la pollution de l'air, de l'eau et des sols serait impliquée dans le développement d'environ 1 à 4% de tous les cancers.
- Une faible proportion de cancer du poumon (< 5%) est attribuable à la pollution atmosphérique par des effluents industriels, les produits d'échappement des moteurs et autres toxines. (36)
- Les chlorofluorocarbones détruisent la couche d'ozone, ce qui entraîne une élévation du rayonnement UV, et par conséquent une augmentation du risque de cancer de la peau.
- La contamination de l'eau potable ne présente pas de risque cancérogène général, mais des niveaux élevés d'arsenic et de sous-produits chlorés dans certaines populations comportent tout de même un risque. (37)

Les contaminants alimentaires

- La nourriture peut être contaminée par des toxines naturelles ou fabriquées par l'homme, y compris des substances que l'on sait cancérogènes chez l'animal de laboratoire, et dans certains cas chez l'homme. (38)
- Les agents cancérogènes présents à l'état naturel sont les mycotoxines, et en particulier les aflatoxines, qui contribuent au développement du cancer du foie en Afrique et en Asie. (39)
- La nourriture peut être contaminée par des pesticides résiduels. De petites quantités d'amines hétérocycliques, mutagènes et cancérogènes chez l'animal de laboratoire, peuvent être générées lors de la transformation et de la préparation de la nourriture.
- Les moyens pour réduire, et dans certains cas éliminer la contamination alimentaire englobent l'hygiène du stockage, appliquée et réglementée de manière appropriée.

Certaines habitudes alimentaires

- l'excès de viandes animales ou de charcuterie augmente le risque de cancer colorectal ;
- l'excès de sel et d'aliments salés expose à un sur-risque de cancer de l'estomac
- l'excès d'alcool est responsable de 6 % de l'ensemble des cancers en France, dont 63 % des cancers de la bouche et du pharynx, 54 % des cancers du larynx et 26 % des cancers du foie. (40)

LES MEDICAMENTS

- Certains médicaments utilisés pour le traitement des tumeurs malignes peuvent parfois provoquer des tumeurs secondaires. (41)
- Les médicaments exerçant une activité hormonale ou bloquant les effets des hormones peuvent augmenter le risque de certains cancers hormono-dépendants. (42)
- Des médicaments comme le diéthylstilbestrol, provoquant le cancer du vagin suite à une exposition transplacentaire, ont été interdits, alors que l'utilisation d'autres médicaments comme la phénacétine (à l'origine de tumeurs urothéliales) a été restreinte.

4 Prévention et dépistage des cancers :

Le dépistage consiste à réaliser un ou plusieurs examens afin d'établir un diagnostic de cancer chez quelqu'un ne présentant a priori encore aucun symptôme. L'intérêt du dépistage est de repérer la maladie le plus tôt possible, c'est-à-dire à un stade où la prise en charge offrira les meilleurs résultats possibles. Il permet dans certains cas de repérer aussi des lésions précancéreuses, c'est-à-dire des anomalies bénignes susceptibles de devenir cancéreuses sans traitement. (43)

Les examens de dépistage doivent régulièrement être répétés. Dans la plupart des cas, et hors prédisposition familiale particulière, les examens sont renouvelés tous les 2 ou 3 ans, selon le type de tumeur recherché. Pour les personnes ayant une prédisposition génétique au cancer, la nature et la fréquence des examens sont différentes et adaptées à l'histoire familiale ou à la nature de l'anomalie génétique identifiée. (44)

Il existe deux types de dépistage : (45)

➤ LE DÉPISTAGE ORGANISÉ :

Il est mis en place par les pouvoirs publics. Il consiste à inviter gratuitement à une action de dépistage les personnes appartenant à la tranche d'âge dans laquelle la maladie est la plus fréquente. Il existe un dépistage organisé du cancer colorectal chez les personnes de 50 à 74 ans et un dépistage organisé du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans. Les invitations sont reconduites tous les deux ans auprès des personnes sans risque particulier. Pour ceux qui ont une prédisposition familiale ou une susceptibilité génétique, des programmes spécifiques sont proposés.

➤ **LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL :**

Il repose sur la réalisation d'examens réguliers, mais il n'est pas organisé par les pouvoirs publics. Les maladies cancéreuses peuvent bénéficier de tels examens : le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur la réalisation d'un frottis cervico-vaginal qui permet de repérer des lésions précancéreuses ; le dépistage du cancer de la prostate consiste en la réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage sanguin du PSA, une protéine dont le taux est augmenté dans plusieurs pathologies de la prostate ; la surveillance des grains de beauté permet de repérer ceux qui évoluent et qui peuvent être à risque.

On ne sait pas encore dépister tous les types de cancer. Proposer un dépistage suppose qu'un certain nombre de critères soient rassemblés. Ces critères concernent : (46)

- la maladie elle-même il faut qu'elle soit fréquente et entraîne une mortalité importante, mais aussi qu'elle soit détectable à un stade auquel elle peut être soignée ;
- la performance des tests de dépistage ;
- l'existence de traitements efficaces pour ce type de cancer.

Dépister n'est donc pas diagnostiquer : au final, seuls le prélèvement et l'analyse des cellules et tissus concernés (examens anatomo-cyto-pathologiques) permettent de poser un diagnostic avec certitude. (47)

5 Le diagnostic du cancer :

Un diagnostic précis est essentiel pour un bon traitement du cancer. Un ou plusieurs symptômes ne permettent pas de conclure avec certitude à la présence ou non d'un cancer. Des examens médicaux sont nécessaires pour déterminer avec précision la nature, l'étendue et la gravité du problème. (48)

Le seuil de nécessité d'examen doit faire l'équilibre entre, d'une part, l'utilisation des ressources et les effets indésirables liés au diagnostic et aux trouvailles imprévues, et d'autre part, le risque d'omettre ou de retarder un diagnostic de cancer. Des erreurs cognitives du médecin, l'impossibilité d'accéder aux examens en temps voulu, de même que la présentation tardive des patients influencée par les connaissances, le contexte social et les croyances peuvent allonger l'intervalle diagnostique.

Pour beaucoup de cancers, plus le diagnostic est fait tôt, moins les traitements sont lourds et meilleures sont les chances de guérison. L'intérêt du diagnostic précoce est ainsi de mieux soigner, mais aussi de limiter les séquelles liées à certains traitements. (49)

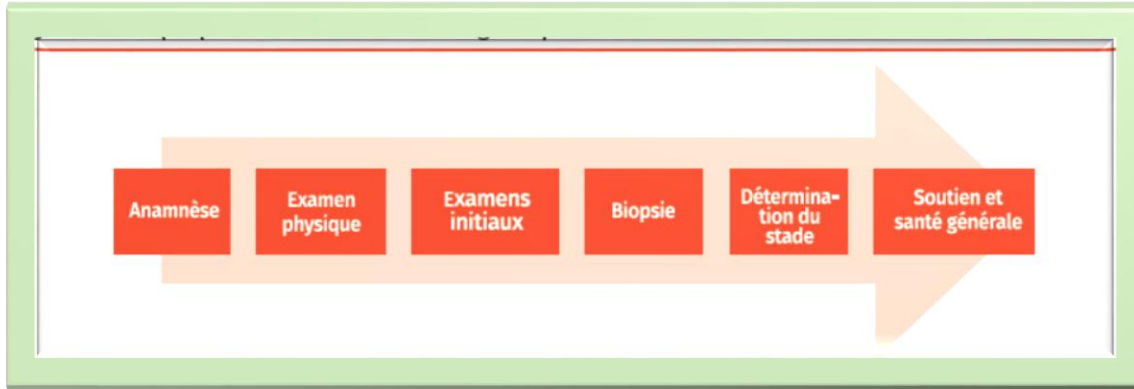


Figure 5 : Les différentes étapes de diagnostic du cancer. (50)

5.1 L'anamnèse :

L'anamnèse ou l'interrogatoire de l'histoire de la maladie nécessite que le patient soit détendu et que le médecin soit attentif. Elle doit rechercher les symptômes évocateurs de l'altération de l'état général ou de métastase, elle doit également tenir compte des antécédents familiaux de cancer : « prédisposition génétique au cancer », le statut social du malade (Tabac, pratiques sexuelles), et de certains antécédents médicamenteux prédisposant au cancer.

Les connaissances cliniques d'un médecin, et sa familiarité avec les antécédents médicaux et les facteurs de risque du patient (tels que le tabagisme, les antécédents familiaux et l'obésité) sont essentiels pour déterminer la nécessité de procéder à d'autres examens. (51)

5.2 L'examen physique :

En présence de tout soupçon de cancer, un examen physique méthodique, de la tête aux pieds, est nécessaire pour déterminer le foyer primitif possible et préciser l'étendue de la maladie. L'anamnèse clinique guide l'examen, lequel doit se concentrer dans la région probable du cancer primitif. Un examen physique général peut également relever les caractéristiques évoquant une atteinte métastatique, comme des masses, l'ictère, un épanchement pleural, l'hépatomégalie, l'ascite et l'élévation de la pression intracrânienne. (52)

5.3 Examens initiaux :

- ❑ Les anomalies dans les résultats de laboratoire peuvent indiquer la présence d'un cancer, de métastases ou d'un syndrome paranéoplasique. En prévision d'une possible biopsie, demander un rapport international normalisé et une formule sanguine complète pour répertorier la numération plaquettaire. Il importe de connaître le taux initial de créatinine chez les patients qui subiront un examen d'imagerie avec produit de contraste. (53)

Bilan de laboratoire recommandé pour poser un diagnostic de cancer

- Formule sanguine complète.
 - Taux de créatinine.
 - Taux d'électrolytes.
 - Taux de calcium, de magnésium et de phosphate.
 - Tests de la fonction hépatique, y compris taux d'albumine.
 - Rapport international normalisé.
 - Taux de lactate déshydrogénase.
 - Électrophorèse des protéines sériques, si indiquée sur le plan clinique.
 - Marqueurs tumoraux, le cas échéant.
-
- ❑ Les marqueurs tumoraux sont des substances produites par les cellules cancéreuses ou par la réponse de l'hôte au cancer. Ces marqueurs constituent un groupe hétérogène de molécules, dont des hormones (β -gonadotrophine chorionique humaine), des enzymes (antigène prostatique spécifique), des protéines et glycoprotéines (antigène du cancer 125), et des antigènes oncofœtaux (antigène carcinoembryonnaire et α -fœtoprotéine). Les marqueurs tumoraux varient beaucoup en sensibilité et en spécificité selon les cancers, et peuvent être élevés dans les affections bénignes. Les marqueurs tumoraux sont utiles pour suivre un cancer connu afin d'évaluer la réponse au traitement ou durant les soins aux survivants du cancer dans le but de dépister une récurrence. (54)

Marqueurs tumoraux	
MARQUEUR TUMORAL	TYPE DE CANCER
CEA	Côlon, hépatocellulaire
Antigène carbohydre 19-9	Pancréas, canal biliaire
5-HIAA urinaire	Neuroendocrinien
Antigène du cancer 15-3	Sein
Antigène du cancer 125	Ovaire
APS	Prostate
α -fœtoprotéine	Hépatocellulaire, cellule germinale
β -Hcg	Cellule germinale, trophoblastique gestationnelle
Thyroglobuline	Thyroïde

Tableau 2 : les marqueurs tumoraux dans les différents types de cancer. (55)

❑ Les résultats d'imagerie confirment la présence d'une tumeur maligne et déterminent le meilleur endroit pour prélever un échantillon aux fins de biopsie. À moins de très forts soupçons cliniques de cancer, il faut demander l'examen le moins invasif qui administre la dose la plus faible de rayonnements. Une mammographie diagnostique et une échographie mammaire sont indiquées si un cancer du sein est soupçonné. Une radiographie pulmonaire est un premier examen approprié dans les cas de soupçons de cancer du poumon, et l'échographie est appropriée en présence de symptômes abdominaux et d'adénopathie isolée. Les examens d'imagerie additionnels sont dictés par les trouvailles radiologiques (56).

Dans les cas où les soupçons cliniques de tumeur maligne sont très élevés, il serait raisonnable d'effectuer une tomodensitométrie (TDM) en premier lieu (57). Toute trouvaille très suspecte rapportée sur une radiographie pulmonaire ou une échographie requiert une TDM avant la biopsie.

5.4 Biopsie :

❑ Le traitement du cancer repose sur la connaissance exacte de la pathologie tumorale, et pour accepter les nouveaux patients, les centres de traitement du cancer exigent des résultats de pathologie. Il est donc essentiel d'effectuer une biopsie en présence de forts soupçons de tumeur

maligne. Les biopsies sont idéalement effectuées sur la tumeur soupçonnée la plus accessible afin de réduire les complications au minimum. Les autres moyens d'obtenir des résultats de pathologie sont notamment l'excision des nœuds lymphatiques touchés, la cytologie des épanchements ou de l'ascite, ou des interventions telles que l'endoscopie, la bronchoscopie, la médiastinoscopie ; la pleuroscopie ou la coloscopie (58) Toute biopsie qui présente un risque élevé de saignement, comme les biopsies des organes solides, exige une bonne gestion de l'anticoagulation (59).

❑ Les échantillons de tumeurs doivent être adéquats aux fins d'examen histologique, de classification immunohistochimique et de profilage moléculaire. Ainsi, les biopsies au trocart ou excisionnelles sont préférables, puisque le tissu d'aspirat par aiguille fine pourrait être insuffisant pour effectuer une analyse complète.

5.5 Détermination du stade

❑ Après l'obtention des résultats de pathologie, le patient doit être recommandé à l'oncologue approprié. Pour éviter tout autre délai, il faut demander les examens de détermination du stade immédiatement après avoir posé le diagnostic. Ainsi, le stade est déterminé, ou sur le point de l'être, avant que le patient voie son oncologue, et le traitement peut donc être instauré plus tôt. Les examens de détermination du stade doivent refléter la distribution typique des métastases du cancer en question, de même que tout symptôme signalé par le patient (60). Les cancers du sein et de la prostate asymptomatiques au stade précoce n'exigent pas d'examens de détermination du stade (61,62)

❑ La tomодensitométrie avec produit de contraste est généralement utilisée pour évaluer le thorax, l'abdomen et le pelvis (63) , alors que la scintigraphie peut détecter les métastases osseuses. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut jouer un rôle dans la détermination du stade des cancers du rectum et de la prostate. L'imagerie cérébrale a recours à la TDM, plus facile à obtenir, ou à l'IRM, qui détecte 2 à 3 fois plus de lésions que la TDM, surtout celles de moins de 5 mm. L'IRM du cerveau est supérieure pour détecter la maladie leptoméningée et l'envahissement des nerfs crâniens (64) . Les oncologues poussent parfois plus loin la détermination du stade à l'aide de l'imagerie fonctionnelle (p. ex. tomographie par émission de positons), qui est indiquée dans certains cas de cancer afin d'en déterminer le potentiel de résection (65).

6. La réponse immunitaire antitumorale

La réponse antitumorale innée constitue une première ligne de défense de l'organisme contre les cellules tumorales. Cette réponse n'implique pas la reconnaissance spécifique de l'antigène et ne nécessite pas de sensibilisation préalable. Elle est assurée par plusieurs effecteurs dont les plus importants sont des cellules NK (Natural Killer), et les cellules phagocytaires (66).

La réponse antitumorale adaptative se déroule lorsque les cellules de l'immunité innée n'ont pas été suffisamment efficaces pour éliminer toutes les cellules anormales, les cellules tumorales peuvent être reconnues spécifiquement par les lymphocytes T ou B.

La réponse antitumorale doit être déclenchée par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), il a été démontré que les cellules dendritiques étaient les CPA les plus efficaces pour engendrer des effecteurs cytotoxiques spécifiques des cellules tumorales *in vivo*. La lyse spécifique de cellule tumorale par des lymphocytes T cytotoxiques est la phase effectrice d'une réponse immunitaire « idéale », lorsqu'elles sont activées, les cellules effectrices peuvent lyser les cellules tumorales qui présentent l'antigène (67).

6.1. Les effecteurs de l'immunité anti-tumorale

➤ Les cellules natural killer

Les cellules *Natural killer* (NK), composant essentiel de l'immunité innée, sont capables d'éliminer des cellules anormales (tumorales ou infectées) sans sensibilisation préalable. Les cellules NK peuvent être activées par des cellules tumorales exprimant faiblement les molécules du CMH de classe I et/ou fortement des ligands de récepteurs activateurs, ou encore par des cellules tumorales recouvertes d'IgG. (68).

Une fois activées, les cellules NK peuvent lyser les cellules tumorales (par les voies Perforine/Granzyme, Fas-FasL, TRAIL) mais également proliférer et produire des cytokines (IFN γ , GM-CSF, TNF α) et des chimiokines (CCL3, CCL4, CCL5 par exemple). Les cytokines et chimiokines produites peuvent participer au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires. Le rôle des cellules NK dans l'immunité anti-tumorale a été mis en évidence en particulier dans des modèles murins de métastases pulmonaires ou hépatiques où une déplétion des cellules NK entraîne une augmentation du développement métastatique. (69)

➤ Les lymphocytes T

Les lymphocytes T CD8, appartenant au système immunitaire adaptatif, constituent l'autre population majeure de l'immunité anti-tumorale. Ils reconnaissent spécifiquement des antigènes tumoraux présentés par les molécules du CMH de classe I à la surface des cellules tumorales et conduisent à la lyse de la cellule tumorale. (70)

6.2. Lyse des cellules tumorales :

Les lymphocytes T CD4 peuvent lyser les cellules tumorales de façon indirecte soit par l'intermédiaire de cytokines, soit en stimulant d'autres cellules comme les macrophages ou les polynucléaires éosinophiles. Cependant, leur principale fonction est de jouer un rôle majeur dans la différenciation des lymphocytes T CD8 en cellules mémoires (71). Les principales cellules T cytotoxiques sont les lymphocytes T CD8. Ceux-ci utilisent deux voies principales pour tuer les cellules tumorales.

- La première voie, dite perforine/granzyme, fait appel à un ensemble de molécules et à une cascade d'événements qui conduisent à l'apoptose de la cellule tumorale. La perforine sécrétée par LT CD8 crée des pores à la surface de la cellule cible et permet la pénétration d'enzymes, en particulier les granzymes, qui clivent en aval d'autres molécules, les caspases, et induisent l'apoptose.
- La deuxième voie implique une interaction entre des ligands (exprimés par les cellules T CD8) et leurs récepteurs (exprimés par les cellules tumorales) appartenant à la famille des *tumor necrosis factor* — *tumor necrosis factor receptor* (TNF-TNFR) tels que Fas-FasL ou TRAIL-DR5. Ces interactions conduisent à une cascade d'événements intra-cellulaires qui aboutit à l'apoptose de la cellule tumorale. Enfin, les cellules T CD8 libèrent des cytokines telles que le *tumor necrosis factor* (TNF) et l'interféron (IFN) qui ont une action cytotoxique lorsqu'elles sont libérées à proximité des cellules cibles.

7. Mécanismes d'échappement au système immunitaire :

7.1. Modifications intrinsèques à la cellule tumorale

7.1.1. Action sur la présentation des antigènes tumoraux

Un des mécanismes les plus importants est la diminution voire l'absence complète d'expression des molécules de CMH de classe I (et éventuellement de classe II) à la surface des cellules

tumorales avec pour conséquence une diminution de la présentation des antigènes tumoraux conduisant à une absence de reconnaissance de la cellule tumorale par les lymphocytes T CD8.

Les mécanismes moléculaires responsables de ces anomalies sont nombreux : les délétions partielles ou totales ou des mutations ponctuelles des gènes de CMH de classe I ; des anomalies du gène ou de la synthèse de la 2-microglobuline ou des molécules TAP (72, 73). Toutes ces altérations aboutissent à une perte totale ou partielle des capacités de présentation antigénique par les cellules tumorales.

7.1.2. Résistance des cellules tumorales à l'apoptose

Comme vu précédemment, les cellules tumorales sont sensibles à l'apoptose médiée par les molécules Fas/FasL et DR5/Trail. Au cours du temps, certaines cellules tumorales s'échappent à la mort du fait de la perte ou de la diminution de Fas (74). À l'inverse, certaines cellules tumorales expriment FasL alors qu'elles n'expriment pas Fas. L'interaction du récepteur Fas exprimé par certains lymphocytes T CD8 avec son ligand (FasL) va conduire à l'apoptose des cellules TCD8. De plus, les cellules tumorales peuvent produire du FasL soluble induisant l'apoptose des cellules du voisinage exprimant Fas. Les cellules tumorales peuvent également sur-exprimer des molécules anti-apoptotiques (Bcl-2, c-Flip) ce qui va les protéger de la lyse par les cellules T CD8 (75, 76). L'activité apoptotique induite par TRAIL est également souvent inhibée par les cellules tumorales suite à de nombreuses mutations ou perte d'expression de gènes impliqués dans la cascade des caspases (77).

7.2. Création d'un microenvironnement suppresseur

Les cellules tumorales peuvent également favoriser le développement d'un microenvironnement suppresseur, c'est-à-dire empêchant le développement d'une réponse immunitaire efficace. Ainsi, elles peuvent produire des cytokines immunosuppressives telles que le TGF β , l'IL-10, le VEGF, IDO qui peuvent inhiber l'activation des effecteurs de l'immunité anti-tumorale (78). Mais les tumeurs peuvent également favoriser le recrutement ou la différenciation de cellules suppressives d'origine myéloïde ou lymphoïde. Le microenvironnement tumoral comporte des cellules myéloïdes (dendritiques, macrophages, cellules myéloïdes suppressives, neutrophiles) et d'origine lymphoïde (lymphocytes T régulateurs) ayant potentiellement un rôle immunosuppresseur.

7.3. Épuisement des lymphocytes T

Au cours du développement du cancer, le système immunitaire va peu à peu s'épuiser et les lymphocytes TCD8 notamment ne vont plus être capables de lyser les cellules tumorales. On peut

distinguer différents niveaux d'épuisement tels que l'anergie et l'exhaustion. L'anergie est un état de non réponse des lymphocytes T (CD4 et CD8) qui résulte de l'engagement du complexe CMH-peptide-RcT (signal 1) en l'absence de molécules de co-stimulation (signal 2) (79). Cela se traduit par l'incapacité des lymphocytes T à proliférer et à exercer des fonctions cytotoxiques. Les cellules tumorales qui, en grande majorité, n'expriment pas de molécules de co-stimulation vont conduire à l'anergie des lymphocytes T. De même, les cellules dendritiques au sein du microenvironnement tumorales comme nous venons de le décrire sont rendues tolérogènes car elles expriment un phénotype de cellules immatures (exprimant de faible niveau de co-stimulation), ce qui conduit également à l'anergie des lymphocytes T. La stimulation chronique des lymphocytes T CD8 par l'antigène tumoral conduit quant à elle à leur épuisement (exhaustion), lequel se traduit également par une perte de fonctions cytotoxiques et de sécrétion de cytokines. (80) . De même, de nombreux éléments au sein du microenvironnement tumoral vont conduire à l'exhaustion des lymphocytes T. Outre la persistance de l'antigène, des cellules et des facteurs immuno-suppressifs, tels que les MDSC, les Treg, les cytokines (IL-10, TGF , VEGF), les composants NOS, ROS, IDO, ou bien encore des changements physiologiques (hypoxie) contribuent à l'état d'épuisement des lymphocytes T CD8 infiltrant les tumeurs (81,82) .L'épuisement des lymphocytes T CD8 est accompagné d'une forte expression de molécules inhibitrices exprimées à leur surface incluant PD-1, Tim-3, Lag3, 2B4, CTLA-4.Par ailleurs, il a été démontré que la co-expression de plusieurs de ces molécules à la surface des cellules TCD8 était associée à des stades d'épuisement de plus en plus avancés (83) .

● **Chapitre 2 : Traitement du Cancer**

L'entrée dans la maladie est toujours un moment douloureux pour le patient et ses proches. Le diagnostic est souvent difficile à accepter et la méconnaissance des différentes étapes de la prise en charge accentue ce sentiment.

1 La prise en charge du patient

1.1. L'annonce de la maladie :

Le premier Plan cancer a institué la mise en place d'une consultation d'annonce pour toutes les personnes chez lesquelles un cancer a été diagnostiqué. L'objectif est de rendre l'épreuve moins traumatisante et de favoriser les échanges entre le patient et des interlocuteurs privilégiés au sein de l'établissement où il est pris en charge.

Il est ainsi prévu que le patient soit d'abord reçu par un médecin. Celui-ci lui fait part du diagnostic et de la stratégie thérapeutique qui a été envisagée par un groupe de spécialistes de l'établissement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP, voir plus loin). Si le patient le souhaite, il peut demander à rencontrer d'autres professionnels : assistant social, psycho-oncologue, diététicien... Le dispositif d'annonce prévoit en outre de renforcer le lien avec le médecin généraliste dont le rôle est déterminant dans le suivi au quotidien, pendant et après la maladie. (84)

1.2. L'équipe soignante : (85)

- ❖ **L'anatomo-pathologiste** : est un médecin qui analyse les biopsies à partir desquelles sont établis le diagnostic initial de la maladie, puis d'éventuels bilans de son évolution.
- ❖ **Le cancérologue ou oncologue** : est un médecin spécialiste du cancer. Il peut être chirurgien oncologue, radiothérapeute oncologue ou encore oncologue médical selon son domaine d'expertise thérapeutique (chirurgie, radiothérapie ou traitements médicamenteux).
- ❖ **Le radiologue** est un médecin spécialiste des techniques d'imagerie et de l'interprétation de leurs résultats.
- ❖ **L'infirmier** est en charge des soins, de l'administration des traitements et de la surveillance des malades.
- ❖ **Le kinésithérapeute** réalise des actes manuels ou utilise des appareils pour favoriser le mouvement et/ou la rééducation de certaines parties du corps qui peuvent être atteintes durant la maladie.

- ❖ **L'ergothérapeute** favorise la réadaptation du patient à ses activités habituelles, qu'elles soient personnelles et/ou professionnelles. Il propose l'adaptation physique du patient ou l'adaptation technique de son environnement (habitat, travail...) pour réduire l'impact de la maladie sur les habitudes de vie.
- ❖ **Le nutritionniste** est un médecin spécialisé en nutrition. Il propose une prise en charge nutritionnelle pour prévenir ou traiter certaines difficultés : amaigrissement, perte d'appétit
- ❖ **Le psychologue** est un professionnel non médecin. Il est présent pour entendre et parler des souffrances, angoisses ou inquiétudes que peut engendrer la maladie chez les patients atteints de cancer. En cancérologie, il s'agit souvent de psychologues spécialisés dans les difficultés liées à la maladie tumorale. On les appelle psycho-oncologues.
- ❖ **Le psychiatre** est un médecin spécialisé dans les troubles de l'humeur : anxiété, dépression... Il peut diagnostiquer et prendre en charge ces affections, par un soutien psychothérapeutique ou médicamenteux, lorsqu'elles perturbent significativement la vie du malade.

2. Principes du traitement des cancers

2.1. Objectifs du traitement :

L'objectif du traitement peut être :

- **Curatif** : permet la réémission voire, dans certains cas, la guérison du malade
- **Palliatif** : adapte en vue de freiner l'évolution de la maladie afin de garantir la meilleure qualité de vie possible (86 ; 87).

2.2. Choix de la stratégie thérapeutique :

Elle repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie, et plusieurs traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie). Ces trois types de traitement ne sont pas nécessairement utilisés, et selon le cas, ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle.

Le choix thérapeutique est fait dans une équipe thérapeutique associant des professionnels de la santé de différentes disciplines. Ce choix tient compte du type de cancer, de son évolution et de sa localisation, des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse au traitement dépendant de la maladie et du patient. (88).

2.3. Types de traitements :

2.3.1. La chirurgie :

Elle est d'autant plus efficace lorsqu'elle est précoce et quand la tumeur n'est pas encore métastasée.

La chirurgie carcinologique est restée pendant de nombreuses années le seul traitement anticancéreux disponible, actuellement, elle s'intègre dans un projet thérapeutique. Sa mise en oeuvre nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire. Elle doit être planifiée et impose la connaissance au préalable de la nature histologique de la tumeur. Cela nécessite la réalisation de biopsies ou de résections endoscopiques. Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néoadjuvant. Enfin, il est important de connaître les limites du geste chirurgical qui ne traite pas la maladie micro-métastatique. Cette dernière requiert l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie. La chirurgie carcinologique s'intègre donc dans une stratégie thérapeutique même si elle reste, dans plus de 80% des cas, le recours thérapeutique majeur. Elle peut être palliative dans des cancers à des stades avancés en situation d'urgence (89,90).

2.3.2. La radiothérapie:

La radiothérapie ; comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade (91).

2.3.2.1. Types de la radiothérapie

Il existe différents types de radiothérapie :

- ✚ **La radiothérapie externe** : utilise plusieurs types de rayonnement :
 - Des photons : qui sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau, utilisés pour les tumeurs profondes (exemple : cancer du côlon) ;
 - Des électrons : qu'il faut administrer en doses élevées jusqu'à quelques centimètres de la surface de la peau et une petite dose au-delà, utilisé pour les traitements superficiels, par

exemple les cancers de la peau.

- Des protons : l'énergie de dépôt nécessite une extrême précision, ce qui limite donc la dose non désirée. Ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale (92).

✚ La curiethérapie (brachythérapie)

La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter, utilisée dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau.

✚ Radiothérapie métabolique

Elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radiopharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses (93).

2.3.2.2. Les effets secondaires d'une radiothérapie

Les effets secondaires diffèrent largement d'une personne à l'autre selon la localisation et le volume irradié, la dose délivrée, la radiosensibilité individuelle du patient et son état général. L'équipe médicale vous informe sur ceux qui peuvent se produire dans votre cas et sur les moyens d'y faire face. Votre suivi régulier permet de les détecter et de réajuster le traitement si nécessaire. Les effets secondaires décrits ci-dessous sont les effets possibles les plus couramment observés. (94)

• La fatigue

La découverte du cancer, l'appréhension des examens et des traitements, les déplacements quotidiens pour se rendre aux séances de radiothérapie, les traitements antérieurs (chirurgie ou chimiothérapie), une anémie, etc., provoquent souvent une fatigue physique et morale. La fatigue a des répercussions importantes sur les activités quotidiennes, ainsi que sur la qualité de vie. Elle est à l'origine de sentiments d'impuissance, de détresse et parfois de dépression. C'est la raison pour laquelle elle doit être prise en charge dès qu'elle apparaît.

• Les problèmes de fertilité

Il est formellement contre-indiqué de débiter une grossesse pendant une radiothérapie. En effet, les rayons risquent de provoquer des malformations du fœtus. Il est conseillé d'attendre au moins

18 mois après la fin du traitement.

Chez les femmes non ménopausées, une radiothérapie du bas-ventre perturbe le fonctionnement des ovaires : les règles s'arrêtent et la ménopause peut s'installer. Dans ce cas, en fonction du type de cancer gynécologique traité, le médecin peut prescrire un traitement hormonal substitutif qui permet de diminuer les effets secondaires de la ménopause. Pour éviter ce risque, dans certains cas ou chez des patientes très jeunes, une technique chirurgicale permet de déplacer les ovaires avant le traitement pour les protéger des effets des rayons et préserver leur fonctionnement : on parle de transposition des ovaires.

- **Une réaction inflammatoire**

Un gonflement de la région irradiée (appelé œdème) peut apparaître en cours de traitement. Un œdème est lié à l'accumulation de lymphocytes et de liquide dans les tissus au niveau de la zone traitée. Il est le plus souvent modéré, persiste parfois après le traitement et disparaît au cours de l'année qui suit.

- **Des effets sur le sang**

Ils sont cependant possibles dans certains cas, par exemple lors d'une radiothérapie très large du thorax, de l'abdomen et du pelvis, ou en cas d'irradiation d'une partie importante de la moelle osseuse, là où se fabriquent les différents éléments du sang. L'apparition inhabituelle de bleus ou de petites taches rouges ou mauves sur la peau (purpura), notamment au niveau des jambes, doit être signalée, car cela peut être lié à une diminution des plaquettes

- **Les effets secondaires Au niveau de la peau**

Les rayons provoquent parfois des réactions au niveau de la peau. Après deux semaines de traitement, la réaction la plus fréquente est une rougeur de la peau au niveau de la zone irradiée. Cette rougeur, appelée érythème cutané, est semblable à un coup de soleil. Elle varie selon le type de peau.

2.3.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie des cancers est née au décours de la Seconde Guerre mondiale avec la découverte de plusieurs composés susceptibles de provoquer des cassures de l'ADN (comme le font les radiations ionisantes) en se liant avec lui de façon covalente. (95)

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récives, elle peut être systémique ou régionale.

Elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

- ✚ En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse :
traitement néoadjuvant
- ✚ En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récurrences : traitement adjuvant ;
- ✚ En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant ;
- ✚ En situation de cancers disséminés ou métastatiques, ou ils sont utilisés en différentes lignées :
 - Première lignée : traitement utilisable en première intention ;
 - Deuxième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la première lignée de traitement ;
 - Troisième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la deuxième lignée de traitement (96,97).

2.3.3.1. Mécanismes d'action :

Parmi les types de chimiothérapie, on compte les suivants : (98)

- Les **agents altérant l'ADN** ces agents empêchent les cellules de se diviser en changeant leur ADN pour qu'elles ne puissent pas le copier. Puisque les cellules cancéreuses se développent et se divisent rapidement, elles finissent par mourir parce qu'elles n'ont pas le temps de réparer l'ADN endommagé.
- Les **antimétabolites** agissent comme les composantes de base de l'ADN ou de l'ARN dont les cellules cancéreuses ont besoin pour se développer et survivre. Lorsqu'une cellule cancéreuse utilise les antimétabolites de l'agent chimiothérapeutique plutôt que ses propres substances, l'ADN est endommagé et la cellule meurt.
- Les **antimitotiques** bloquent le processus de division cellulaire, appelé mitose, et ainsi empêchent les cellules de se diviser et de se multiplier.
- Les **antibiotiques antitumoraux** se lient à l'ADN et l'empêchent de fonctionner correctement, causant la mort de la cellule. Ces agents sont différents des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections.
- Les **inhibiteurs de l'enzyme de réparation de l'ADN** empêchent la réparation normale des

dommages à l'ADN à l'intérieur de la cellule. Ces agents chimiothérapeutiques attaquent les Enzymes qui réparent habituellement les dommages à l'ADN. Si une cellule cancéreuse ne peut réparer les dommages à l'ADN, elle meurt.

Les antinéoplasiques n'attaquent pas uniquement les cellules cancéreuses; ils peuvent affecter toute cellule saine qui se reproduit rapidement, comme les cellules de la moelle osseuse, du tube digestif... . Cela explique les toxicités usuellement rencontrées lors des chimiothérapies anticancéreuses. (99)

Les recherches en chimiothérapie anticancéreuse ont démontré que, dans certains cas, une combinaison de deux, trois ou même quatre médicaments, donnés simultanément ou à des intervalles prédéterminés, est plus efficace pour empêcher la multiplication des cellules cancéreuses que l'administration régulière d'un seul médicament. Ce protocole thérapeutique est déterminé par différents facteurs dont le type de cancer et son évolution biologique, le stade de la maladie, l'état de santé général du patient, etc. Chaque cancer est un cas individuel. Le médecin spécialiste saura choisir le ou les médicaments appropriés afin de minimiser les effets secondaires et de maximiser l'action des agents antinéoplasiques dans le but de détruire les cellules cancéreuses. (100)

2.3.3.2. Modes d'administration :

Il est possible d'administrer les médicaments de chimiothérapie de plusieurs façons :

- Par des injections dans une veine (voie intraveineuse) ;
- Par la bouche (voie orale) ;
- Par des injections dans le muscle (voie intramusculaire) ;
- Plus rarement, directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme envahie par les cellules cancéreuses.

La façon d'administrer des médicaments de chimiothérapie varie en fonction des médicaments utilisés, de la fréquence et de la durée du traitement. L'équipe médicale adapte le mode d'administration en fonction de chaque personne malade et de la nature du médicament. L'efficacité du traitement n'est pas liée à la façon dont il est administré. (101)

Quel que soit le mode d'administration, le médicament pénètre dans la circulation sanguine pour

atteindre les cellules cancéreuses. Lorsque les médicaments sont pris à la maison, il est important de respecter le protocole thérapeutique établi par l'équipe médicale, ce protocole tient compte de l'interaction des différents agents antinéoplasiques, et la rupture de cet équilibre pourrait annuler les résultats thérapeutiques escomptés.

Il est de ce fait difficile de déterminer d'emblée de façon précise la durée exacte de la chimiothérapie.

- ✓ La durée d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante est variable selon les situations. Elle est en moyenne de 3 à 5 mois.
- ✓ La durée d'un traitement de chimiothérapie adjuvante est en moyenne de 5 à 6 mois. Elle varie parfois de quelques semaines à deux ans.
- ✓ La durée d'une chimiothérapie métastatique varie de 3 mois à plus d'un an.

2.3.3.3. Les effets secondaires d'une chimiothérapie

Le traitement peut être épuisant pour le patient. Les techniques chimio thérapeutiques courantes actuelles ont un certain nombre d'effets secondaires touchant en général les cellules corporelles à division rapide. Les effets secondaires importants les plus rencontrés (en fonction de l'agent) sont :

- mucites, c'est-à-dire une inflammation des muqueuses, notamment buccale. Elle apparaît environ 1 à 2 semaines après le début du traitement et peut empêcher de boire ou de manger lorsqu'elle est sévère. (102)
- alopécie (perte des cheveux) ;
- nausées et vomissements (on parle du *risque émétogène* des anticancéreux)
- diarrhée ou constipation ;
- toxicité hématologique qui concerne :
 - ✓ les globules rouges : Cette toxicité peut entraîner une anémie. En prévention, il est préconisé l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) selon le type de chimiothérapie et le taux d'hémoglobine à la prescription (inférieur à 10 g),
 - ✓ les globules blancs : Cette toxicité peut entraîner une dépression du système immunitaire d'où des infections (potentiellement mortelles) et des états septiques. En

prévention il est préconisé d'utiliser des facteurs de croissance granulocytaires (GCSF) selon le type de chimiothérapie,

- ✓ les plaquettes : Cette toxicité peut entraîner des hémorragies ;
- cardiotoxicité ; hépatotoxicité ; néphrotoxicité ;
- toxicité unguéale, c'est-à-dire des lésions des ongles (mains et pieds) qui peuvent être douloureuses et inesthétiques. Sa prévention repose sur des soins locaux (vernis opaques durcisseurs) et des soins de froid (compresses congelées mises autour des poignets et des chevilles) 15 minutes avant, pendant et 15 minutes après la chimiothérapie (Taxotère) ;
- neurotoxicité ; neuropathie périphérique sensitive qui est une affection évolutive, persistante et parfois irréversible caractérisée par une douleur, un engourdissement et une sensibilité au froid des mains et des pieds marquée par des picotements au niveau des doigts mais aussi du nez, des joues et des arcades sourcilières (103)

Le cancer est une maladie difficile à traiter, il s'agit d'une pathologie maligne et mortelle dont la prise en charge thérapeutique expose le patient à différents effets secondaires vu que c'est une thérapie qui détruit à la fois les cellules cancéreuses et les tissus sains d'où l'intérêt d'une thérapie innovante qui cible spécifiquement les cellules cancéreuses à l'épargne des cellules saines. Cette dernière correspond à des thérapies ciblées, et parmi lesquelles figurent les anticorps monoclonaux qui améliorent de manière significative le pronostic des patients mais peuvent également provoquer des effets secondaires dont le profil dépend largement de la cible des médicaments.

● **Chapitre 3 : La biothérapie en cancérologie**

1 La biothérapie

1.1. Historique :

Le terme « biothérapies contre le cancer » comprend toutes les substances d'origine biologique transformées ou mises au point pour traiter le cancer, y compris les traitements par cellules immunitaires et anticorps. Tous ces traitements ont des mécanismes qui mobilisent le système immunitaire et qui sont très prometteurs et ciblés, et suscitent beaucoup d'enthousiasme dans le milieu de la recherche. (104)

Les biothérapies modernes sont apparues à la fin des années 1970 en s'appuyant sur deux révolutions technologiques majeures : le clonage ou la synthèse artificielle d'un acide désoxyribonucleique (ADN) codant une protéine d'intérêt thérapeutique issue du vivant et sa production à une échelle industrielle en conditions GMP ; le premier exemple en fut l'insuline, obtenue par génie génétique presque simultanément par Herbert Boyer (co-fondateur de Genentech) et par Walter Gilbert (cofondateur de Biogen) la génération d'anticorps monoclonaux de spécificité prédéfinie, à l'aide de la technique des hybridomes développée par Georges Kohler et Cesar Milstein (105).

1.2. Définition

Les biothérapies correspondent en effet à l'utilisation d'une molécule, de cellules, ou d'organismes issus du vivant, voire de tissus, à des fins thérapeutiques. (106)

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physicochimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.(107)

Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies , donc produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées pour produire ces substances (108) De plus, les biotechnologies permettent de produire des substances particulières, les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion, qui ont révolutionné le traitement de nombreuses maladies. (109)

Les biothérapies ont une structure moléculaire très différente des médicaments chimiques. Ces derniers sont des molécules produites par synthèse chimique, qui sont petites, simples et de bas poids moléculaire. Les biothérapies sont des molécules produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Elles sont de grande taille, de structure complexe, hétérogène et de poids moléculaire élevé. (110)

Les biothérapies sont regroupées en deux familles : (111)

- Les protéines thérapeutiques : facteurs de croissance cellulaire, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes,...
- Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : anticorps qui proviennent d'un clone cellulaire et qui reconnaissent de façon spécifique une cible unique.

Mais aussi :

- Médicaments de **thérapie génique** (transfert de gènes, intervention sur les gènes)
- Médicaments de **thérapie cellulaire** (cellules souches ou différenciées),
- Médicaments issus de **l'ingénierie cellulaire ou tissulaire** (différentes greffes de tissus vivants).

1.3. Fabrication d'une biothérapie :

Pour fabriquer des médicaments de biothérapie, il faut modifier le patrimoine génétique de bactéries ou des cellules animales, la séquence d'ADN codant pour la molécule d'intérêt thérapeutique est introduite dans une cellule apte à se multiplier en culture. (112)

peut s'agir :

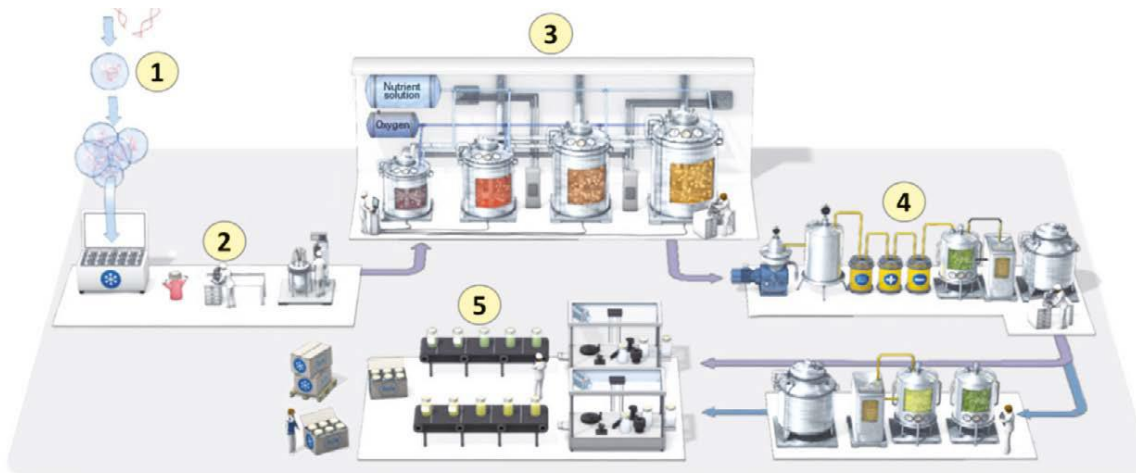
- d'une bactérie,
- d'une levure,
- ou d'une cellule de mammifère issue d'une lignée cellulaire.

La multiplication des cellules alors dites « recombinantes » permet d'obtenir une souche de cellules mères aisément conservées par congélation (banques cellulaires). La souche la plus adaptée aux besoins est ensuite multipliée par culture en bioréacteur. Ce clone cellulaire produira en grande quantité la protéine souhaitée qui sera ensuite isolée par centrifugation et filtration puis purifiée par chromatographie avant son conditionnement final. Ce mode de production est beaucoup

plus complexe et coûteux que la production d'une substance chimique traditionnelle. Cultiver des milliards de cellules demande une technologie avancée et des soins attentifs (parce qu'on utilise des organismes vivants).

De ce fait, les biothérapies sont plus chères que les médicaments « de synthèse chimique » fabriqués à partir de matières premières inertes. Elles sont donc plutôt développées pour soigner des maladies graves ou chroniques. (113)

Les principales étapes de la fabrication d'une biothérapie : (114)



1) La lignée cellulaire	2) Mise en culture	3) Fermentation	4) Purification	5) Formulation et conditionnement
Des gènes humains spécifiques sont insérés dans les Cellules pour créer la lignée cellulaire primaire qui produira la protéine thérapeutique cible. Cette lignée est congelée et stockée.	Pour la production, un échantillon de la Lignée cellulaire de départ est mis en culture dans un milieu de croissance liquide.	La culture cellulaire est transférée progressivement dans des bioréacteurs de plus en plus grand. Un milieu nutritif permet la production optimisée de la protéine thérapeutique souhaitée.	La protéine thérapeutique est séparée des cellules et purifiée. Plusieurs cycles de centrifugation, purification et Concentration sont Réalisés.	La protéine thérapeutiques mise sous forme stable (liquide stérile ou poudre et conditionnée en flacons ou seringue)

1.4. Application de la biothérapie

Les biothérapies peuvent s'appliquer pour le traitement du cancer mais elles concernent aussi de nombreuses autres maladies, comme les maladies inflammatoires (pathologies rhumatismales, Psoriasis, Lupus, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) . Elle est utilisée aussi en

Immunologie (Anti-rejet, Maladies auto-immunes). Les biothérapies peuvent agir de plusieurs façons en oncologie : (115)

- Par stimulation ou restauration de la réponse immune anti tumorale lorsque celle-ci est inhibée (immunothérapie)
- Par inhibition de la progression tumorale en particulier de la protéolyse et de la néo angiogénèse
- Par réversion du phénotype tumoral de par l'utilisation de facteurs de différenciation, par l'inhibition des facteurs de croissance ou de leurs voies de signalisation et même par l'inhibition d'un oncogène ou la réintroduction dans la cellule, d'un gène suppresseur de tumeur

Le terme de "biothérapies" est large et comprend également les traitements d'immunothérapie et la thérapie ciblée utilisé aussi dans le traitement du cancer.

2. Thérapie Ciblée :

Thérapies ciblées – ou médicaments ciblés – sont une nouvelle classe de médicaments contre le cancer, dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies anticancéreuses classiques. Leur dénomination "thérapies ciblées" ("targeted therapies" en anglais, de target = cible) fait référence à ce mécanisme d'action plus spécifique.

Une thérapie ciblée est capable de reconnaître spécifiquement certains éléments ("cibles") des cellules cancéreuses. Elle permet de ralentir leur croissance et leur propagation, sans provoquer de dommages aux cellules saines. Cela se traduit généralement par des effets secondaires moins marqués qu'avec les autres traitements anticancéreux. Mais ces traitements ciblés ne sont pas pour autant toujours exempts d'effets secondaires .(116)

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux). (117)

Les thérapies ciblées ont également la particularité d'être prescrites "sur mesure". En effet, toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes "cibles". Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace. Ces tests permettent d'identifier des gènes, des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur, susceptibles d'être ciblés par le traitement. Pour un "même" cancer(sein, intestin...), deux personnes puissent recevoir des traitements différents. (118)

On peut classer la thérapie ciblée dans deux grands groupes : (119)

- **Les "petites molécules"** : elles ont un nom qui se termine par '**-ib**', pour "inhibiteur". Ces petites molécules peuvent traverser la membrane cellulaire et venir inhiber des cascades d'activation des processus cancéreux à l'intérieur de la cellule. Quelques exemples : imatinib, erlotinib, vismodegib, etc.
- **Les "grandes molécules"** : elles ont un nom qui se termine en '**-mab**'. Il s'agit d'anticorps monoclonaux. Ces molécules sont capables de reconnaître sélectivement les cellules cancéreuses et de s'y fixer, mais elles ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire.

2.2. Modes administration

Les thérapies ciblées se présentent le plus souvent sous la forme de comprimés pris par la bouche. Cette forme d'administration demande un strict respect de la posologie (quantité, moment de la prise...), (120)

D'autres sont administrées par voie veineuse:

- par injection simple dans un cathéter. Ce procédé ne prend que quelques minutes
- par perfusion intraveineuse. Ce procédé dure de 30 minutes à plusieurs heures. Il consiste à injecter une solution contenant le médicament via un cathéter. Le débit est généralement contrôlé par un appareil (pompe IV),
- parfois, il est nécessaire d'avoir recours à des perfusions continues sur une durée de 1 à 7 jours.

La durée de prise de ces médicaments dépend du type de cancer, du type de médicament et de la réaction du patient à celui-ci. Le traitement peut être quotidien, hebdomadaire, voire même mensuel. Il peut être administré en cycles, afin de procurer à l'organisme des périodes de repos. (121)

2.3. Effets secondaires

Les thérapies ciblées provoquent en général moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. Ils varient d'un patient à l'autre, et certaines personnes n'en ont pas du tout. La plupart des effets secondaires disparaissent après l'arrêt du traitement, après un délai qui varie d'un médicament et d'une personne (état de santé général) à l'autre. On ne connaît pas encore bien leurs éventuels effets secondaires à long terme.

De manière générale, on distingue cependant quelques grandes catégories présentées ci-après :

➤ **Inhibiteurs enzymatiques :**

De nombreuses enzymes sont présentes dans le corps humain, et remplissent toutes sortes de fonctions (fourniture d'énergie aux cellules, déclenchement des divisions cellulaires...). Certaines thérapies ciblées vont inhiber spécifiquement des enzymes qui stimulent la prolifération des cellules cancéreuses. Ces inhibiteurs enzymatiques freinent ainsi la progression et la dissémination du cancer. Cela permet de renforcer l'efficacité d'une chimiothérapie, et de prolonger l'espérance de vie. Il existe plusieurs inhibiteurs de ce type, visant chacun à freiner l'action d'une enzyme en particulier. Ils sont facilement identifiables à leurs noms se terminant par '-ib' : imatinib, gefitinib, sunitinib, erlotinib, vismodegib, etc. (122)

❑ **Effets secondaires des inhibiteurs enzymatiques :**

Sans en exclure d'autres, les effets secondaires les plus fréquents sont : (123)

- troubles cardiaques,
- problèmes de peau,
- diarrhée et autres troubles intestinaux,
- douleurs articulaire

➤ **Anti angiogenèse :**

Les cellules cancéreuses ne peuvent en effet pas se multiplier sans un apport d'éléments nutritifs et d'oxygène. Dès qu'une tumeur dépasse un volume d' 1 mm^3 , elle risque de "suffoquer" si elle n'est pas bien irriguée. La tumeur va donc faire en sorte de créer de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle va libérer à cette fin des facteurs de croissance vasculaires qui vont diffuser vers les vaisseaux sanguins les plus proches et y forcer l'apparition de nouveaux embranchements afin d'apporter à la tumeur tous les éléments dont elle a besoin. Elle peut ainsi continuer à se développer, en s'immisçant peu à peu dans les tissus sains avoisinants.

D'autre part, les cellules cancéreuses qui se séparent de la tumeur primitive (métastase) peuvent

ainsi plus facilement passer dans le sang et parcourir une certaine distance dans l'organisme pour se fixer dans d'autres organes.

De nombreux médicaments antiangiogénèse sont basés sur leur capacité à bloquer les facteurs de croissance vasculaires (VEGF) produits par les cellules cancéreuses. Parmi les inhibiteurs de l'angiogénèse, citons par exemple le bevacizumab ou le sunitinib. Beaucoup d'autres font actuellement l'objet d'études cliniques. (124)

❑ **Effets secondaires possibles des thérapies anti angiogénèse :**

Parmi les effets secondaires potentiels des thérapies anti angiogénèse, citons : (125)

- hémorragies digestives,
- hypertension,
- réactions cutanées diverse (apparition d'acné, problèmes au niveau des pieds et des mains, problèmes de cicatrisation...),
- inflammation des muqueuses,
- fatigue,
- diarrhée,
- modification au niveau des cheveux (décoloration)

3. Immunothérapie

L'immunothérapie repose sur l'utilisation du système immunitaire pour combattre une maladie. Au cours du XXe siècle, l'immunothérapie appliquée aux cancers a suscité de nombreux espoirs, souvent suivis de désillusions qui ont fait douter non seulement de son efficacité mais aussi de l'existence même d'une immunité anti-tumorale.

Ces échecs ont néanmoins permis de faire avancer les connaissances scientifiques et ainsi d'ouvrir la voie à l'émergence d'une nouvelle vague d'immunothérapie à la fin des années 2000.

Contrairement aux traitements anticancéreux qui touchent directement la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, comme la chimiothérapie ou les thérapies ciblées, les médicaments immuno-oncologiques exploitent la réponse immunitaire anticancéreuse naturelle du corps, en renforçant sa capacité à attaquer et à détruire le cancer. (126)

Les approches de l'immuno-oncologie peuvent être regroupées en deux catégories principales :

- L'**immunothérapie passive**, qui facilite et renforce la réponse immunitaire existant dans le corps ; certains exemples sont les inhibiteurs de points de contrôle.
- L'**immunothérapie active**, qui incite les cellules immunitaires du corps à reconnaître, à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses ; certains exemples sont les vaccins anticancéreux.

La manipulation des points de contrôle immunitaire est à la pointe de la technologie de l'immuno-oncologie. Les points de contrôle immunitaire constituent la défense naturelle de l'organisme contre l'auto-immunité ; ils sont conçus pour bloquer la réponse immunitaire pour éviter des dommages collatéraux aux cellules saines, en « désactivant » (ou parfois en détruisant) les lymphocytes activés comme les lymphocytes T une fois qu'ils ont reconnu, attaqué et détruit la cellule cancéreuse (ou micro-organisme).

Les deux types d'inhibiteurs de points de contrôle actuellement disponibles en clinique sont les suivants :

- **Les anti-CTLA-4** : le **CTLA-4** est une molécule spécialisée produite par les lymphocytes T au cours des premiers stades de leur activation dans les organes lymphoïdes, après elle migre à la surface de la cellule et désactive le lymphocyte T en évitant de produire une réponse immunitaire excessive (et une auto-immunité non souhaitée). En bloquant cette désactivation, les anti-CTLA-4 renforcent la réponse immunitaire anticancéreuse (127) .
- **Les inhibiteurs de PD-1 (anti-PD-1/PD-L1)** ; le **PD-1** est une molécule spécialisée qui ralentit la réponse des lymphocytes T contre les cellules cancéreuses une fois que ceux-ci ont atteint le site du cancer. En évitant que PD-1 (la « serrure ») se lie avec **PD-L1** (la « clé »), les **anti-PD-1/PD-L1** prolongent et peuvent même renforcer la réponse immunitaire anticancéreuse. **PD-1/PD-L1** fournit un mécanisme nécessaire pour minimiser l'**auto-immunité** non souhaitée et les dommages aux tissus périphériques une fois que les cellules immunitaires ont accompli leur travail. Toutefois, les cellules cancéreuses peuvent « détourner » ce mécanisme en produisant elles-mêmes de nombreuses « clés », supprimant ainsi la réponse immunitaire. (128)

Les **anti-CTLA-4** et les **anti-PD-1/PD-L1** touchent les lymphocytes T à différents stades de leur action immunitaire et dans différents points. Les **anti-CTLA-4** agissent sur la phase précoce de l'activation du système immunitaire, au cours du déploiement initial des lymphocytes T ; ils facilitent principalement leur activation et leur prolifération prolongée dans les organes lymphoïdes . Les **anti-PD-1/ PD-L1** retardent principalement le phénomène plus tardif d'épuisement des lymphocytes T qui est dû à leur exposition prolongée à de hauts niveaux d'antigènes tumoraux au sein de la tumeur; ils peuvent ainsi revigorer les lymphocytes T épuisés. (129)

Contrairement à la chimiothérapie, qui attaque directement les cellules cancéreuses, ou les thérapies ciblées qui agissent contre des cibles moléculaires dans les cellules cancéreuses, l'immunothérapie moderne par inhibiteurs de points de contrôle agit « indirectement », en utilisant le système immunitaire du patient. Étant donné qu'elle bloque les défenses naturelles de l'organisme qui évitent la suractivation immunitaire, l'immunothérapie peut toutefois aussi toucher les tissus sains et causer des effets secondaires. (130)

Étant donné que les médicaments d'immunothérapie sont nouveaux, tous leurs effets secondaires ne sont pas encore connus, de même que le possible survenu d'effets secondaires tardifs après la fin du traitement. (131)

3.2. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie :

Les effets secondaires liés à l'immunité (parfois appelés effets indésirables liés à l'immunité ou irAE) survenant à la suite de traitement à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle peuvent toucher tout type d'organe ou de tissu. Cependant, ils touchent plus fréquemment la peau, le côlon, les poumons, le foie et les organes endocriniens (comme l'hypophyse ou la thyroïde). (132)

La plupart des effets secondaires liés à l'immunité, de légers à modérés, sont réversibles s'ils sont rapidement identifiés et correctement traités. Il est par conséquent important de toujours mentionner tout symptôme inquiétant, dès son apparition, à votre équipe oncologique. (133)

Cette dernière contrôlera l'évolution de votre état de santé et vous prescrira des analyses de sang pour détecter tout signe d'effet secondaire au stade précoce.

Étant donné que les effets secondaires des inhibiteurs de points de contrôle peuvent survenir à tout moment au cours du traitement et parfois aussi après la fin du traitement, votre équipe oncologique vous conseillera également de veiller à l'apparition éventuelle des symptômes suivants, et de les lui signaler en conséquence : (134)

- ❖ Troubles d'ordre général : la fatigue est un effet secondaire fréquent chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle. Bien que sa cause ne soit que très mal comprise, il est important d'exclure la thyroïde, l'hypophyse et autres troubles endocriniens.
- ❖ Troubles cutanés : rougeurs diffuses ou démangeaisons.
- ❖ Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, notamment si elle contient du sang ou du mucus, ou si elle est associée à des douleurs abdominales intenses.
- ❖ Troubles endocriniens : fatigue, perte de poids, nausées/vomissements, soif ou appétit excessifs, miction excessive et/ou fréquente.
- ❖ Troubles respiratoires : essoufflement, toux.
- ❖ Tous les symptômes les moins fréquents suivants :
 - maux de tête ;
 - confusion ;
 - faiblesse ou douleurs musculaires ;
 - engourdissement ;
 - articulations douloureuses ou gonflées ;
 - fièvre inexpliquée ;
 - susceptibilité accrue aux hématomes ;
 - perte de vision.

Généralement, les effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle apparaissent dans les semaines ou les mois après le début du traitement mais peuvent durer ou apparaître pour la première fois après la fin du traitement.

4. Hormonothérapie

4.2. Historique

L'historique de la découverte de l'hormonothérapie remonte à 1896 par Sir George Thomas Beatson. Celui-ci a observé une rémission complète après l'ablation des ovaires chez deux femmes atteintes d'un cancer du sein inopérable. Antoine Lacassagne a découvert en 1932 une augmentation de la fréquence du cancer du sein chez les souris après injection d'œstrogènes. En 1941, Charles Breton Higgins a démontré de l'efficacité de la castration médicale et chirurgicale dans le cancer de la prostate. (135)

4.3. Définition

L'hormonothérapie fait partie des traitements utilisés pour lutter contre le cancer. Elle concerne essentiellement les tumeurs hormonosensibles.

Les tumeurs hormonosensibles sont des tumeurs dont les cellules croissent plus rapidement sous l'influence d'une hormone spécifique. Parmi ces tumeurs, les plus représentatives sont les cancers du sein et de la prostate. Mais elle peut être utilisée dans une moindre mesure dans les cancers de l'endomètre, de la thyroïde de la surrénale (neuroendocriniens), du pancréas endocrine et des parathyroïdes. (136)

L'objectif de l'hormonothérapie est d'inhiber l'activité hormonale qui entretient la survie et la prolifération des cellules tumorales se développant au sein de ces tissus. (137)

4.4. Mécanismes d'action

Dans la majorité des cas, les hormones sexuelles ont une action cancérigène si les cellules de la tumeur présentent à leur surface une quantité anormale de récepteurs spécifiques. On dit alors que ces cellules ont développé une hypersensibilité aux hormones. Lorsque l'hormone se fixe à ce type de cellules, elle stimule leur multiplication, ce qui favorise le développement d'une tumeur. L'hormone n'a en revanche aucun effet sur les cellules cancéreuses dépourvues du récepteur spécifique (138) L'hormonothérapie vise à stopper la stimulation de la tumeur par les hormones. Pour y parvenir, deux stratégies existent : bloquer la production des hormones ou empêcher leur action au niveau de la tumeur. (139)

❑ Pour bloquer la synthèse des hormones sexuelles, plusieurs techniques sont possibles :

- la chirurgie (ovariectomie ou pulpectomie) ;
- la radiothérapie ovarienne : les rayonnements empêchent le bon fonctionnement des ovaires qui deviennent incapables de fabriquer des hormones. On parle alors de ménopause artificielle radio-induite ;
- des médicaments qui agissent au niveau du cerveau, le centre de commande de la production des hormones ;
- les médicaments anti-aromatase, qui empêchent la fabrication des œstrogènes à partir d'autres hormones. Ils sont prescrits chez les patientes ménopausées ;
- les médicaments anti-androgènes, chez les hommes, qui bloquent la synthèse de la testostérone.

- ❑ Pour bloquer l'action des hormones directement au niveau de la tumeur. Chez les femmes ménopausées on utilise principalement le tamoxifène, molécule capable de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes des cellules cancéreuses. En prenant la place des hormones, ce médicament bloque leur action pro-tumorale

4.5. Modes d'administration

L'hormonothérapie peut être administrée seule comme traitement principal ou associée à d'autres traitements. On peut y avoir recours avant une chirurgie pratiquée pour réduire la taille de la tumeur et la rendre plus facile à enlever, ou avant une radiothérapie réalisée pour réduire la taille de la tumeur afin que la radiation puisse être dirigée vers une plus petite région. L'hormonothérapie peut être employée en plus des traitements principaux comme la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie afin de réduire le risque de réapparition (récidive) du cancer. (140)

4.6. Indications

L'hormonothérapie est prescrite dans trois indications : (141)

- ✓ hormonothérapie palliative lorsque le cancer est en phase métastatique et n'est plus curable ;
- ✓ hormonothérapie adjuvante suite à une exérèse (tumeur mammaire primitive ou prostatectomie) en cas de risque de métastase ;
- ✓ hormonothérapie néoadjuvante lorsque la tumeur ne peut être traitée en l'état (volume trop important ou extension locale). Dans ce cas, elle sera suivie par une prise en charge locale chirurgicale ou radiothérapeutique.

4.7. Contre-indications

Généralement, les médicaments d'hormonothérapie seront contre-indiqués en cas de : (142)

- ✓ Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ;
- ✓ Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes, migraines ;
- ✓ Pathologie oculaire d'origine vasculaire ;
- ✓ Diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie ;
- ✓ Affections hépatiques sévères ou récentes ;

- ✓ Porphyrines ;
- ✓ Hémorragies génitales (progestatifs) ;
- ✓ Tumeurs hypophysaire, insuffisance rénale et hépatique (diethylstilbestrol).

4.8. Effets indésirables (143)

- **Les bouffées de chaleur** : Plus fréquentes les premiers mois de traitement, elles diminuent le plus souvent avec le temps. Parfois dans la journée parfois nocturne ou les deux.
- **Les douleurs articulaires** : elles sont plus fréquentes avec les anti-aromatases et correspondent souvent à des raideurs articulaires qui prédominent le matin et s'améliorent avec l'activité physique.
- **La prise de poids** Ayant souvent plusieurs origines (diminution de l'activité physique, traitements, ménopause chimio-induite...), la prise de poids est un effet indésirable fréquent des traitements du cancer du sein. L'hormonothérapie peut y contribuer aussi. Une activité physique régulière ainsi qu'une alimentation équilibrée et adaptée vous aideront à limiter cette prise de poids possible.
- **La fatigue** Il s'agit d'un symptôme très fréquent après les traitements et elle peut perdurer longtemps après la fin de ceux-ci sous la forme d'une fatigabilité plus rapide ou plus fréquente. La pratique d'une activité physique régulière aide à lutter contre cette fatigue. Si vous ressentez une fatigue très importante gênant vos activités habituelles, parlez-en à vos médecins car une autre cause peut parfois être évoquée (dépression, anémie, hypothyroïdie ...).
- **La diminution de la densité osseuse** (ostéopénie, ostéoporose) Il s'agit d'un effet secondaire possible des anti-aromatases et il sera surveillé en raison des risques de fractures à long terme qu'il entraîne .
- **Les troubles de l'humeur** La maladie et ses traitements peuvent générer des difficultés psychologiques (sensation de mal être, angoisses, humeur triste...). Ces troubles peuvent parfois apparaître après la fin des traitements et pendant l'hormonothérapie car la diminution des œstrogènes, comme on peut le voir à la ménopause, peut entraîner des troubles de l'humeur.
- **Les troubles gynécologiques et de la sexualité**
- **Le risque de thrombose** :le tamoxifène augmente un peu le risque de thrombose. En cas de long voyage ou de situations avec station assise ou allongée prolongée, pensez à prévoir des contentions veineuses élastiques, à vous mouvoir le plus souvent possible et bien vous hydrater.

- **Les troubles visuels** : le tamoxifène peut entraîner dans de très rares cas des cataractes ou anomalies de la rétine
- **Les troubles biologiques** : comme la plupart des médicaments, l'hormonothérapie peut entraîner des perturbations de la biologie du foie qui sont le plus souvent minimales et ne nécessitent pas de surveillance systématique. Les traitements hormonaux peuvent parfois contribuer à une dyslipidémie (modification du taux de cholestérol et/ou des triglycérides) ou une hyperglycémie (augmentation du taux de sucre dans le sang)

5. Les anticorps monoclonaux

5.1. Historique

L'un des outils actuels majeurs des biothérapies est les anticorps monoclonaux et leurs dérivés. Les anticorps monoclonaux sont devenus, notamment grâce à une remarquable ingénierie moléculaire, des outils thérapeutiques de premier plan dans des domaines cliniques très divers. Le succès des Ac monoclonaux est le résultat d'un long cheminement depuis la découverte historique, en 1975 à Cambridge, de leur technique de fabrication par Georges Köhler et César Milstein (144). L'idée très remarquable de ces chercheurs avait consisté à fusionner une cellule myélomateuse (une cellule B maligne) capable de produire de grandes quantités d'anticorps avec des lymphocytes B d'une souris immunisée par l'antigène choisi. La technique dite des hybridomes qu'ils ont développée a permis de créer des Ac monoclonaux de souris contre une très grande variété d'antigènes (145). Les deux chercheurs ont été récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984, prix qu'ils ont partagé avec l'immunologiste danois N.K. Jerne, inventeur de la théorie clonale. Dès 1980, les premiers anticorps monoclonaux anti-cellules T humaines étaient produits par l'équipe de G. Goldstein et P. Kung chez Johnson. Cette découverte remarquable a ouvert une ère thérapeutique nouvelle dont on n'est sans doute pas encore en mesure d'apprécier toute l'importance quelque 30 années plus tard. (146)

5.2. Définition

Les Ac monoclonaux sont des Ac ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné et permettent donc une action particulièrement bien ciblée. Ils sont, par définition, tous identiques et produits par un seul clone de plasmocytes. (147)

Les Ac monoclonaux sont, très largement utilisés en biologie et en médecine (figure 1), à la fois

comme outils de diagnostic et dans des buts thérapeutiques. Le succès des Ac monoclonaux est le résultat d'un long cheminement depuis la découverte historique, en 1975 à Cambridge, de leur technique de fabrication par Georges Köhler et César Mil Stein (148). Ainsi, d'autres générations d'Ac se sont succédé : les Ac chimériques, puis les Ac humanisés et, enfin, les Ac totalement humains.

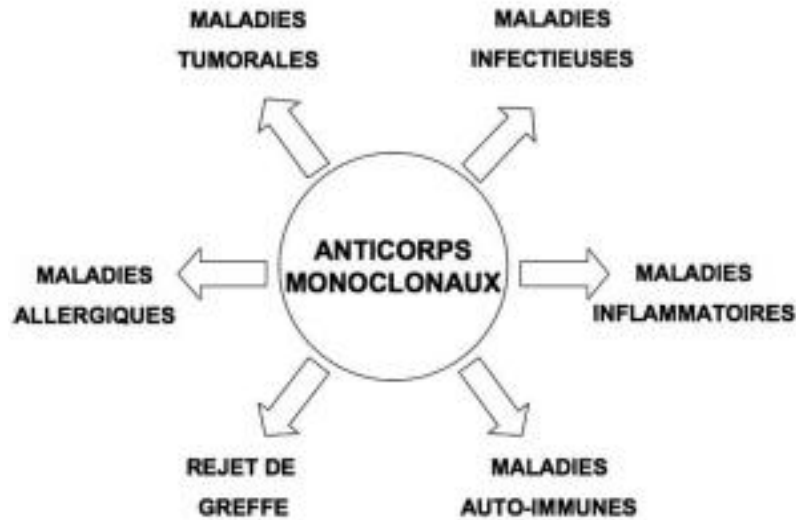


Figure 6 : Illustration des différentes pathologies dans lesquelles les anticorps monoclonaux se sont révélés efficaces en thérapeutique.(149)

5.3. Nomenclature et classification :

Tous les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe « mab » pour « monoclonal antibody».

Au vu de l'évolution spectaculaire des deux dernières décennies, il s'est avéré indispensable de créer une nomenclature avec l'adoption, dans les DCI, de suffixes spécifiques permettant de reconnaître immédiatement l'origine/source de l'Ac monoclonal : « o-mab » pour les Ac murins, « xi-mab » pour les Ac chimériques, « zu-mab » pour les Ac humanisés et « u-mab » pour les Ac totalement humains (150).

Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces Ac monoclonaux ont connu un essor spectaculaire, à visée thérapeutique ou diagnostique (151, 152). Dès lors, la nomenclature s'est encore diversifiée puisqu'elle tient compte, non seulement de l'origine de l'Ac monoclonal, mais

aussi de la cible thérapeutique potentielle de l'Ac. Outre le suffixe indiquant la source de l'Ac monoclonal, la syllabe précédant ce dernier oriente également vers l'organe-cible. Cette nomenclature a été adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	«momab»	0	+++	Muromomab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
Chimériques	«ximab»	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
Humanisés	«zumab»	> 90	± 0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
Humains	«mumab»	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

Tableau 3 : Nomenclature internationale simplifiée des différentes catégories d'anticorps monoclonaux . (150)

5.4. Production des anticorps monoclonaux

5.4.1. Le principe de production des anticorps monoclonaux :

Dans la technique de base, la production des Ac monoclonaux se déroule en deux étapes principales, à savoir : (153)

- La production in vivo (immunisation) de cellules lymphoïdes sécrétant des Ac, leur hybridation la sélection in vitro d'un hybridome producteur d'Ac.
- la multiplication de clones de l'hybridome, soit in vitro, soit in vivo, afin d'obtenir de grandes quantités d'Ac.

5.4.2. Obtention et sélection des hybridomes :

L'antigène contre lequel on veut préparer des Ac est injecté à l'animal avec ou sans adjuvant. Des injections de rappel et des saignées d'essai sont réalisées, ces dernières visant à vérifier qu'il y a production d'Ac spécifiques dirigés contre l'antigène d'intérêt. Les cellules lymphoïdes de la rate ou

des ganglions lymphatiques de l'animal sont isolées. Elles sont ensuite fusionnées, en présence de polyéthylène glycol, avec des cellules myélomateuses préalablement cultivées et sélectionnées *in vitro* pour leur déficience en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT⁻) ou, plus rarement, en thymidine kinase (TK⁻).

Le mélange de toutes ces cellules (hybrides et cellules parentales) est placé sur un milieu de culture sélectif appelé milieu HAT (Hypoxanthine, Aminoptérine et Thymidine) (154, 155). La sélection par le milieu HAT dépend du fait que les cellules de mammifères peuvent synthétiser les nucléotides par deux voies différentes : la voie de novo et la voie de récupération. La voie de novo, dans laquelle un groupe méthyle ou formyle est transféré à partir d'une forme activée du tétrahydrofolate, est bloquée par l'aminoptérine, qui est un analogue de l'acide folique.

Lorsque la voie de novo est bloquée, les cellules utilisent la voie de récupération, qui contourne le blocage par l'aminoptérine en incorporant directement les purines et les pyrimidines dans les nucléotides nécessaires à la synthèse du DNA et du RNA. Les enzymes qui catalysent la voie de récupération incluent HGPRT et TK.

Une mutation de l'un ou l'autre de ces deux enzymes bloque la capacité de la cellule à utiliser la voie de récupération et entraîne sa mort dans le milieu HAT (156).

Dans la technologie des hybridomes, les cellules de myélome utilisées sont, en fait, des doubles mutants. Comme mentionné précédemment, elles n'ont pas l'enzyme HGPRT. Elles ont aussi perdu la capacité de produire des immunoglobulines (mutants Ig⁻). En utilisant des mutants Ig⁻, on s'assure que les Ac produits par l'hybridome ne sont codés que par les cellules spléniques et que les cellules de myélome n'apportent que leur propriété d'immortalité aux cellules résultant de la fusion. L'autre partenaire de la fusion est habituellement une population de cellules spléniques contenant des cellules B HGPRT⁺ activées par l'antigène (Ig⁺).

Ces cellules contribuent à la capacité des hybridomes à utiliser la voie de récupération de l'hypoxanthine, ce qui rend ainsi possible leur survie dans le milieu HAT. Quant aux lymphocytes B non fusionnés, ils disparaissent au bout de quelques jours, car ils sont incapables de se répliquer *in vitro*. De même, si des hybrides se forment entre cellules B ou entre cellules de myélome, ils disparaissent spontanément (156).

5.4.3. Les étapes de la production :

Les hybridomes qui produisent les Ac monoclonaux désirés sont sélectionnés et ensuite clonés. On peut alors multiplier les clones positifs (producteurs de l'Ac d'intérêt) soit en continuant de les cultiver in vitro, soit en utilisant l'animal immunisé pour une production in vivo.

Lorsqu'un hybridome est cultivé dans des flacons de culture de tissu, l'Ac est sécrété dans le milieu, habituellement à de très faibles concentrations (1-20 µg/mL). Un hybridome introduit par injection dans la cavité péritonéale d'une souris compatible s'y développe et sécrète l'Ac monoclonal dans le liquide d'ascite à des concentrations beaucoup plus élevées (habituellement, 1-10 mg/mL environ). L'Ac peut être ensuite purifié par chromatographie du liquide d'ascite. Pour répondre à la demande croissante d'Ac monoclonaux, des techniques de croissance in vitro des cellules d'hybridomes à de très hautes densités ont été développées (156).

Les animaux, souris ou rats, utilisés à la fois pour l'immunisation en vue de la préparation du clone d'hybridome et pour la production subséquente d'Ac monoclonaux (production in vivo), doivent être de même souche (syngéniques) pour des raisons d'histocompatibilité. Les souris Balb/c sont le plus souvent utilisées, car, de surcroît, les cellules myélomateuses parentales employées dans le processus de fusion proviennent souvent de ces souris. Une alternative est d'avoir recours aux souris SCID (syndrome d'immunodéficience sévère combinée) qui, bien que coûteuses, produisent moins d'Ac murins non spécifiques avec un rendement équivalent d'Ac monoclonaux spécifiques, ce qui a pour effet de faciliter la purification de ces derniers (157).

5.5. La progression continue vers des anticorps monoclonaux humains

La manipulation des anticorps monoclonaux par génie génétique a commencé au début des années 1980. Les principaux objectifs de ces manipulations ont été alors l'obtention d'anticorps chimériques, humanisés ou humains, ainsi que la modification de leur affinité, ou la capacité à les exprimer sous forme de fragments ou de protéines de fusion (avec des molécules leur conférant par exemple une cytotoxicité accrue). L'apport de ces techniques moléculaires a permis l'émergence sur le marché d'anticorps thérapeutiques chimériques (158,159), puis humanisés (160,161) et, enfin, totalement humains.

Anticorps	Nom	Origine	Cible moléculaire	Indication
OKT3	Orthoclone Muromonab	Souris	CD3	Transplantation
Panorex ^a	Edrecolomab	Souris	EpCAM	Oncologie
Reopro	Abciximab	Fab Chimérique	gpIIb/IIIa	Maladies cardio-vasculaires
Rituxan	Rituximab	Chimérique	CD20	Oncologie
Simulect	Basiliximab	Chimérique	CD25	Transplantation
Remicade	Infliximab	Chimérique	TNF α	Inflammation
Zenapax	Daclizumab	Humanisé	CD25	Transplantation
Synagis	Palivizumab	Humanisé	RSV ^b	Maladies infectieuses
Herceptin	Trastuzumab	Humanisé	HER2/Neu	Oncologie
Mylotarg	Gemtuzumab (Ozogamicin)	Humanisé	CD33	Oncologie
Campath	Alemtuzumab	Humanisé	CD52	Oncologie
Zevalin	Ibritumomab	⁹⁰ Y/ ¹¹¹ In Souris	CD20	Oncologie
Humira	Adalimumab	Humain	TNF α	Inflammation
Xolair	Omalizumab	Humanisé	IgE	Asthme allergique
Bexxar	Tositumomab	¹³¹ I Souris	CD20	Oncologie
Erbixux, IMC-C225	Cetuximab	Chimérique	EGF-R	Oncologie
Avastin	Bevacizumab	Humanisé	VEGF	Oncologie
HuMax-CD4		Humain	CD4	Oncologie ^c
Raptiva	Efalizumab	Humanisé	CD1a	Dermatologie

Tableau 4 : Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sur le marché ou ayant des autorisations d'utilisation (160,161)

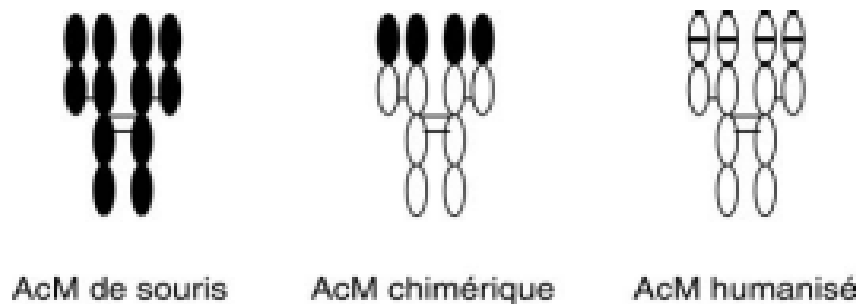


Figure 7: Évolution des anticorps monoclonaux thérapeutiques : anticorps de souris anticorps chimériques et anticorps humanisés (160,161)

5.5.1. La production d'un anticorps murin (MO MAB) :

- Préparation de L'Ag.
- L'immunisation de l'animal et l'obtention de lymphocytes sensibilisés.
- La fusion des LB sensibilisés avec des cellules de myélome lymphoïde et la sélection des cellules hybrides.
- Le clonage des hybridomes.

On fusionne les plasmocytes sécrétant les anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène choisi ; avec des cellules de myélomes (cellules immortelles). (162)

- La fusion membranaire se fait grâce à l'addition de polyéthylène glycol (PEG) et permet d'obtenir des hybridomes.
- Les hybridomes ont la capacité de se multiplier plus rapidement que les plasmocytes productrices d'anticorps et de développer indéfiniment des anticorps spécifiques (figure 4) (163).

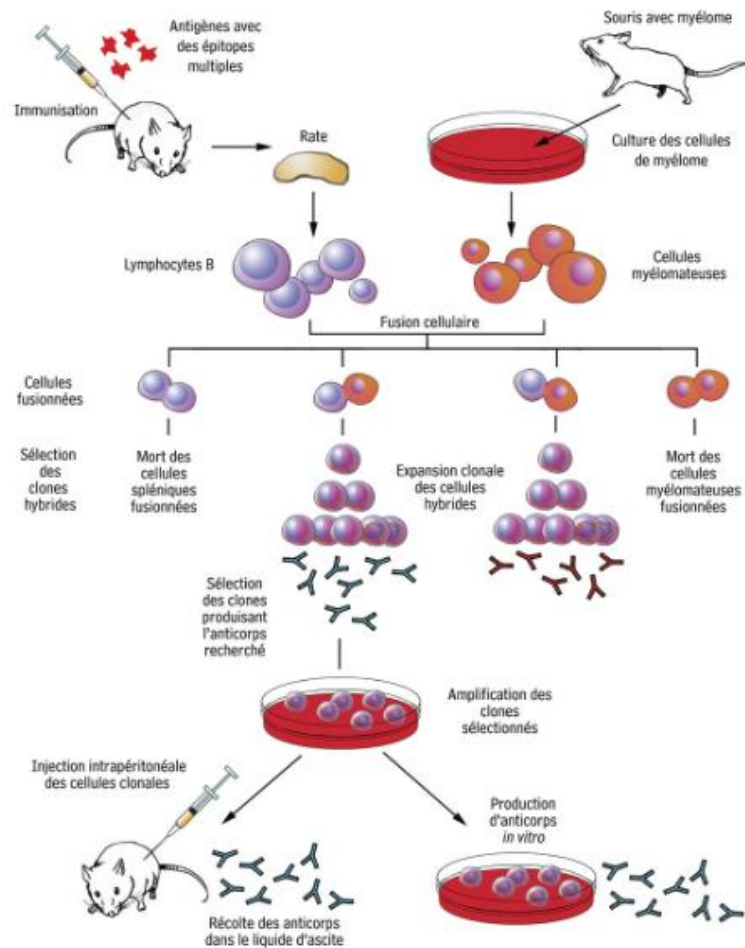


Figure 8: Production d'anticorps monoclonaux murin (163)

5.5.2. La production d'un anticorps chimérique (XI MAB) :

- Obtenu par biologie moléculaire (164)
- Production consiste à associer les régions variable (VL ; VH) d'un Ac murin avec les régions constantes (CL ; CH) d'une Ig humaine
- La papaïne coupe l'Ac au-dessus des ponts disulfures qui relient les chaînes lourde.
- La pepsine coupe au-dessous du pont disulfures les deux bras sont donc restés attachés (165)

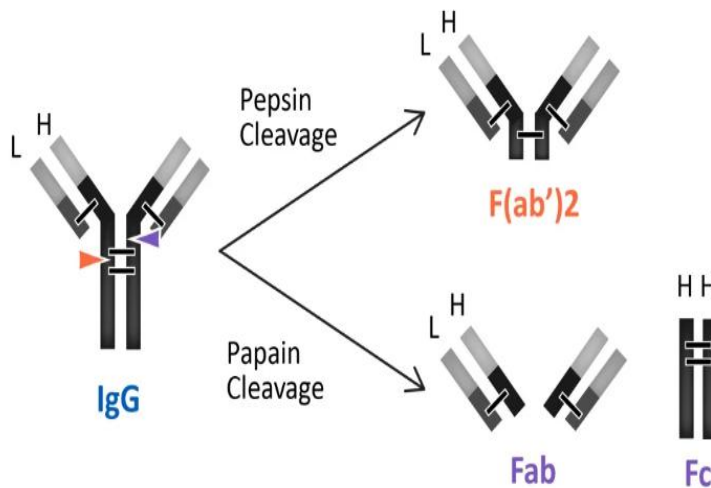


Figure 9: la production d'un anticorps chimérique

5.5.3. la production d'un anticorps humanisé (ZU MAB) :

Il consiste à substituer les CDRs (Complementarity Determining Régions ; Région hypervariable) d'une IgG par ceux de l'AcM de souris. (166)

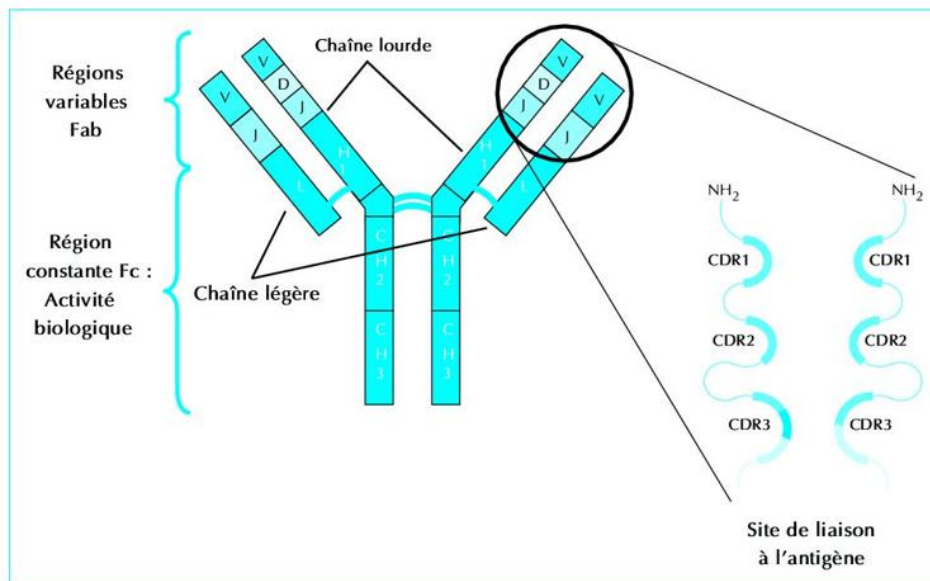


Figure 10: la diversité au niveau des CRD (167)

5.5.4. Les anticorps humains (MU MAB) :

- Obtenu par 2 méthodes : **les souris transgénique (xénomousse) :**

Comporte dans leurs génomes une grande partie d'Ac humain permettant d'obtenir des Ac humain après humanisation avec Ag. (168)

- **phage display :**

Permet d'obtenir des Ac humain a partir de banque combinatoire:

- ✓ extraction d'ARNm d'un plasmocyte ou d'une cellule B
- ✓ obtention du ADN complémentaire par action de la transcriptase inverse .
- ✓ amplification de l'ADN complémentaire par PCR (polymérase chaine réaction) .
- ✓ sélection des gènes codant pour chaine lourde et chaine légère
- ✓ construction d'un plasmide avec les é gènes et intégration dans un phage pour expression (169)
- ✓ sélection du bactériophage pour introduction d'expression
- ✓ mise en culture / extraction des Ac secrété.

5.6. Pharmacocinétique et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques :

Typiquement, les AcM thérapeutiques présentent une pharmacocinétique non linéaire saturable avec la dose. La demi-vie augmente avec le niveau d'humanisation (dix jours pour les AcM chimériques, 12 à 20 pour les AcM humanisés et 12 à 20 pour les AcM humains). La demi-vie longue des IgG1 s'explique par l'internalisation de l'anticorps dans les cellules endothéliales les protégeant de la dégradation liposomale et autorisant leur relargage dans la circulation (170). Il existe une variabilité inter-individuelle importante dépendant de paramètres multiples : quantité de molécules cibles chez le sujet traite génération d'une réponse immune contre l'AcM, variabilité génétique dans l'élimination des AcM, phénomène multifactoriel impliquant le catabolisme protéique, l'élimination par endocytose de la cible liée, l'immunogénicité et la glycosylation (171).

Les mécanismes d'actions sont multiples et dépendent de l'antigène cible : inhibition de la liaison a son récepteur d'un facteur de croissance lie à un AcM ; inhibition par l'AcM dirige contre le récepteur de cette même liaison ou de la dimérisation du récepteur d'où l'inhibition de l'étape

initiale (phosphorylation de la partie intracellulaire du récepteur) de la transduction du signal, activation de l'endocytose du récepteur lié, ADCC dirigée contre les cellules ayant fixé l'AcM, activation de la voie classique du complément. Le polymorphisme des fragments Fc conditionne l'intensité de l'ADCC (172,173). Ces mécanismes d'action variés dépendent également de la cible de l'AcM.

5.7. Cadre réglementaire pour la production d'anticorps monoclonaux

5.7.1. Monographie de la Pharmacopée européenne anticorps monoclonaux pour usage humain:

Les critères de validation du processus de production sont détaillés dans le projet de monographie de la Pharmacopée européenne. Ils concernent la cohérence de la production, l'élimination des agents infectieux, la suppression des impuretés liées au processus de production ou associées au produit, la spécificité et l'activité spécifique de l'anticorps, l'absence de substances pyrogènes autres que les endotoxines et la réutilisation des composants de purification. Des paragraphes spéciaux détaillent les exigences propres à l'origine des cellules productrices des anticorps parentaux, aux lignées de cellules pour la production des AcM, aux banques de cellules, à la culture et à la récolte, à la purification de la substance active (expression qui remplace celle d'« anticorps monoclonaux purifiés » utilisée dans le texte original). Le test de stérilité a été remplacé par un contrôle de la charge microbienne en cours de procédé. (174)

5.7.2. Cadre réglementaire de l'enregistrement des anticorps monoclonaux :

L'utilisation des AcM a été réglementée aux niveaux national et européen, en raison de l'impérieuse nécessité de limiter les risques d'effets indésirables afférents à cette nouvelle classe de médicaments. La réglementation au niveau européen est essentiellement constituée par les directives de l'Agence européenne des médicaments qui fournit des recommandations à suivre au cours du développement et de la production des AcM, et par la Pharmacopée européenne, qui fixe les normes pour garantir la qualité des produits et prescrit des tests dans ses monographies. La législation actuelle prévoit un enregistrement des AcM par l'EMA. Même s'ils peuvent être considérés comme des produits biologiques, et à ce titre présenter une plus grande variabilité structurale par comparaison à des produits obtenus par synthèse chimique, les AcM ne sont pas inclus dans la procédure de libération des lots par les autorités de contrôle officielles (OCABR, *official control*

authority batch release), coordonnée par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM). Cette procédure prévoit des tests de vérification réalisés, de manière indépendante, par les autorités sanitaires sur tous les lots, préalablement à leur commercialisation. En revanche, les AcM sont inclus dans le programme de test *post-marketing* des produits autorisés par la voie centralisée (CAP) pour lequel le contrôle des lots est réalisé par les autorités sanitaires à des intervalles prédéfinis après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). (175)

5.8. Les cible des AcM

Les anticorps déjà approuvés ou en développement sont très nombreux. La liste des anticorps sur le marché contient des spécificités très diverses telles que : (176)

- Les cytokines et les récepteurs aux cytokines (TNF ; IL-1b IL-2R ; IL5 ; IL-6R)
- Facteurs de croissance et récepteurs au facteur de croissance (EGFR ; HER2 ; VEGF)
- Les marquer de surface (CD3 ; CD4 ; CD19 ; CD20) (tableau 1)
- Les agents infectieux (virus respiratoire syncytial VRS ; SARS-Cov-2)
- Intégrine (intégrine a4b1 ; intégrine a4b7)

Anticorps	Nom	Origine	Spécificité
Amevive®	Alefacept	Lfa-3/ humain Fc	CD2
OKT®3	Orthoclone Muromonab	Souris	CD3
HuMax-CD4 TM	Zanolimumab	Humain	CD4
MabThera®/ Rituxan®	Rituximab	Chimérique	CD20
Zevalin®	Ibritumomab	⁹⁰ Y/ ¹¹¹ In dans la souris	CD20
Bexxar®	Tositumomab	¹³¹ I souris	CD20
Simulect®	Basiliximab	Chimérique	CD25
Zenapax®	Daclizumab	Humanisé	CD25
Mylotarg®	Gemtuzumab (ozogamicin)	Humanisé	CD33
MabCampath®/ Campath®	Alemtuzumab	Humanisé	CD52
Remicade®	Infliximab	Chimérique	TNF-
Humira®	Adalimumab	Humain	TNF-
Enbrel®	Etanercept	TNF-RII/ humain Fc	TNF-
Panorex®	Edrecolomab	Souris	EpCAM
Xolair®	Omalizumab	Humanisé	IgE
Erbitux IMC-C225	Cetuximab	Chimérique	EGF-R
Avastin®	Bevacizumab	Humanisé	VEGF
Reopro®	Abciximab	Fab chimérique	gpIIb/IIIa
Herceptin®	Trastuzumab	Humanisé	HER2/Neu
Synagis®	Palivizumab	Humanisé	RSV

Tableau 5: Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.

5.9. L'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux

Très rapidement après la publication de l'article de César Milstein et de Georges Köhler, de nombreux anticorps monoclonaux ont été générés à des fins thérapeutiques. Cependant, leur utilisation thérapeutique s'est trouvée ralentie du fait des nombreux problèmes. Ce n'est que depuis les dix dernières années que l'introduction de la nouvelle génération d'anticorps recombinants a permis d'entrevoir un potentiel clinique considérable touchant à différents domaines de la médecine : oncologie, cardiologie, inflammation, rhumatologie, transplantation, dermatologie. Ce renouveau

important des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique est non seulement lié aux stratégies d'ingénierie d'anticorps mieux adaptées, mais également à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de pathologies où une intervention thérapeutique à l'aide d'anticorps pouvait être envisagée, ainsi qu'à une meilleure définition de molécules cibles. (177,178)

De nombreux essais d'immunothérapie anticancéreuse ont été ou sont effectués avec des anticorps monoclonaux de souris, chimérisés ou « humanisés ». En oncologie (cible principale des anticorps monoclonaux actuellement sur le marché, il existe plusieurs approches dans ces essais. La plus simple consiste à injecter à des malades des anticorps monoclonaux dirigés contre différents antigènes associés aux tumeurs ou contre des récepteurs de facteurs de croissance éventuellement impliqués dans la pathologie tumorale. Afin de rendre les anticorps anti antigènes associés aux tumeurs plus efficaces, des techniques de couplage des anticorps à des toxines (notamment la ricine et la toxine de *Pseudomonas*), ou à des substances utilisées pour la chimiothérapie, telles que le méthotrexate ou les auristatines, ont été développées. Une autre approche visant à renforcer les propriétés effectrices des anticorps monoclonaux consiste à les transformer, par voie chimique ou par génie génétique, en anticorps bispécifiques, ce qui permet un pontage entre des cellules tueuses de l'hôte et les cellules tumorales et provoque une potentialisation de la cytotoxicité antitumorale. (179)

5.10. Toxicité des anticorps monoclonaux :

Depuis l'introduction des anticorps monoclonaux dans l'arsenal thérapeutique, l'ensemble des effets toxiques observés en clinique peuvent être regroupés en quatre types : le syndrome de libération de cytokines, l'induction de pathologies auto-immunes, la toxicité d'organes et les infections opportunistes

5.10.1. Toxicité liée à la cible :

5.10.1.1. Toxicité en relation avec l'effet pharmacologique :

Certaines des toxicités observées sont reliées directement aux effets pharmacologiques des anticorps sur la cible, c'est le cas des immunosuppresseurs, des inducteurs de tolérance immunitaire ou des inhibiteurs de l'angiogenèse. L'utilisation des anticorps immunosuppresseurs (natalizumab anti-intégrine $\alpha 4$, infliximab anti-TNF α) est associée à une augmentation des infections opportunistes (180)

5.10.1.2. Toxicité liée à l'expression de la cible dans les tissus normaux

La toxicité des anticorps thérapeutiques peut aussi s'exprimer en raison de leur interaction avec la cible exprimée sur des tissus non concernés par l'effet thérapeutique recherché (*Tableau I*). La toxicité cutanée du cétuximab (anti-HER-1/EGFR, IgG1, Erbitux[®]) et la cardiotoxicité du trastuzumab (anti-HER-2, Herceptin[®]) sont liées à l'expression de la cible respectivement dans la peau et dans le muscle cardiaque (181).

5.10.1.3. Syndrome de libération de cytokines et choc « cytokinique »

Un certain nombre d'anticorps thérapeutiques provoquent une libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) et l'IFN γ (interféron- γ) entraînant généralement une dyspnée, une fièvre, des frissons et parfois une urticaire. Cette symptomatologie, généralement réversible, peut être induite par le rituximab (anti-CD20, Mabthéra[®]) ou encore l'alemtuzumab (anti-CD52, MabCampath[®]) (182, 183). Dans certains cas, la libération de cytokines est massive et soudaine, aboutissant à une défaillance des organes vitaux ressemblant à ce qui est observé dans le choc septique, il s'agit d'un choc cytokinique.

5.10.2. Toxicité non liée à la cible Immunogénicité :

L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques peut constituer un problème important en clinique avec l'apparition d'effets toxiques souvent liés à des phénomènes d'hypersensibilité. L'immunogénicité d'un anticorps dépend de son contenu en séquences non humaines. Les anticorps murins sont les plus immunogéniques, ce qui limite généralement leur emploi à des traitements de courte durée. L'arrivée sur le marché des anticorps chimériques, humanisés, et maintenant complètement humains, a considérablement réduit l'immunogénicité des anticorps thérapeutiques. Un autre problème lié à l'immunogénicité des anticorps thérapeutiques est une augmentation de leur vitesse d'élimination du fait de la formation de complexes immuns rapidement éliminés par le système réticulo-endothélial. (184)

6. Lymphocytes T CAR

6.1. Introduction :

Au cours des 2 dernières décennies, le développement des immunothérapies à améliorer de façon considérable la prise en charge de certains cancers.

Le concept de traitement génétique par lymphocytes T a été développé dans les années 1980 par un immunologiste israélien au Weizmann Institute of Science et au Tel Aviv Sourasky Medical Center Zelig Eshhar (185) et ses collègues, qui ont créé les premiers lymphocytes T CAR fonctionnels en 1989.

Les premiers traitements avec des lymphocytes T universels ont été mis sur le marché en 2017. Ils sont efficaces sur les cancers dits « liquides », tels les leucémies et les lymphomes . (186)

Aujourd'hui, d'autres approches utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiées sont testées dans plus de 350 essais cliniques à travers le monde. Ces stratégies, consistant à induire l'expression de récepteurs antigéniques chimériques (*Chimeric Antigen Receptor* [CAR]) dans les cellules T (*CAR-T cells*) ont donné des résultats très prometteurs dans plusieurs hémopathies lymphoïdes malignes.

De nombreux travaux précliniques et cliniques sont en cours pour reproduire ces résultats dans d'autres cancers. Des évolutions technologiques sont, en outre, nécessaires afin d'améliorer la spécificité, la sûreté et l'efficacité des *CAR-T cells* et de les adapter aux contextes immunosuppresseurs qui caractérisent de nombreuses tumeurs.

6.2. Définition et réglementation

Le traitement par des lymphocytes T porteurs d'un récepteur antigénique chimérique (CAR-T) est une nouvelle forme d'immunothérapie basée sur la modification génétique des propres lymphocytes T d'un patient afin qu'ils reconnaissent les cellules cancéreuses et les éliminent.(187)

Les CART sont des lymphocytes T prélevés par cytophérèse, modifiés génétiquement in vitro pour exprimer un récepteur chimérique à un antigène cible puis injectés au patient. La plupart des CART proviennent, à ce jour, majoritairement de lymphocytes T autologues, mais il est possible de produire des CART à partir de lymphocytes T allogéniques.(188)

La spécificité des lymphocytes à cibler les cellules tumorales du patient est réalisée grâce à l'expression à leur surface d'un récepteur chimérique à un antigène des cellules tumorales.

L'antigène cible est un antigène présent en grande quantité sur les cellules tumorales : majoritairement le CD19 dans le traitement des hémopathies malignes. Il est de ce fait le plus testé à ce jour dans les différentes études cliniques bien que d'autres cibles d'antigènes soient en cours d'étude.

Qu'elles soient autologues ou allogéniques, les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie génique, dans la mesure où l'effet thérapeutique est le résultat de l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant, codant pour le CAR responsable à la fois de la reconnaissance de l'antigène tumoral et de l'activation des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T génétiquement manipulés.(189)

S'agissant de médicaments dont le « principe actif » est constitué de cellules viables, ils partagent certaines caractéristiques biologiques et imposent le respect de certaines exigences pour leur bonne conservation et leur bonne administration , qui sont en partie celles de produits de thérapie cellulaire hématopoïétiques utilisés dans le cadre des greffes autologues ou allo-géniques .(190)

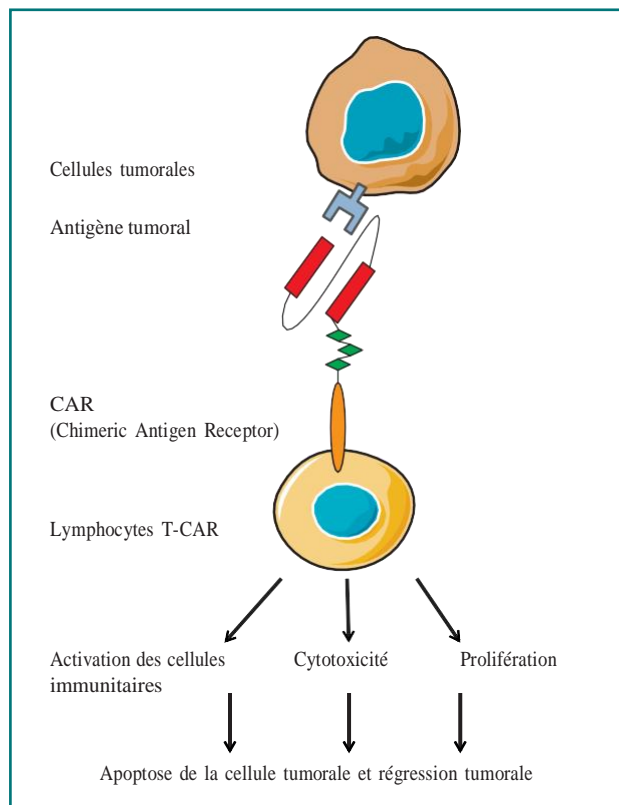


Figure 11 : Action des CART sur les cellules tumorales. (190)

Les CART sont des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) définis par le règlement européen 1394/2007/CE. Ils appartiennent à la catégorie des MTI de thérapie génique. En effet, les CART répondent à la fois à la définition : (189)

- des MTI de thérapie cellulaire somatique puisque ce sont des cellules humaines (lymphocytes T) ayant subis des manipulations substantielles ;
- ainsi qu'à la définition des MTI de thérapie génique car les cellules contiennent un acide nucléique recombinant leur permettant d'exprimer un récepteur à l'antigène cible à leur surface.

Lorsqu'un MTI répond à la définition de ces deux catégories, la thérapie génique l'emporte sur la thérapie cellulaire, selon le règlement européen. La classification des MTI est réalisée par le Comité for Advanced Therapy (CAT) à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). (190)

Les modifications génétiques subies par ces lymphocytes T leur confèrent le statut d'Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Un classement doit être réalisé par le Haut Conseil des Biotechnologies, sur demande de l'industriel, afin de définir le niveau de confinement nécessaire lors de la manipulation et l'administration du MTI et le traitement des déchets en fonction du risque d'exposition pour le personnel et du risque de dissémination dans l'environnement (C1 pour un confinement minimal à C4 pour un confinement maximal) (190). Cette demande de classement est réalisée en même temps que la demande d'autorisation d'essai clinique à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). (190)

6.3. Récepteurs antigéniques chimériques CAR :

Les CAR sont des protéines synthétiques dont le gène est introduit dans des lymphocytes T, généralement ceux du patient, afin de rediriger leur activité cytotoxique vers des cellules cibles exprimant un antigène choisi. Le plus souvent, les CAR se composent d'un domaine extracellulaire, correspondant à l'association des domaines variables des chaînes lourde et légère d'une immunoglobuline (*Single Chain Variable Fragment* [scFv]) qui reconnaît l'antigène, d'une région charnière, d'une partie transmembranaire, du domaine d'activation de la chaîne du CD3 ζ et de domaines de costimulation dérivés de CD28 et/ou de 4-1BB. (191)

Contrairement à une activation conventionnelle par le TCR qui dépend de la présentation du peptide cible par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), la reconnaissance de la forme native de l'antigène par le scFv permet au CAR d'activer la cellule T indépendamment

du CMH. Ainsi, l'action des *CAR-T cells* ne repose que sur l'expression de l'antigène cible et s'affranchit de la production et de la présentation des peptides tumoraux. (192)

6.3.1. Structure et évolution des CAR

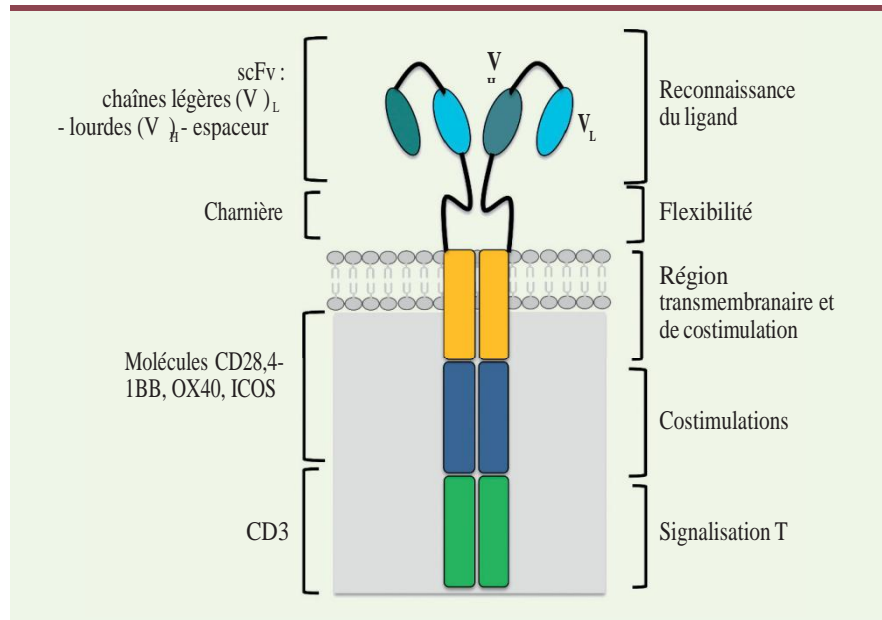


Figure 12 : Récepteur chimérique d'anti- gène (CAR). (193)

Le prototype des CAR comprend 3 domaines canoniques :

- un pour la liaison à l'antigène (non restreintepar les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]),
- un pour l'activation du lymphocyte T (en général, le domaine intracellulaire de la chaîne CD3 ζ)
- un domaine de co-stimulation, comme par exemple le domaine intracellulaire de CD28.

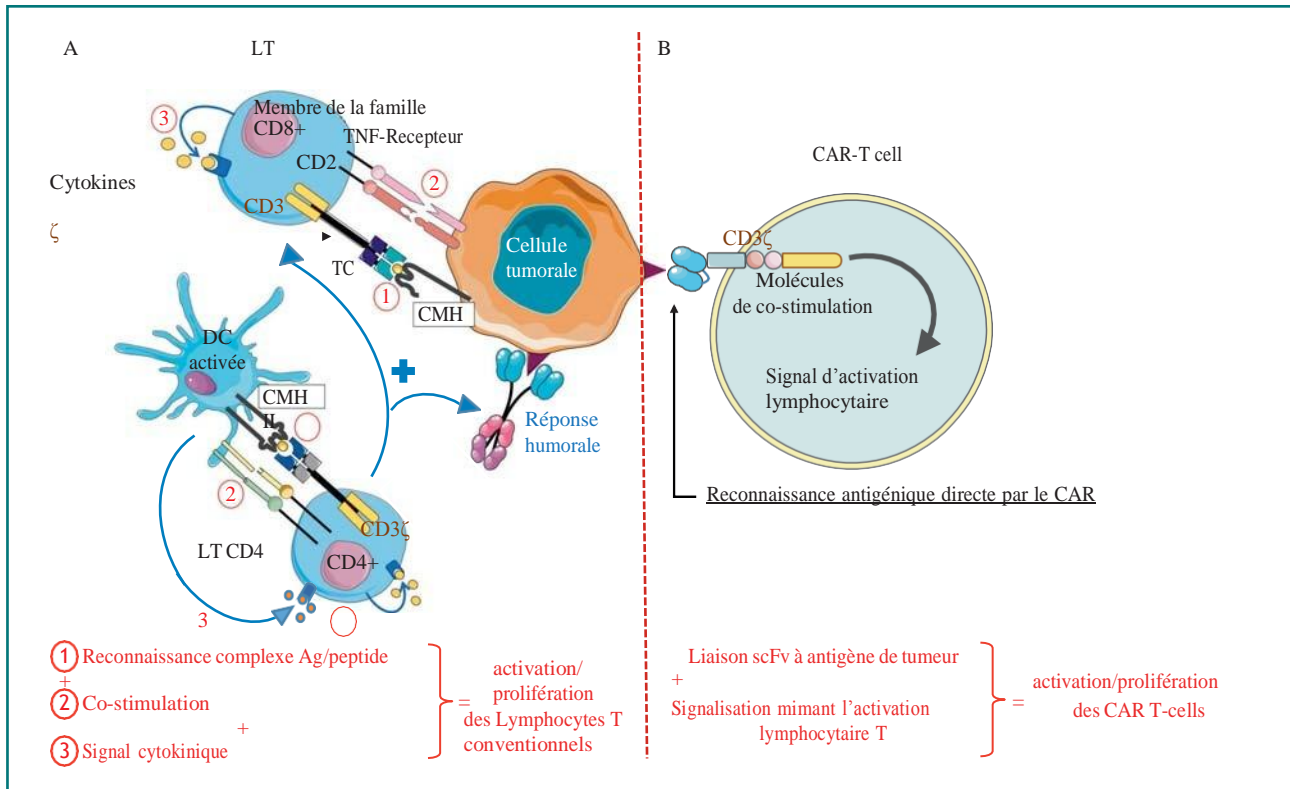


Figure 13: biologie des CAR T

✚ **Mode d'activation des lymphocytes T conventionnels et des CAR-T cells. (194)**

- A.** Dans le cadre de la réponse immune adaptative médiée par les LT, l'activation et la prolifération lymphocytaire ne peut être assurée que par l'association de 3 signaux. D'abord la reconnaissance du complexe antigène/CMH par le TCR (signal 1), puis l'interaction des molécules de co-stimulation (signal 2) et la réception de signaux cytokiniques (signal 3).
- B.** Le récepteur chimérique des cellules CAR-T porte quant à lui l'ensemble des signaux d'activation, via le domaine de signalisation CD3 et l'expression des molécules de co-stimulation (telles que CD28, OX40, CD137 (4-1BB), CD27, CD30 ou ICOS). Ces signaux sont déclenchés dès la reconnaissance directe de la cible antigénique par le fragment variable (scFv) de l'immunoglobuline reconnaissant spécifiquement l'antigène cible. Les signaux de co-stimulation induisent l'activation du lymphocyte CAR-T après reconnaissance de l'antigène conduisant à la production de cytokines (comme IL-2). et l'expression de récepteurs de cytokines tel que CD25 sur le CAR-T activé, mimant le signal 3 cytokinique d'activation lymphocytaire T conventionnelle et permettant la prolifération

des CAR-T cells. L'activation des CAR-T cells est par ailleurs potentiellement amplifiée par la libération de cytokines inflammatoires liée à la lyse tumorale et l'activation des CPA et des monocytes/macrophages (syndrome de relargage cytokinique. (194)

6.3.2. Les générations des CAR-T :

Les CAR-T cells ont été élaborés de manière à mimer l'activation du lymphocyte T après reconnaissance spécifique d'un antigène tumoral, non pas par son TCR, mais par la partie variable d'immunoglobuline synthétique. Il fallait ensuite pouvoir reproduire les signaux d'activation lymphocytaire sans utiliser le recours initial « classique » du TCR . Dans ces objectifs, différentes générations de CAR ont été développées.

- Les CAR de 1re génération étaient composés d'une région variable (scFv) d'immunoglobuline d'origine murine reconnaissant l'antigène cible, d'un domaine transmembranaire et du domaine intracellulaire de signalisation de la molécule CD3 ζ . L'expérimentation in vivo de ces CAR-T cells de 1re génération dans les modèles animaux a cependant démontré que le niveau d'activation et d'expansion était insuffisant pour produire une réponse immune durable et efficace. (195)
- Dans la 2e génération, un domaine de co-stimulation intracellulaire supplémentaire apparaît, habituellement CD28 ou 4-1BB (CD137). Cette génération de CAR a été rapidement développée pour optimiser l'activation, la survie et la fonctionnalité in vivo des CAR-T cells. (196)

La majorité des études publiées à ce jour ont utilisé des CAR de 2eme génération.

les CAR de 2e génération avec 4-1BB semblent montrer une moindre activité cytotoxique mais une meilleure longévité par rapport aux CAR-T cells portant le domaine CD28. (197)

Les CAR-T de 3e génération combinent deux ou plusieurs domaines de co-stimulation supplémentaires par rapport aux « 2e génération ». Ces molécules sont issues de la famille des TNF récepteurs, le plus souvent 4-1BB ou/et OX40 (198) . La présence de plusieurs signaux de co-stimulation permet d'éviter l'anergie cellulaire et de limiter l'apoptose après la reconnaissance antigénique.

- Récemment, une 4e génération de CAR a été construite dans laquelle l'expression de co-récepteurs, de cytokines solubles ou d'autres ligands de co-stimulation est induite par l'activation du CAR. Le cas des TRUCKs (*T cells Redirected Universal Cytokine product*) ou CAR armés est particulièrement intéressant. L'exemple le plus abouti à ce jour est celui des TRUCKs sécrétant l'IL-12. (199). Cette cytokine favorise l'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 anti-tumoraux, protège les CAR-T cells du microenvironnement tumoral inhibiteur et recrute des cellules immunitaires qui accompagnent l'activité anti-tumorale des CAR-T cells (réduction des T régulateurs, activation de cellules NK et macrophages) (200). L'avantage de l'utilisation de ce type de construction est que l'IL-12 est produite aussi longtemps que le lymphocyte génétiquement modifié reconnaît et engage la cible.

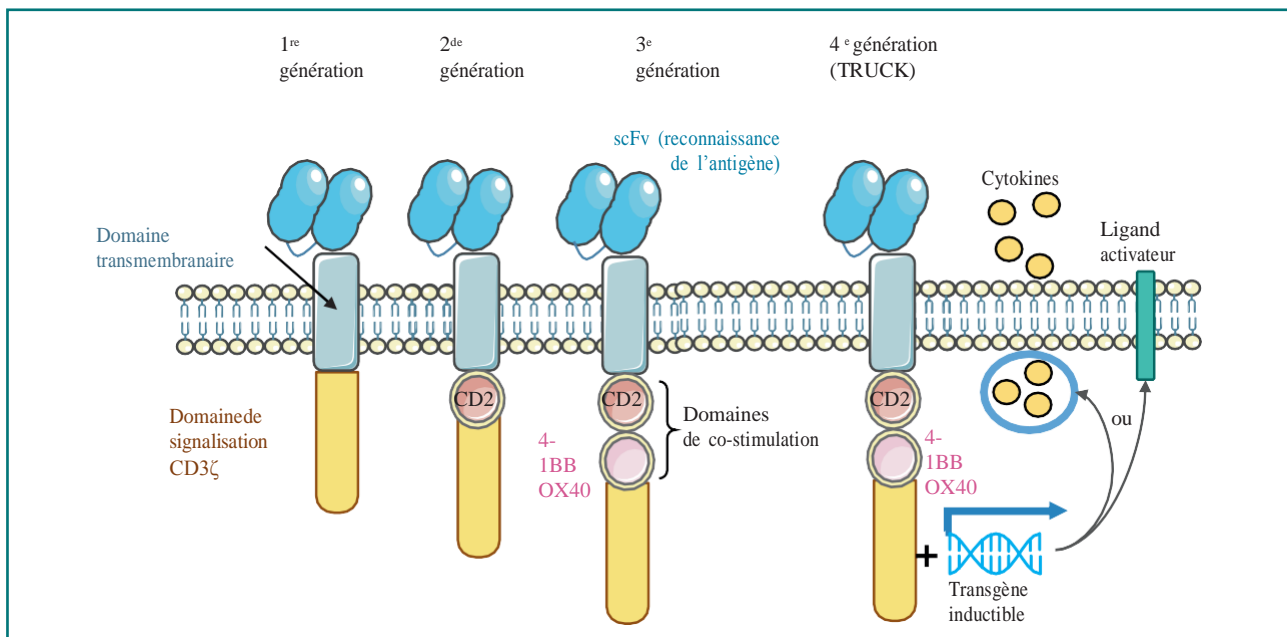


Figure 14; Les différentes générations de CAR. (194)

6.3.3. Sélection de la cible du CAR

Le choix de la cible est essentiel pour obtenir la meilleure efficacité avec une toxicité acceptable. Idéalement, la cible doit être exprimée de façon uniforme, importante et sélective sur les cellules tumorales. Ce critère n'est pas l'unique déterminant de l'efficacité des CAR-T cells, l'hétérogénéité d'expression antigénique sur les différents clones tumoraux de certaines tumeurs et la sélection

clonale peuvent concourir à l'échappement aux CAR-T cells. (201)

Inversement, le choix de la cible va conditionner la toxicité des CAR-T cells par l'induction d'un effet « *on-target/off-tumor* » qui est lié à la destruction de tissus sains par les CAR-T cells en cas d'expression partagée de la cible antigénique en dehors du tissu tumoral.

La sélection de la cible du CAR est fondamentale pour l'obtention d'une efficacité optimale et limiter les effets de cytotoxicité vis-à-vis de cellules saines exprimant l'antigène d'intérêt (effet dit « *on target/off tumor* »). Ainsi la meilleure façon d'éviter les manifestations de toxicité sur les cellules saines sans compromettre l'efficacité du CAR, est de cibler un antigène exclusivement exprimé par les cellules tumorales.

De nombreux antigènes cibles ont été sélectionnés dans les hémopathies malignes et les tumeurs solide. (202) les cibles les plus étudiées à ce jour sont répertoriées dans le Tableau 6 .

Tumeur	Cibles antigéniques des CAR
Hémopathies malignes	
LAL B	CD19, CD20, CD22, CD23
LNH B, LLC	CD19, CD20, CD22, CD23
Hodgkin	CD30
Myélome	BCMA, SLAMF7, CD138, CD38, MAGE, NKG2D
Hémopathies T	CD5, CD7
Tumeurs solides	
Pancréas	MSLN, Muc1, NKG2D
Prostate	PSMA
Sein	HER2, MSLN, HER2+Muc1, NKG2D, cMet
Ovaire	A-folate receptor, FAP, Muc16, NKG2D
Estomac	HER2, CEA, EGFR
Foie	Muc1, GPC3
Sarcome ostéosarcoma	HER2, GD2
Métastases hépatiques	CEA

Tableau 6: Antigènes cibles des CAR. (194)

6.4. Production

6.4.1. Méthodes de transduction du CAR dans les lymphocytes

L'introduction du matériel génétique codant pour le CAR dans la cellule lymphocytaire est rendue possible grâce à des techniques utilisant des systèmes viraux ou non .

❖ Stratégies virales

La thérapie génique virale utilise la capacité naturelle de certains virus (gammaretrovirus, lentivirus, adénovirus et adénovirus associés (AAV)) de s'introduire dans les cellules et d'y intégrer du matériel génétique, mécanisme dénommé transduction.(203)

Les gammaretrovirus et les lentivirus sont des sous-types de rétrovirus possédant un génome à base d'ARN qui est converti en ADN dans les cellules transduites par une rétrotranscriptase d'origine virale. Ainsi, les vecteurs viraux encapsulés dans des particules peuvent s'intégrer dans le génome de la cellule hôte et conduire à une expression permanente du transgène ; ces virus sont qualifiés de virus intégratifs. La différence majeure entre les deux sous-types réside dans l'état d'activation des cellules lors de la transduction.

Les rétrovirus ne peuvent infecter que les cellules en cours de division cellulaire alors que celle-ci n'est pas nécessaire pour l'infection par les lentivirus.

Bien que l'utilisation des gammaretrovirus soit très répandue en recherche, le nombre d'essais cliniques utilisant les vecteurs lentiviraux ne cesse d'augmenter pour des raisons de sécurité. (204) Les CAR-T cells sont générés à partir d'un rétrovirus pour le premier (Kymriah®, Novartis) et un lentivirus pour le deuxième CAR T cells CD19 autorisés (Yescarta®, Gilead/Kit. (203)

❖ Stratégies non-virales

Les interrogations quant à la sécurité de ces stratégies avec vecteurs viraux ont conduit au développement de systèmes alternatifs d'introduction de séquences

géniques dans la cellule et dans son génome. Les différents systèmes non viraux incluent des systèmes physiques (comme l'électroporation) ou chimiques (comme les nanoparticules). (205)

L'électroporation est la technique non virale la plus utilisée actuellement. Elle consiste à appliquer un

courant électrique sur les cellules afin d'augmenter la perméabilité cellulaire. Cette technique de transgénèse est plus rapide, théoriquement plus sûre et plus économique que les stratégies virales avec toute fois une viabilité cellulaire altérée. (206)

Les nanoparticules combinent : (207)

- une enveloppe recouverte de fragments Fab d'anticorps reconnaissant le co-récepteur CD3ε des lymphocytes T afin de les cibler et pouvoir les transfecter,
- un système de délivrance nucléaire efficace du gène à transcrire
- une intégration chromosomique de la séquence CAR stable grâce à un système *piggyBac*.

Ces nanoparticules peuvent reprogrammer les lymphocytes T in vivo pour leur faire exprimer un CAR (208). Le recours aux nanotechnologies est prometteur par son efficacité et son potentiel de réduction des coûts de production.

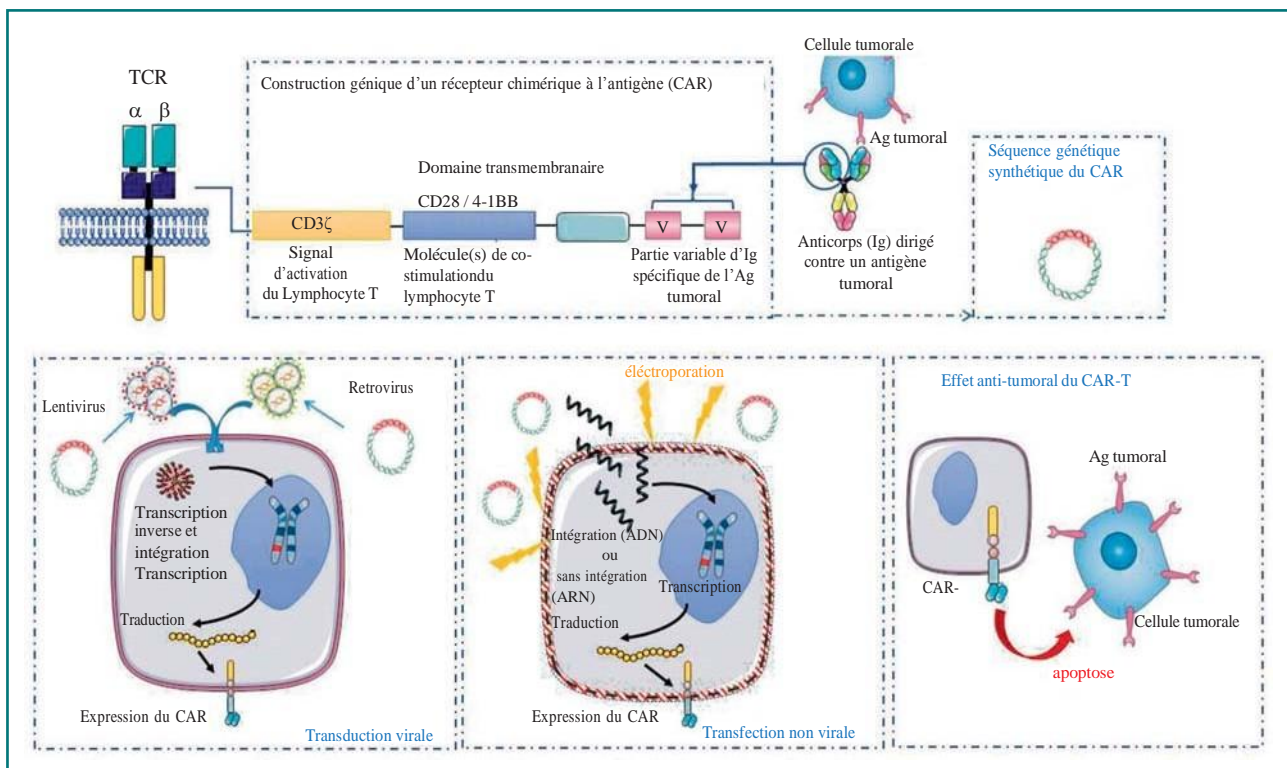


Figure 15 : Production des CAR-T cells. (194)

6.4.2. Les étapes de la production des CAR-T cells : (209 , 210)

- Le processus de fabrication des CAR-T cells est long, entre trois et quatre semaines. Les patients éligibles à la thérapie cellulaire CAR-T sont soumis à une procédure qui consiste dans un premier temps au prélèvement des lymphocytes T par un procédé de leucaphérèse .
- Après un contrôle qualité, la poche de lymphocytes est envoyée au laboratoire spécialisé qui procède à l'activation des lymphocytes (billes anti-CD3/CD28) et à leur modification génétique par transduction *ex vivo* à l'aide d'un vecteur gamma-rétroviral (Yescarta®) ou lentiviral (Kymriah®) codant l'expression du nouveau récepteur CAR « récepteurs antigéniques chimériques » . Grace à ce récepteur, les cellules CAR-T sont capables de reconnaître les cellules tumorales et de se fixer dessus. La modification génétique permet également d'introduire un élément de « costimulation » qui permet à la cellule CAR-T de s'activer et d'attaquer la cellule cancéreuse un fois fixée sur elle
- Une fois créées, les cellules CAR-T sont multipliées dans l'optique d'être administrées au patient.
- Après une phase d'amplification cellulaire *in vitro*, la poche de lymphocytes génétiquement modifiés est congelée et renvoyée à la structure hospitalière accueillant le patient .
- Après décongélation de la poche, les lymphocytes CAR-T autologues sont administrés en une perfusion unique.
- Avant l'injection, le patient reçoit durant trois jours une chimiothérapie lymphodéplétante (fludarabine + cyclophosphamide) dans le but d'affaiblir son système de défense immunitaire. Ainsi, en éliminant une partie des lymphocytes naturels, la multiplication des cellules CAR-T sera favorisée et le risque de rejet sera limité.
- Une fois dans l'organisme, les cellules CAR-T vont donc reconnaître et cibler les cellules tumorales de manière spécifique grâce au récepteur CAR, puis s'activer contre elles et les éliminer.

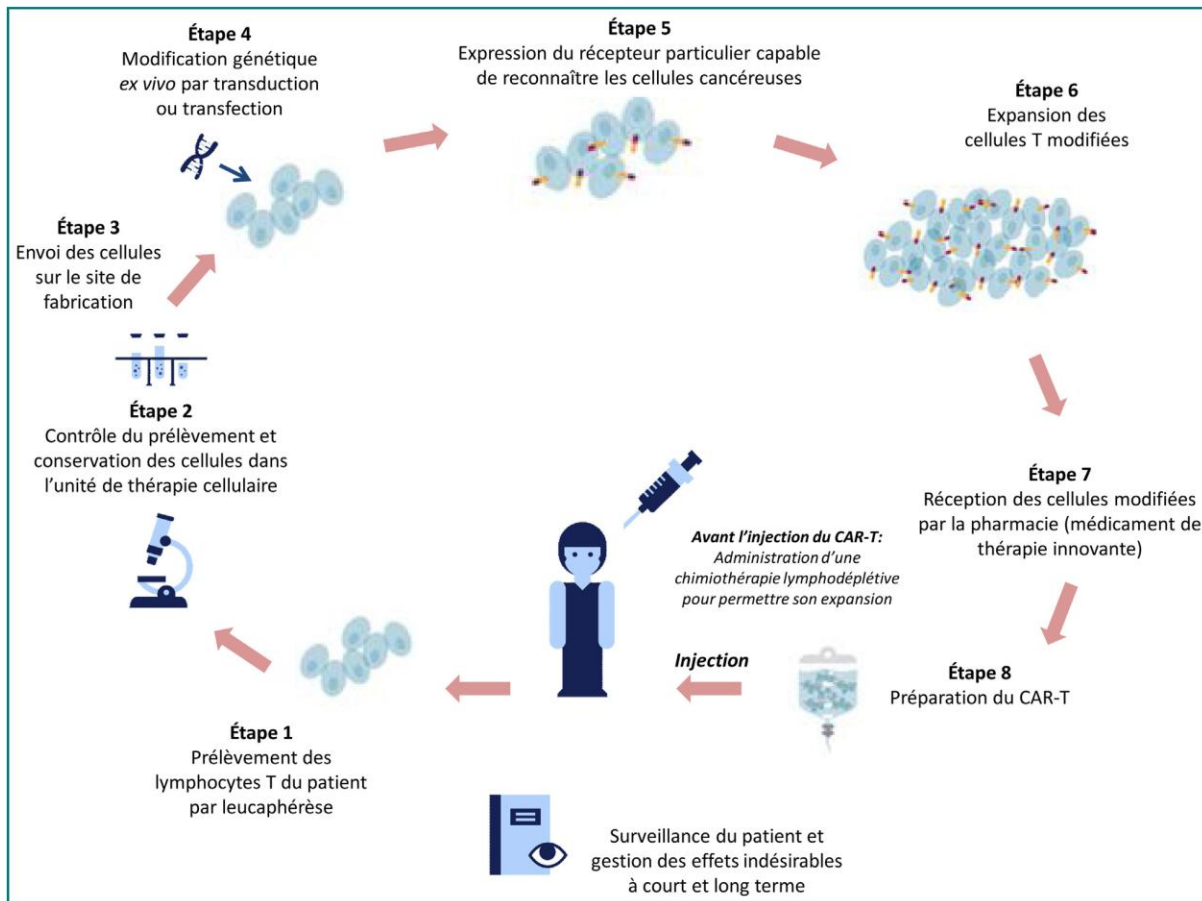


Figure 16 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues. Source INCa

6.5. Organisation des établissements de santé pour la production, la délivrance et l'administration de cellules CAR-T fabriquées industriellement

Nous nous limiterons ici aux cellules CAR-T autologues, cas le plus fréquent en l'état actuel du développement de la technologie. Le processus peut être décomposé en trois étapes essentielles,

Le produit cellulaire de départ doit être collecté par leucaphérèse, Le produit est collecté au sein d'une unité de cytophérèse dans un hôpital. Celui-ci doit disposer d'une autorisation en cours de validité (5 ans) pour ces activités de prélèvement, autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). (211)

Le produit cellulaire collecté est ensuite expédié, via une Unité de Thérapie Cellulaire, soit à l'état frais, soit à l'état cryopréservé vers un site centralisé de fabrication du médicament final (" Central Manufacturing Organization ", CMO).

Il est nécessaire en outre d'obtenir, une autorisation d'exportation du produit cellulaire prélevé depuis l'établissement de santé vers le site de production localisé à l'étranger. L'autorisation d'exportation est accordée à l'unité de thérapie cellulaire partenaire de l'unité de cytophérèse, car c'est elle qui est détentrice de l'autorisation d'établissement accordée par l'ANSM qui accorde également l'autorisation d'exportation. En dehors d'être impliquée dans l'expédition et d'échantillonner le produit cellulaire prélevé pour les contrôles de qualité indispensables avant transport, l'unité de thérapie cellulaire peut selon les termes du protocole assurer l'étape de cryopréservation avant expédition.(210)

L'étape suivante correspond à la mise en œuvre du procédé de fabrication dont les détails du procédé industriel mis en œuvre au sein d'un établissement pharmaceutique se conformant aux bonnes pratiques de fabrication du médicament (bpf), et conduisant à la production et à la libération du produit fini qui se présente sous la forme d'une suspension cellulaire cryopréservé en poche relèvent de la propriété intellectuelle. .(210)

À la troisième étape, le produit fini est retourné vers l'hôpital où il sera administré au patient au profit duquel il a été manufacturé. C'est sans doute à cette étape que l'enchaînement et la répartition des tâches restent les moins clairs. Réglementairement, il s'agit à ce stade d'un médicament ; sa réception et son stockage transitoire jusqu'à délivrance relèvent donc de la responsabilité d'un pharmacien hospitalier exerçant dans une pharmacie à usage intérieur (PUI).

Le conditionnement du produit sous forme cryopréservée nécessite la maîtrise de la chaîne du froid sur une période de durée variable entre quelques jours et quelques semaines, ce qui peut justifier d'avoir recours à une installation de cryobiologie sécurisée .(210)

L'élimination des déchets doit se faire en suivant la filière DASRI (déchets d'activité de soins à risque infectieux), et être tracée. Au-delà du respect de ces aspects réglementaires, il est évident que la bonne prise en charge des patients nécessite une étroite coordination entre tous les acteurs impliqués (médecin, pharmacien biologiste, infirmier, technicien, préparateur en pharmacie). Cette collaboration étroite entre unités de soins, plateaux médico-techniques, PUI est en particulier bien installée dans les programmes de greffes de cellules hématopoïétiques, et sanctionnée par l'accréditation FACT-JACIE (le référentiel est actuellement en version 7). Ce document est parmi les

premiers exigés par les industriels développant les cellules CAR-T. (212)

6.6. Efficacité des traitements par CAR T-celles

Les premiers résultats cliniques d'efficacité des CAR T-celles ont été présentés par l'équipe de Philadelphie dès 2013. La première étude réalisée avec des CAR T-cells ciblant l'antigène CD19 a été menée dans des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) réfractaires de l'enfant avec l'obtention de remissions complètes dans plus de 90 % des cas, dont une part est restée prolongée (213). Ces résultats impressionnants en termes de taux de réponse ont été depuis confirmés par d'autres groupes, notamment américains et chinois.

À ce jour, plus de 400 cas de LAL à un stade avancé (en rechute, réfractaire et/ ou avec persistance d'une maladie résiduelle détectable à niveau élevé) traités par des CAR T-cells chez des patients pédiatriques et adultes ont été rapportés. Les taux de réponse varient entre 59 et 100 % avec une durée médiane de réponse variable d'une étude à l'autre entre 6 mois et 18 mois .

Les CAR T-cells anti-CD19 ont également été utilisés dans le traitement des hémopathies lymphoïdes de phénotype plus différencié (Lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques) à des stades avancés, en rechute et/ou réfractaires. Les taux de réponses objectives (RC et PR) varient entre 33 et 73 %.

Il faut ajouter le développement encore à des phases plus précoces de CAR T-cells anti-CD22 dans les hémopathies lymphoïdes, anti-CD30 dans la maladie de Hodgkin, anti-CD123 ou anti-flt3 dans les leucémies aiguës myéloblastiques et syndromes myélodysplasiques, et ciblant d'autres antigènes tumoraux exprimés sur certaines tumeurs solides. (214)

6.7. Toxicités des Car-T Cells

Les effets indésirables sont fréquents et souvent de grade élevé après administration de CAR-T cells. Certains sont propres à cette catégorie de médicaments, tandis que d'autres n'en sont pas spécifiques .

6.7.1. Cytokine Release Syndrome (CRS) :

Le syndrome de relargage cytokinique représente le plus fréquent des effets indésirables observés après l'administration de CAR-T cells (215, 216). Il n'est pas à proprement parler spécifique de l'administration de CAR-T cells et a été décrit dans le contexte de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques, en particulier lorsqu'elle a recours à des donneurs apparentés haplo-identiques (217). Il est déclenché par le relargage de cytokines pro-inflammatoires par les cellules T

activées, en particulier de l'IFN et de l'interleukine-6 (218) et se manifeste par un tableau associant entre autre fièvre élevée, fatigue, défaillance hémodynamique et défaillance respiratoire. Il survient habituellement dans les trois semaines suivant l'administration des CAR-T cells.

Son évolution est contrôlable avec des stéroïdes, et plus spécifiquement avec le tocilizumab, anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL-6, utilisé pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde après un échec des anti-TNF, et qui a bénéficié d'une extension de ses indications concomitamment avec l'avis favorable à la commercialisation de tisagenlecleucel.

6.7.2. Toxicités neurologiques.

Des effets secondaires neurologiques ont été observés après l'administration de cellules CAR-T dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du myélome multiple. Les symptômes suivants sont fréquents : trouble du langage (aphasie), confusion, délire, contractions musculaires involontaires, hallucinations ou absence de réaction. Des crises convulsives ont également été signalées. La cause sous-jacente n'est pas établie, et on ne sait pas s'il y a un lien entre la présence de cellules CAR-T dans le système nerveux central et la survenue ou la gravité de la neurotoxicité.

La neurotoxicité est réversible dans la plupart des cas, et les symptômes disparaissent en quelques jours sans intervention ni effets à long terme apparents. Par contre, des événements neurologiques indésirables engageant le pronostic pourraient survenir. Des complications neurologiques de la thérapie CAR-T, notamment un oedème cérébral (enflure du cerveau), ont causé des décès. Même si les symptômes sont parfois associés à la présence du SRC, les médicaments anti-IL-6 ne permettent habituellement pas de les prévenir ou de les atténuer. Quelques symptômes neurologiques ont été traités par des médicaments antiépileptiques ou des corticostéroïdes, ou les deux. Des patients pourraient recevoir des médicaments prophylactiques (préventifs), comme le **lévétiracétam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®)**. Il faudra d'autres études pour comprendre le mécanisme en cause, les facteurs de risque, ainsi que la meilleure stratégie de prise en charge. (219)

6.7.3. Aplasies B :

Comme précédemment mentionné, CD19 est exprimé à la membrane des cellules B normales pratiquement tout au long du processus de différenciation. CD19 n'est pas exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques et son expression est fortement diminuée ou perdue au stade de plasmocyte. Le traitement par des CAR-T cells autologues ciblant CD19 induit une hypo-

gammaglobulinémie et une aplasie B qui témoigne de la persistance in vivo des CAR-T cells. Néanmoins, les plasmocytes sont en partie épargnés, et on observe une persistance partielle de l'immunité humorale.(219)

6.8. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit des lymphocytes T

CAR : (220)

Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial et indispensable dans la mise en place de ces traitements par CART et entre les différents acteurs impliqués : l'unité de cytophérèse, le service de soins, l'unité de thérapie cellulaire et la pharmacie à usage intérieur.

6.8.1. Étude de faisabilité et dossier administratif

Une étude de faisabilité doit être réalisée avant même la réception du produit afin de prévoir un circuit adapté à tous les types de CART. En effet, dans le cadre de la recherche clinique, les CART peuvent se présenter sous différentes formes :

- dans la plupart des cas, le médicament est conditionné en poche lors de l'envoi par le laboratoire et aucune manipulation sur la poche n'est à réaliser (à part une décongélation)
- parfois, bien que le médicament soit conditionné en poche, le laboratoire exige un retrait du volume de la poche ou une dilution de la suspension cellulaire avant administration ;
- parfois encore, les CART peuvent être conditionnés en flacons et nécessitent une mise en seringue avant administration.

Il est donc indispensable que le pharmacien soit sollicité dès les demandes de faisabilité des études de recherche clinique afin de pouvoir anticiper les différents cas de figure possibles et envisager un circuit du médicament conforme et adapté à tous les types de CART.

Dans le cadre d'un médicament OGM utilisé à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement, un dossier administratif doit être envoyé au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). Ce dossier est rempli par l'industriel, le pharmacien et l'investigateur principal (dossier DUO) et est différent en fonction du classement du produit établi par le HCB. Dans le cas d'un médicament de confinement C1, le laboratoire, en lien avec le pharmacien, doit envoyer une demande de déclaration d'utilisation d'OGM en milieu confiné (dans les locaux de la pharmacie et/ou l'unité de thérapie cellulaire sous responsabilité du pharmacien gérant de la PUI). Lorsque la classe de confinement du médicament est supérieure à 1 (C2 à C4), c'est une demande d'agrément d'utilisation confinée d'OGM qui doit être transmise au MESR.

En général, le dossier comprend des fiches administratives avec signature du chef de service, le plan des locaux de la pharmacie, des procédures ainsi qu'un dossier technique. (221)

Une fois le dossier complet, le MESR le transmet au HCB pour information dans le cas d'une déclaration d'utilisation ou pour avis dans le cas d'une demande d'agrément d'utilisation. La déclaration d'utilisation ou l'agrément est délivré pour une durée ne pouvant excéder 5 ans et ne vaut que pour l'utilisation agréée. Ces dossiers doivent donc être remplis pour chaque type de CART utilisé.

6.8.2. Mise en place du circuit des CART à la pharmacie

Le circuit des CART doit être réalisé en lien étroit avec le service de soins, l'unité de Thérapie Cellulaire et la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier.

Le pharmacien est impliqué dans les différentes étapes du circuit du médicament, de la réception du produit au transport de celui-ci dans le service de soins.

6.8.2.1. Réception du CART

Le stockage des cellules modifiées doit être réalisé à une température inférieure à -150 °C afin de garder la viabilité des cellules. La réception d'un dry-shipper (conteneur en azote à sec), permettant le transport dans de bonnes conditions de température, n'est pas habituelle à la pharmacie. Les modalités de réception de ces conteneurs doivent être établies au préalable et il est important que le personnel amené à réceptionner les dry-shipper soient justement informés de la non-dangerosité lors de la manutention de ces conteneurs. Le dry-shipper doit être stocké dans un endroit ventilé et sécurisé avant utilisation et doit être maintenu en position verticale (étiquetage sur le conteneur) afin de conserver une température interne adéquate.

Pour l'étape de réception du CART à proprement parler, celle-ci comportera obligatoirement une étape de vérification de la température à l'intérieur du conteneur, de l'identité du patient et de l'intégrité du conditionnement du CART par du personnel formé. En effet, l'ouverture du dry-shipper doit être réalisée en respectant les modalités d'habillage prévues à cet effet afin de se protéger contre le risque de brûlures lié à l'azote aux très basses températures. La vérification de l'identité du patient sur les documents de réception ainsi que le certificat de libération du médicament joint doit être réalisé et double contrôlé par une tierce personne formée. (220)

6.8.2.2. Stockage du CART

Le stockage des CART est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

La cuve azote utilisée pour le stockage peut être : (221)

- soit une cuve achetée par la pharmacie dans un projet de création d'une salle de cryogénie dans les locaux de la pharmacie ;
- soit une cuve mise à disposition de la pharmacie par une unité de thérapie cellulaire possédant déjà dans ses locaux une salle de cryogénie.

Un manuel d'assurance qualité doit être rédigé par le pharmacien et la qualification de la salle doit être validée par celui-ci en lien avec l'équipe technique.

Au quotidien, un suivi des paramètres de la salle (température ambiante, taux en oxygène, débit d'extraction), de la température à l'intérieur des cuves de stockage ainsi que leur niveau de remplissage en azote doit être réalisé.

Une maintenance hebdomadaire du matériel de secours et de protection à l'entrée de la salle ainsi que des cuves est obligatoire afin d'assurer le bon fonctionnement de celles-ci et la sécurité liée à leur utilisation. (222,223)

6.8.2.3. Manipulations et dispensation du CART

Le jour de l'administration du CART une (des) manipulation(s) (au minimum une décongélation) est (sont) réalisée(s) après confirmation par le service de soins. La décongélation des CART est sous la responsabilité du pharmacien et doit être réalisée dans la mesure du possible dans les locaux de la PUI. Cette étape nécessite l'achat d'un bain-marie par la PUI. La décongélation nécessitera au préalable le feu vert du service de soins et la vérification par deux personnes de l'identité du patient sur le produit et sa concordance avec la prescription du médecin. L'identité-vigilance étant une étape clef de sécurisation du circuit du CART.

Une manipulation supplémentaire des CART peut être demandée par l'industriel dans certains cas : mise en seringue, dilution, retrait d'un volume de la poche... Les mesures de confinement imposées par le HCB seront différentes en fonction de la classe de confinement du médicament. Dans le cadre d'un confinement de classe C1 pour la préparation, aucune mesure n'est imposée par le HCB mise à part la nécessité d'avoir une porte du local de préparation pouvant se fermer. Néanmoins, il semble important que ces manipulations présentant un risque microbiologique pour le produit et un risque d'exposition pour le personnel soient réalisées dans une enceinte d'isotechnie, telle qu'une hotte à flux d'air laminaire et que celle-ci soit, dans la mesure du possible, dédiée à ces préparations. Dans le cas contraire, un travail par campagne devra être réalisé et le pharmacien devra valider la désinfection par voie aérienne et le nettoyage de la salle avant/ après afin d'éviter tout risque de

contamination croisée. Dans le cadre d'une manipulation d'OGM, le traitement d'air de la hotte utilisée doit être rejeté à l'extérieur et ne doit pas être recyclé. (224)

6.8.2.4. Le transport dans le service de soins

Une bonne coordination est indispensable entre le pharmacien en charge des manipulations des CART et le service de soins afin d'assurer le transfert du médicament dans le respect des délais imposés par les industriels. Ces délais parfois très courts (30 minutes entre le début de la décongélation et la fin de l'administration) sont justifiés par la présence d'un cryo-conservateur au contact des cellules, le diméthylsulfoxyde (DMSO), qui possède une action toxique envers les cellules dès sa montée en température. Il est primordial pour la viabilité des cellules, et donc l'efficacité du traitement, que le délai entre la décongélation et l'administration soit le plus court possible.

De plus, au vu du coût non négligeable du médicament, le transport doit être maîtrisé et l'heure de réception dans le service doit être tracée. Pour cela, il peut être préférable que le transport soit réalisé par du personnel de la pharmacie ou du service de soins lorsque cela est réalisable. Les CART seront conditionnés dans une boîte spécifique mentionnant le risque biologique sur le dessus. Au vu des courts délais entre la décongélation et l'administration imposés par les fournisseurs, il n'est pas obligatoire de prévoir une température dirigée et monitorée pendant le transport.

6.8.2.5. L'élimination des déchets ou traitement non administrés

L'élimination des déchets de préparation, le cas échéant, ou de décongélation (équipements de protection individuelle utilisés, eau souillée du bain marie) doit suivre les recommandations du HCB. Dans le cas d'un confinement de classe C1, il est mentionné « *en l'absence possible d'inactivation par autoclave, les déchets (y compris gants, masque, blouses jetables) devront suivre la filière DASRI avec mention OGM, le nom du service, le nom du responsable et son numéro de téléphone* » (225) [15]. Si un autoclavage n'est pas possible sur site, une filière spécifique OGM doit être mise en place afin de respecter cette réglementation. Le traitement de ces déchets par le prestataire est réalisé par incinération à 850 °C. La traçabilité de l'incinération de ces déchets doit être conservée par le pharmacien et peut être demandée par un promoteur d'essai Clinique.

6.8.3. Suivi du patient après administration et déclaration des effets secondaires

Dans le service de soins, le pharmacien pourra accompagner les équipes dans la surveillance étroite du patient après injection. Le personnel infirmier doit être formé aux effets secondaires spécifiques de ces médicaments et connaître la conduite à tenir en cas de survenue d'évènement indésirable. Au vu de la gravité potentielle de certains de ces effets (224,225) , il est important qu'un lien soit réalisé avec le service de réanimation qui peut être amené à prendre en charge ces patients et que les équipes soient également informées. Le traitement du syndrome de relargage des cytokines, principal effet secondaire, est l'anti-interleukine 6, le tocilizumab, qui n'a actuellement pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Le traitement doit être disponible à la pharmacie à tout moment et doit pouvoir être délivré en urgence. Dans le cadre d'un essai clinique la plupart des promoteurs ne fournissent pas le tocilizumab mais le rembourse. La déclaration des effets secondaires liés à ces nouveaux médicaments est importante et doit être assurée par le pharmacien en lien avec le Centre Régional de Pharmacovigilance. (220)

Il est à noter qu'en cas d'évènement indésirable survenu au moment du prélèvement des cellules, celles-ci n'ont pas encore été modifiées et n'ont pas encore le statut de médicament, dans ce cas ce sera une déclaration de biovigilance qui devra être réalisée.

6.8.4. Rédaction d'un manuel d'assurance qualité

La mise en place du circuit du CART au sein de la pharmacie et dans le service de soins doit s'accompagner d'un manuel d'assurance qualité complet rédigé par le pharmacien. Toutes les étapes du circuit du médicament doivent être retranscrites sur des procédures écrites et validées. Les nouveaux équipements acquis par la pharmacie doivent tous faire l'objet d'une qualification avec une procédure sur les modalités d'utilisation ainsi que d'une traçabilité des maintenances et requalifications. Des procédures dégradées en cas d'incident doivent être rédigées et font parties des dossiers à constituer pour le MESR: conduite à tenir en cas de fuite de la poche de CART, en cas de problème technique sur une cuve de stockage...Ce circuit du médicament mis en place et ce manuel d'assurance qualité spécifiques aux CART feront l'objet d'un audit par les industriels. En effet, les laboratoires commercialisant les CART mettent en place un système de qualification et d'audit des centres. Plusieurs visites seront réalisées (sur le site d'aphérèse, dans le service de soins et à la pharmacie) et donneront lieu à l'habilitation ou non des centres à traiter les patients par CART.

Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans ces audits. (220)

● **Chapitre 4 : Application de la biothérapie en Cancérologie.**

Exemple du l'anticorps monoclonal Bévacizumab dans le traitement des cancers colorectaux

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 3, 2004

VOL. 350 NO. 23

**Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin
for Metastatic Colorectal Cancer**

Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairouz Kabbinavar, M.D.

1 Introduction

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une glycoprotéine diffusible produite par les cellules normales et néoplasiques, est un important régulateur des processus physiologiques et pathologiques.(226)

Des études précliniques ont montré qu'un anticorps monoclonal murin contre le VEGF peut inhiber la croissance de xénogreffes de tumeurs humaines, (227) et une variante humanisée de cet anticorps (bevacizumab [Avastin]) (228) est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement de divers cancers.

En plus de ses effets anti angiogéniques directs, le bevacizumab peut également améliorer l'administration de la chimiothérapie en modifiant la vascularisation de la tumeur et en diminuant la pression interstitielle élevée dans les tumeurs. (229), (230) .

Dans un essai de phase 2 sur le traitement du cancer colorectal, l'ajout du bevacizumab au fluorouracile plus leucovorine(231) a augmenté le taux de réponse, le temps médian jusqu'à la progression de la maladie et la durée médiane de survie. L'essai actuel de phase 3 a été conçu pour déterminer si l'ajout du bevacizumab à une association d'irinotécan, de fluorouracile et de leucovorine (IFL)(232) améliore davantage la survie des patients atteints de cancer colorectal métastatique qu'un régime d'IFL plus placebo.

7. Méthodologie

7.1. Patients

Les patients éligibles avaient un carcinome colorectal métastatique confirmé histologiquement, avec une maladie mesurable de manière bidimensionnelle. Les autres critères d'inclusion comprenaient un âge d'au moins 18 ans, un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, une espérance de vie de plus de trois mois et un consentement éclairé écrit. Une fonction hématologique, hépatique et rénale adéquate (y compris une excrétion urinaire ne dépassant pas 500 mg de protéines par jour) était également requise.

Les critères d'exclusion comprenaient une chimiothérapie ou un traitement biologique antérieur pour une maladie métastatique (l'utilisation adjuvante ou radio sensibilisante de fluoropyrimidines avec ou sans leucovorine ou lévamisole plus de 12 mois avant l'entrée dans l'étude était autorisée), la réception d'une radiothérapie dans les 14 jours précédant le début du traitement de l'étude, une

chirurgie majeure dans les 28 jours précédant le début du traitement de l'étude maladie cardiovasculaire cliniquement significative, ascite cliniquement détectable, grossesse ou allaitement, utilisation régulière d'aspirine (plus de 325 mg par jour) ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, diathèses hémorragiques ou coagulopathie préexistantes ou nécessité d'une anticoagulation à pleine dose, et métastases connues du système nerveux central. Le protocole a été approuvé par les comités d'examen institutionnels de toutes les institutions participantes et a été réalisé conformément à la Déclaration d'Helsinki, aux bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration et aux exigences éthiques et juridiques locales.

7.2. Conception de l'étude

Les patients éligibles ont été assignés au traitement à l'aide d'un algorithme de randomisation dynamique conçu pour atteindre un équilibre global entre les groupes ; la randomisation a été stratifiée en fonction du centre d'étude, du statut de performance ECOG de base (0 vs 1), du site de la maladie primaire (côlon vs rectum) et du nombre de sites métastatiques (un vs plus d'un). Initialement, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1:1:1 pour recevoir l'IFL plus le placebo, l'IFL plus le bevacizumab ou le fluorouracile et la leucovorine plus le bevacizumab , chacun de ces traitements devant être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets indésirables inacceptables ou pendant un maximum de 96 semaines .

Treatment	Starting Dose	Schedule
Irinotecan	125 mg/m ² of body-surface area	Once weekly for
Fluorouracil	500 mg/m ²	4 wk; cycle re-
Leucovorin	20 mg/m ²	peated every 6 wk
Placebo		Every 2 wk
Irinotecan	125 mg/m ²	Once weekly for
Fluorouracil	500 mg/m ²	4 wk; cycle re-
Leucovorin	20 mg/m ²	peated every 6 wk
Bevacizumab	5 mg/kg of body weight	Every 2 wk
Fluorouracil	500 mg/m ²	Once weekly for
Leucovorin	500 mg/m ²	6 wk; cycle re-
		peated every 8 wk
Bevacizumab	5 mg/kg	Every 2 wk

Tableau 7. Régimes de traitement de première intention.

Le traitement avec le fluorouracil, la leucovorine et le bevacizumab a été interrompu après que la sécurité de l'ajout du bevacizumab au régime d'irinotécan, de fluorouracile et de leucovorine ait été confirmée. Cette confirmation a eu lieu après la randomisation de 313 patients. Tous les médicaments ont été administrés par voie intraveineuse.

Une analyse intermédiaire était prévue après la randomisation de 300 patients. Un comité de surveillance des données indépendant et sans insu devait alors évaluer l'innocuité de l'association IFL plus bevacizumab, sur la base de toutes les informations de sécurité disponibles, y compris le nombre de décès dans chaque groupe, mais en l'absence d'informations relatives à la réponse tumorale. Si le comité de surveillance des données n'a constaté aucun événement indésirable à l'ajout du bevacizumab à l'IFL, le recrutement des patients dans le groupe assigné à recevoir le fluorouracile et la leucovorine plus le bevacizumab devait être interrompu, et d'autres patients devaient être assignés au hasard dans un rapport 1:1 à recevoir soit l'IFL plus le placebo, soit l'IFL plus le bevacizumab. Cependant, si le comité de surveillance des données concluait que le profil de sécurité de l'IFL plus bevacizumab était inacceptable, l'assignation à ce traitement devait être interrompue et les patients devaient être assignés au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'association de fluorouracil et leucovorine plus bevacizumab, soit l'IFL plus placebo.

Les réponses et la progression tumorale ont été déterminées à l'aide des critères d'évaluation de la

réponse dans les tumeurs solides. (233) Au moment de la progression de la maladie, l'affectation du traitement était révélée et les patients pouvaient se voir proposer un traitement de deuxième intention. Les patients du groupe assigné au traitement contenant du bevacizumab avaient la possibilité de poursuivre le bevacizumab pendant ce traitement de seconde ligne. Aucun crossover n'était autorisé dans le groupe recevant l'IFL plus un placebo. Les patients assignés à un traitement contenant du bevacizumab qui ne présentaient aucun signe de progression de la maladie à la fin de la période d'étude de 96 semaines pouvaient continuer à recevoir du bevacizumab dans une étude d'extension séparée. Les patients d'un groupe recevant du bevacizumab qui présentaient une réponse complète confirmée ou des effets indésirables inacceptables de la chimiothérapie pouvaient interrompre la chimiothérapie et recevoir le bevacizumab seul.

Le bevacizumab (ou le placebo) était administré en même temps que la chimiothérapie. Les doses de bevacizumab et de chimiothérapie étaient recalculées si le poids du patient changeait d'au moins 10 % au cours de l'étude. Les modifications standard des doses d'irinotécan et de fluorouracile en cours de cycle et entre les cycles (conformément à la notice d'utilisation) (234) ont été autorisées chez les patients présentant des effets indésirables liés au traitement. Les doses de leucovorine et de bevacizumab n'ont pas été modifiées.

7.3. Evaluations

Après l'évaluation de base, l'état de la tumeur a été évalué toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines de l'étude, puis toutes les 12 semaines pendant le reste du traitement. Toutes les réponses complètes et partielles(235) ont dû être confirmées au moins quatre semaines après leur constatation initiale.

La sécurité a été évaluée sur la base des rapports d'événements indésirables, des résultats des tests de laboratoire et des mesures des signes vitaux. Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de toxicité du Institute National du Cancer, version 2, dans lesquels un grade de 1 indique des effets indésirables légers, un grade de 2 des effets indésirables modérés, un grade de 3 des effets indésirables graves et un grade de 4 des effets indésirables mettant la vie en danger. Les mesures de sécurité pré spécifiées comprenaient l'incidence de tous les effets indésirables, de tous les effets indésirables graves et des effets indésirables qui ont été associés au bevacizumab - hypertension, thrombose, saignement de grade 3 ou 4 et protéinurie - ainsi que la diarrhée de grade 3 ou 4 et les changements par rapport aux valeurs de base de diverses valeurs de laboratoire et de signes vitaux.

Afin de contrôler l'innocuité du régime IFL plus placebo et IFL plus bevacizumab, l'incidence des décès, des événements indésirables graves, des diarrhées de grade 3 ou 4, des saignements de grade 3 ou 4 de toute origine et des thromboses a été contrôlée pendant l'étude de manière non aveugle par le comité de surveillance des données et de la sécurité jusqu'à la fin du recrutement ou jusqu'à l'analyse intermédiaire de l'efficacité, selon la première éventualité.

7.4. Analyse statistique

Le principal critère d'évaluation était la durée de la survie globale ; la survie a été mesurée sans tenir compte des traitements ultérieurs. Il n'y a pas eu de croisement entre les groupes. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression, les taux de réponse objective (réponses complètes et partielles), la durée des réponses et la qualité de vie.

Pour les patients qui étaient en vie au moment de l'analyse, les données sur la survie ont été censurées au moment du dernier contact. La survie sans progression a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès pendant l'étude, le décès pendant l'étude étant défini comme tout décès survenu dans les 30 jours suivant la dernière dose de bevacizumab ou de chimiothérapie. Pour les patients dont la maladie n'a pas progressé au moment de l'analyse finale, les données sur la survie sans progression ont été censurées lors de la dernière évaluation de l'état de la tumeur ou au jour 0 si aucune autre évaluation n'a été effectuée après la ligne de base. Les patients sans données de suivi adéquates ont été classés comme n'ayant pas de réponse.

Pour détecter un rapport de risque de 0,75 pour le décès dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le bevacizumab par rapport au groupe témoin, il fallait environ 385 décès. Tous les calculs ont été effectués avec le test log-rank et ont impliqué des valeurs P bilatérales, avec une valeur alpha de 0,05, une puissance statistique de 80 % et une analyse intermédiaire de l'efficacité.

Les analyses intermédiaires ont été réalisées en aveugle par un comité indépendant de contrôle des données. Une analyse intermédiaire de la sécurité a été réalisée après l'affectation aléatoire d'environ 100 patients à chaque groupe. Une seconde analyse intermédiaire de la sécurité et de l'efficacité a été effectuée après la survenue de 193 décès (la moitié du nombre d'événements requis). Selon le protocole, ces analyses intermédiaires d'efficacité étaient régies par une règle d'arrêt séquentiel de groupe formelle basée sur une fonction de dépense O'Brien-Fleming.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter. Les analyses de sécurité ont inclus tous les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude.

L'étude a été conçue par Genentech en collaboration avec les investigateurs. Genentech a recueilli et analysé les données ; tous les auteurs ont eu accès aux données primaires. La décision de publier l'article a été prise par tous les investigateurs. L'article a été rédigé par Dr. Hurwitz.

8. Résultats

8.1. Caractéristiques des patients

Entre septembre 2000 et mai 2002, 923 patients ont été randomisés dans 164 sites aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Après la répartition aléatoire de 313 patients dans l'un des trois groupes - 100 pour l'IFL et le placebo, 103 pour l'IFL et le bevacizumab, et 110 pour le fluorouracil, la leucovorine et le bevacizumab - la répartition dans le groupe ayant reçu le fluorouracil, la leucovorine et le bevacizumab a été interrompue (les résultats de ce groupe ne sont pas rapportés). Cette étape était requise par le protocole après que la première analyse intérimaire formelle de la sécurité ait conclu que le régime IFL plus bevacizumab présentait un profil de sécurité acceptable et que l'affectation à ce groupe pouvait se poursuivre.

L'analyse en intention de traiter du critère d'évaluation principal de la survie globale comprenait 411 patients dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le placebo et 402 patients dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le bevacizumab. Le tableau 2 montre certaines caractéristiques démographiques et de base, qui étaient bien équilibrées entre les groupes. Un nombre similaire de patients dans chaque groupe avait déjà subi une intervention chirurgicale ou reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie adjuvante pour un cancer colorectal.

8.2. Traitement

La durée médiane du traitement était de 27,6 semaines dans le groupe ayant reçu l'IFL et le placebo et de 40,4 semaines dans le groupe ayant reçu l'IFL et le bevacizumab. Le pourcentage de la dose prévue d'irinotécan qui a été administrée était similaire dans les deux groupes (78 % dans le groupe IFL plus placebo et 73 % dans le groupe IFL plus bevacizumab).

En avril 2003, 33 patients du groupe ayant reçu l'IFL et le placebo et 71 du groupe ayant reçu l'IFL et le bevacizumab prenaient toujours le traitement initial qui leur avait été attribué. Les taux d'utilisation des thérapies de seconde ligne qui auraient pu affecter la survie, comme l'oxaliplatine ou la métastasectomie, étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Dans les deux groupes, environ 50 % des patients ont reçu une forme quelconque de traitement de deuxième intention ;

25 % de tous les patients ont reçu de l'oxaliplatine et moins de 2 % des patients ont subi une métastasectomie.

8.3. Efficacité

La durée médiane de la survie globale, critère d'évaluation principal, était significativement plus longue dans le groupe ayant reçu l'IFL plus bevacizumab que dans le groupe ayant reçu l'IFL plus placebo (20,3 mois contre 15,6 mois), ce qui correspond à un rapport de risque de décès de 0,66 ($P < 0,001$) soit une réduction de 34 % du risque de décès dans le groupe bevacizumab. Le taux de survie à un an était de 74,3 % dans le groupe ayant reçu l'IFL plus bevacizumab et de 63,4 % dans le groupe ayant reçu l'IFL plus placebo ($P < 0,001$). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement de seconde ligne par oxaliplatine, la durée médiane de survie globale était de 25,1 mois dans le groupe ayant reçu l'IFL plus bevacizumab et de 22,2 mois dans le groupe ayant reçu l'IFL plus placebo.

End Point	IFL plus Placebo	IFL plus Bevacizumab	P Value
Median survival (mo) Hazard ratio for death	15.6	20.3 0.66	<0.001
One-year survival rate (%)	63.4	74.3	<0.001
Progression-free survival (mo) Hazard ratio for progression	6.2	10.6 0.54	<0.001
Overall response rate (%) Complete response Partial response	34.8 2.2 32.6	44.8 3.7 41.0	0.004
Median duration of response (mo) Hazard ratio for relapse	7.1	10.4 0.62	0.001

Tableau 8 Analyse de l'efficacité.

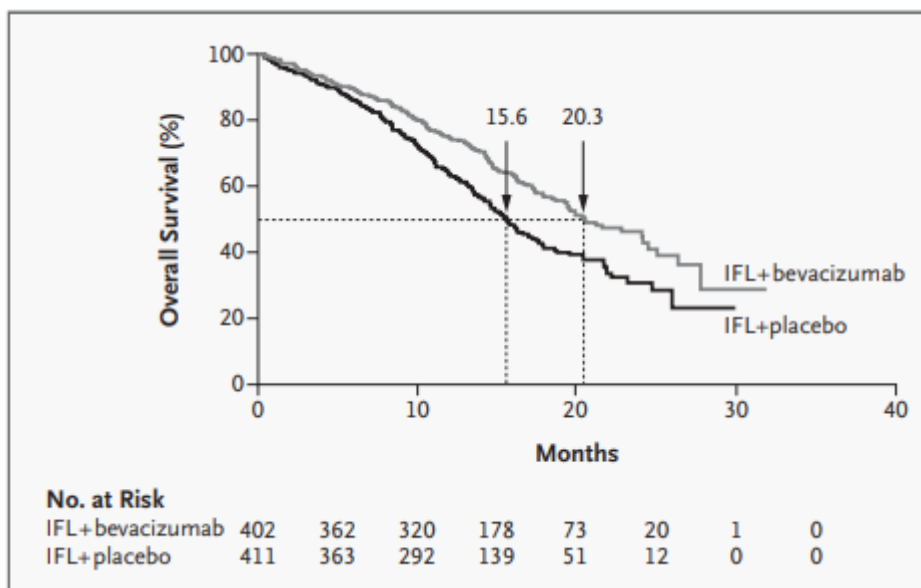


Figure 17 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie.

La durée médiane de la survie (indiquée par les lignes pointillées) était de 20,3 mois dans le groupe recevant l'irinotécan, le fluorouracile et la leucovorine (IFL) et du bevacizumab, contre 15,6 mois dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le placebo, ce qui correspond à un hazard ratio pour le décès de 0,66 (P<0,001).

L'ajout du bevacizumab à l'IFL a été associé à une augmentation de la durée médiane de la survie sans progression (10,6 mois contre 6,2 mois ; hazard ratio pour la progression, 0,54, pour la comparaison avec le groupe ayant reçu l'IFL plus le placebo ; P<0,001) ; du taux de réponse (44,8 % contre 34,8 % ; P=0,004) ; et de la durée médiane de la réponse (10,4 mois contre 7,1 mois ; hazard ratio pour la progression, 0,62 ; P=0,001) La figure 2 montre les estimations Kaplan-Meier de la survie sans progression. Les effets du traitement étaient cohérents dans tous les sous-groupes préspecifiés, y compris ceux définis en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du statut de performance ECOG, de la localisation de la tumeur primaire, de la présence ou de l'absence de traitement adjuvant antérieur, de la durée de la maladie métastatique, du nombre de sites métastatiques, du nombre d'années depuis le diagnostic de cancer colorectal, de la présence ou de l'absence de radiothérapie antérieure, de la charge tumorale initiale et des concentrations sériques d'albumine, de phosphatase alcaline et de lactate déshydrogénase (données non présentées).

8.4. Sécurité

Adverse Event	IFL plus Placebo (N=397)	IFL plus Bevacizumab (N=393)
	<i>percent</i>	
Any grade 3 or 4 adverse event	74.0	84.9†
Adverse event leading to hospitalization	39.6	44.9
Adverse event leading to discontinuation of treatment	7.1	8.4
Adverse event leading to death	2.8	2.6
Death within 60 days	4.9	3.0
Grade 3 or 4 leukopenia	31.1	37.0
Grade 3 or 4 diarrhea	24.7	32.4
Hypertension		
Any	8.3	22.4†
Grade 3	2.3	11.0†
Any thrombotic event	16.2	19.4
Deep thrombophlebitis	6.3	8.9
Pulmonary embolus	5.1	3.6
Grade 3 or 4 bleeding	2.5	3.1
Proteinuria		
Any	21.7	26.5
Grade 2	5.8	3.1
Grade 3	0.8	0.8
Gastrointestinal perforation	0.0	1.5

Tableau 9 Événements indésirables sélectionnés.

Les données n'ont pas été ajustées pour tenir compte des différences dans la durée médiane du traitement entre le groupe ayant reçu l'irinotécan, le fluorouracile et la leucovorine (IFL) plus placebo et le groupe ayant reçu l'IFL plus le bevacizumab (27,6 semaines contre 40,4 semaines). $P < 0.01$. Seuls les patients ayant reçu au moins un traitement médicamenteux de l'étude sont inclus.

Les essais de phase 1 et 2 avaient identifié l'hémorragie, la thromboembolie, la protéinurie et l'hypertension comme des effets indésirables possibles associés au bevacizumab. Cependant, dans notre étude, seule l'incidence de l'hypertension était clairement augmentée dans le groupe recevant l'IFL plus le bevacizumab, par rapport au groupe recevant l'IFL plus le placebo. Tous les épisodes d'hypertension ont pu être traités par des agents antihypertenseurs oraux standard (par exemple, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les diurétiques). Il

n'y a pas eu d'interruption du traitement par le bevacizumab, de crises hypertensives ou de décès liés à l'hypertension dans le groupe bevacizumab.

Les taux de protéinurie de grade 2 ou 3 (il n'y a pas eu d'épisodes de protéinurie de grade 4 ou de syndrome néphrotique) et d'hémorragie de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, étaient similaires dans les deux groupes, bien que les trois cas d'hémorragie de grade 4 se soient produits dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le bevacizumab. L'incidence de tous les événements thrombotiques veineux et artériels était de 19,4 % dans le groupe ayant reçu l'IFL plus bevacizumab et de 16,2 % dans le groupe ayant reçu l'IFL plus placebo (P=0,26).

Une perforation gastro-intestinale est survenue chez six patients (1,5 %) recevant l'association IFL et bevacizumab. Un patient est décédé des suites directes de cet événement, tandis que les cinq autres se sont rétablis (trois d'entre eux ont pu reprendre le traitement sans complications ultérieures). Sur les six patients présentant une perforation, trois ont eu une réponse complète ou partielle confirmée à l'association IFL plus bevacizumab. Les facteurs autres que le traitement de l'étude qui ont pu être associés à la perforation gastro-intestinale étaient une chirurgie du côlon dans les deux mois précédents chez deux patients et une maladie gastro-intestinale chez un patient.

9. Discussion

Les résultats de cette étude de phase 3 apportent un soutien à l'utilisation des agents anti angiogéniques dans le traitement du cancer. Lorsque cet essai a été conçu et lancé, il venait d'être démontré que l'ajout de l'irinotécan au fluorouracile et à la leucovorine prolongeait la survie des patients atteints de cancer colorectal métastatique et était considéré comme le nouveau traitement standard de première ligne pour cette maladie. Notre essai randomisé a été conçu pour comparer la sécurité et l'efficacité relatives de deux schémas thérapeutiques pour le cancer colorectal métastatique : IFL seul et avec bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF.

Nous avons constaté que l'ajout du bevacizumab à l'IFL améliorait la survie globale. De plus, l'augmentation de 4,7 mois de la durée médiane de survie attribuable au bevacizumab est aussi importante ou plus importante que celle observée dans tout autre essai de phase 3 pour le traitement du cancer colorectal. La survie médiane de 20,3 mois dans la population traitée par le bevacizumab est survenue malgré la disponibilité limitée de l'oxaliplatine pour le traitement de deuxième ligne pendant cet essai.

Par rapport à l'IFL seul, le schéma IFL plus bevacizumab a augmenté la survie sans progression d'une médiane de 6,2 mois à 10,6 mois, le taux de réponse global de 34,8 % à 44,8 % et la durée médiane de la réponse de 7,1 mois à 10,4 mois. Ces améliorations sont cliniquement significatives. Nous n'aurions pas pu prédire que l'amélioration absolue du taux de réponse de 10 % avec l'association IFL plus bevacizumab serait associée à une augmentation de la survie de cette ampleur. Cette observation suggère que le principal mécanisme du bevacizumab est l'inhibition de la croissance tumorale, plutôt que la cytoréduction.

Ce bénéfice clinique s'est accompagné d'une augmentation relativement modeste des effets secondaires du traitement, qui ont été facilement gérés. Il y a eu une augmentation absolue d'environ 10 % de l'incidence globale des effets indésirables de grade 3 et 4, attribuable en grande partie à l'hypertension nécessitant un traitement, à la diarrhée et à la leucopénie. Les taux de décès à 60 jours, toutes causes confondues, d'hospitalisation et d'arrêt du traitement n'ont pas été significativement augmentés par l'ajout du bevacizumab à l'IFL.

Des essais cliniques antérieurs de phase 1 et 2 ont suggéré que le traitement par le bevacizumab seul ou avec une chimiothérapie entraînait une augmentation de l'incidence des thromboses, des hémorragies, de la protéinurie et de l'hypertension⁶, (236). Un nouvel effet indésirable potentiel que nous avons trouvé est la perforation gastro-intestinale. Cette complication était peu fréquente et avait des présentations cliniques variables. Des complications intestinales graves, en particulier chez les patients atteints de neutropénie, ont été rapportées avec l'IFL et d'autres régimes de chimiothérapie pour le cancer colorectal, (237), (238) et dans une série, des fistules ont été rapportées chez plus de 2 % des patients traités avec des régimes à base de fluorouracil.(239) Aucun événement de ce type n'est survenu dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le placebo, alors que six cas ont été observés dans le groupe ayant reçu l'IFL plus le bevacizumab (1,5 %), parfois dans le cadre de réponses tumorales globales. Bien que trois de ces six patients aient pu reprendre le traitement sans complications ultérieures, un patient est décédé et deux ont arrêté définitivement le traitement à cause de cette complication. Le VEGF est associé à la cicatrisation des plaies,(240),(241) et les inhibiteurs du VEGF peuvent inhiber l'angiogenèse des plaies dermiques chez les patients atteints de cancer. Bien que peu fréquent et associé au cancer colorectal et à ses complications, le risque de cet événement indésirable peut être augmenté par le traitement par bevacizumab.

Récemment, l'oxaliplatine a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de deuxième et de première intention du cancer colorectal.(242) Bien qu'il n'y ait pas encore suffisamment de données

à long terme sur l'efficacité du bevacizumab en association avec des régimes à base d'oxaliplatine, des études portant sur le rôle de ces associations sont en cours.(243) L'amélioration du résultat clinique apportée par l'ajout du bevacizumab à l'IFL ou au fluorouracile seul(236),(244) suggère que le blocage du VEGF pourrait être une approche largement applicable au traitement du cancer colorectal.

En résumé, l'ajout du bevacizumab au bolus d'IFL a permis une amélioration cliniquement significative et statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse. Ces résultats suggèrent que le bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de fluorouracile devrait être considéré comme une nouvelle option pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

Conclusion

Les biothérapies ont totalement transformé le pronostic de certaines affections malignes comme par exemple le bivacizumab dans les cas du cancer colorectal. Les effets indésirables ne sont parfois pas négligeables et doivent être pris en considération dans la balance bénéfique/risque. Il semble primordial que les thérapeutes soient tenus informés de ces nouvelles thérapeutiques et qu'ils sachent appréhender les risques qu'encourent les patients lors des soins. Le suivi débute avant l'initiation des traitements du cancer et se poursuit bien après l'arrêt de ces derniers. L'oncologue accompagne donc le patient tout au long de son processus thérapeutique et se doit de diagnostiquer de probables effets secondaires. La communication inter disciplinaire est primordiale pour un accompagnement optimal. Malheureusement ces nouvelles thérapeutiques sont encore mal connues par les thérapeutes et nombreux refusent de soigner ces patients par peur de mal faire. Il est important de les guider dans leur pratique quotidienne afin d'améliorer la prise en charge. Néanmoins, ces thérapeutiques innovantes restent prescrites en faible quantité de part leur coût élevé, limitant ainsi l'accès à ces traitements prometteurs

Objectifs

- Comprendre la maladie du cancer et comprendre les mécanismes de déclenchement.
- Détailler les différentes étapes de dépistage et du diagnostic du cancer.
- Décrire les différentes thérapies anticancéreuses classiques et souligner leurs différents effets indésirables néfastes pour les malades
- Expliquer l'utilisation de la biothérapie en cancérologie comme thérapie moderne qui remplacera les thérapeutiques classiques.
- Production, commercialisation et réglementation des différentes biothérapies utilisées en cancérologie, l'exemple des Anticorps monoclonaux et Lymphocytes T-Car.
- Application d'une méthode de biothérapie (anticorps monoclonal) sur un cas cancéreux (Cancer colorectal).

Références Bibliographiques

- (1) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- (2) <https://biocanrx.com/les-patients/about-biotherapeutics?lang=fr>
- (3) (En 2013, des archéologues retrouvent des ossements vieux de 1 200 ans av. J.C. porteurs de lésions cancéreuses. Cf. (en) Michaela Binder, Charlotte Roberts, Neal Spencer, Daniel Antoine et Caroline Cartwright,
- (4) Maryse Delehedde, Que sait-on du cancer ?, EDP Sciences, 2006, p. 12
- (5) John Laszlo, Understanding Cancer, Harper & Row, 1988, p. 80. .
- (6) (June et al ;2017)
- (7) R. Virchow, La pathologie cellulaire basée sur l'étude pathologique et physiologique des tissus, J.-B. Baillière et fils, 1861, p. 23—24.
- (8) American Cancer Society. What Is Cancer? [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- (9) (Cabanne.,1980; Yaker., 1985).
- (10) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- (11) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021)
- (12) <https://news.un.org/fr/story/2018/09/1023412>
- (13) Hamdi Cherif. M, Kara. L, Atoui. S,Boudefar. F, et al. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est algérien, 2014-2017. Algerian Journal of Health Sciences ATRSS. Tome 1.2020:13.
- (14) Hamdi Cherif. M, Bidoli. E, Birri. S,et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. J Cancer Res Ther, 2015; 3(9):100-2.
- (15) 39-All-cancers-fact-sheet.pdf.
- (16) <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur>
- (17) <https://www.fondation-arc.org/cancer/quest-ce-quun-cancer>
- (18) <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur>

(19) UNIVERSITE BADJI MOKHTAR DE ANNABA FACULTE DE MEDECINE DEPARTEMENT DE MEDECINE Module d'anatomie pathologique 3^{ème} année médecine Dr ZINE Maitre assistante

(20) Vincent Lévy, Michèle Lévy-Soussan. cancérologie. 1996. (MEDLINE) - Recherche Google [Internet]. [cité 21 juin 2019].

(21) Somogyi A, Azagury M, Arassus L. cancérologie. 2007

(22) Denoix, PF - « Enquête permanent dans les centres anticancéreux » BULL INST NAT HYG 1946.

(23) Bernard Hoerni, Dictionnaire des cancers, Frison Roche 2006.

(24) L'évolution de la classification TNM pour le cancer du rein pour les quatre dernières éditions est résumée dans la table 1 de (en) TNM Staging for Renal Cell Carcinoma: Time for a New Method

(25) <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/cancer>

(26) <https://www.greenfacts.org/fr/cancer-causes-principales/index.htm>

(27) Wald NJ, Hackshaw AK (1996) Cigarette smoking: an epidemiological overview Br Med Bull,52:3-11

(28) Boyle P, Maisonneuve P (1995) Lung cancer and tobacco smoking. Lung Cancer, 12: 167

(29) Wald NJ, Hackshaw AK, Cigarette smoking: an epidemiological overview, 1996

(30) <https://www.greenfacts.org/fr/cancer-causes-principales/index.htm>

(31) Organisation mondiale de la Santé (1999) Global Status Report on Alcohol, Geneva, OMS

(32) Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffetta P, Crosignani P, del Moral A, Lehmann W (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer, 41: 483- 491.

(33) Pott P, ed. (1775) Chirurgical Observations, London, Hawes, Clarke and Collins

(34) Hayes RB, Songnian Y, Dosemeci M, Linet M (2001) Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. Am J Ind Med, 40: 117-126

(35) IARC (2002) Man-made Vitreous Fibres, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 81, Lyon, IARC Press

(36) WHO European Centre for Environment and Health (1995) Air pollution. In: Concern for Europe's Tomorrow: Health and the Environment in the WHO European Region, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 139-175.

(37) . IARC (1991) Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 52), Lyon, IARCPress.

(38) Wild CP, Hall AJ (2000) Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res*, 462: 381-393.

(39) Smela ME, Currier SS, Bailey EA, Essigmann JM (2001) The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 22:535-545

(40) Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control* (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARCPress

(41) . Selbey JV, Friedman GD, Herrinton LJ (1996) Pharmaceuticals other than hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 489-501

(42) White IN (2001) Anti-oestrogenic drugs and endometrial cancers. *Toxicol Lett*, 120: 21-29.

(43) Fondation ARC pour la recherche sur le Cancer

(44) Fondation ARC pour la recherche sur le Cancer

(45) Fondation ARC pour la recherche sur le Cancer

(46) Institut national du cancer

(47) Institut national du cancer

(48) <https://www.cancer.be/le-cancer/un-diagnostic-pr-cis>

(49) Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ.. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer* 2009;101(Suppl 2):S92-101. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(50) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324143/>

(51) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324143/>

(52) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324143/>

(53) Cappell MS. *Principles and practice of hospital medicine*. New York, NY: McGraw-Hill Education Medical; 2017. [[Google Scholar](#)]

(54) Bigbee W, Herberman RB.. Tumor markers and immunodiagnosis. Dans : Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, eds. *Holland-Frei cancer medicine*. 6th ed. Hamilton, ON: BC Decker; 2003. [[Google Scholar](#)]

- (55) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324143>
- (56) . Bird JR, Brahm GL, Fung C, Sebastian S, Kirkpatrick IDC.. Recommendations for the management of incidental hepatobiliary findings in adults: endorsement and adaptation of the 2017 and 2013 ACR Incidental Findings Committee White Papers by the Canadian Association of Radiologists Incidental Findings Working Group. *Can Assoc Radiol J* 2020;71(4):437-47. Publ. en ligne du 9 juin 2020. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- (57) Action Cancer Ontario . Plan des voies pathologiques Cancer du poumon. Toronto, ON: Action Cancer Ontario; 2020.
- (58) Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE.. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75(1):56-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- (59) Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TGet al.. Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions—part II: recommendations: endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30(8):1168-84.e1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- (60) . National Comprehensive Cancer Network . Colon cancer. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network: 2020. [[Google Scholar](#)]
- (61) . Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, Grimard L, Hey A, Lau Let al.. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stage I, II, and III breast cancer. Toronto, ON: Action Cancer Ontario; 2019. Accessible à : <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc1-14v3s.pdf>. Réf. du 4 mars 2021. [[Google Scholar](#)]
- (62) National Comprehensive Cancer Network . Prostate cancer. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2020. [[Google Scholar](#)]
- (63) Rawson JV, Pelletier AL.. When to order a contrast-enhanced CT. *Am Fam Physician* 2013;88(5):312-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- (64) Fink KR, Fink JR.. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl 4):S209-19. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- (65) Action Cancer Ontario . Indications oncologiques relatives aux TEP. Toronto, ON: Action Cancer Ontario: 2020.

- (66) Rodriguez et al., 1999; Barry et al., 2002.
- (67)] Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer* 2016;16:7—19, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2015.5>
- (68) Smyth MJ, Thia KY, Street SE, Cretney E, Trapani JA, Taniguchi M, et al. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med* 2000;191:661—8.
- (69) https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2017/10/medsci20173311p927/medsci20173311p927.html?mb=0
- (70) Bourgeois C, Tanchot C. Mini-review CD4T cells are required for CD8T cell memory generation. *Eur J Immunol* 2003;33:3225—31,
- (71) Hicklin DJ, Wang Z, Arienti F, Rivoltini L, Parmiani G, Ferrone S. Beta2-microglobulin mutations, HLA class I antigen loss, and tumor progression in melanoma. *J Clin Invest* 1998;101:2720—9, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI498>.
- (72) Korkolopoulou P, Kaklamanis L, Pezzella F, Harris AL, Gatter KC. Loss of antigen-presenting molecules (MHC class I and TAP-1) in lung cancer. *Br J Cancer* 1996;73:148—53.
- (73) Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, Painter JS, Dalton WS. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* 1997;90:4266—70.
- (74) Irmeler M, Thome M, Hahne M, Schneider P, Hofmann K, Steiner V, et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997;388:190—5,
- (75) Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988;335:440—2,
- (76) Hersey P, Zhang XD. How melanoma cells evade trail-induced apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2001;1:142—50, <http://dx.doi.org/10.1038/35101078>.
- (77) Voron T, Marcheteau E, Pernot S, Colussi O, Tartour E, Taieb J, et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* 2014;4:70,
- (78)] Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003;21:305—34, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141110>.
- (79) Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006;90:51—81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(06)90002-9).

- (80) Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet A-L, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory check-points on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015;212:139—48, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20140559>.
- (81) Schietinger A, Greenberg PD. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction. *Trends Immunol* 2014;35:51—60,
- (82) Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009;10:29—37, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1679>.
- (83) Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
- (84) Fondation ARC pour la recherche sur le cancer www.fondation-arc.org
- (85) Fondation contre le Cancer. Disponible sur: <https://www.cancer.be/>
- (86) Estève M-A, Braguer D. Chapitre 5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 21 juin 2019]. p. 30-38.e1.
- (87) Schwab M. *Encyclopedia of cancer*. 4th edition. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017
- (88) Talbert M, Willoquet G, Gervais R. *Guide pharmaco: étudiants et professionnels en soins infirmiers*. Rueil-Malmaison: Lamarre; 2011.
- (89) [these_A_RICHARD_Carole_2011.pdf](#).
- (90) Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 13 févr 2019];20(6):434- 41.
- (91) Innovations en radiothérapie : un regard sur 2018 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. cité 13 mars 2019
- (92) Hennequin C, Mazon J-J. Radiobiologie de la curiethérapie. *Cancer Radiother* [Internet]. avr 2013 cité 19 févr 2019
- (93) La Ligue nationale contre le cancer www.ligue-cancer.net- La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) www.fnclcc.fr
- (94) <https://www.vidal.fr/actualites/28364-la-chimiotherapie-premiere-arme-medicamenteuse-contre-les-cancers>
- (95) Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. 1 nov 2014 [cité 22 juin 2019];53(540):16- 24

- (96) Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E. 87 - Chimiothérapie. In: Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E, éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5ème édition) [Internet]. Paris: ElsevierMasson; 2015 [cité 22 juin 2019]. p. 652- 8.
- (97) <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/chemotherapy>
- (98) la Fondation québécoise du cancer.
- (99) la Fondation québécoise du cancer.
- (100) la Fondation québécoise du cancer..
- (101) La revue Prescrire, Mucites orales dues aux traitements anticancéreux, n° 282, avril 2007
- (102) (en) Brittany Moya del Pino, « Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy », NCI Cancer Bulletin, Bethesda, National Cancer Institute, 23 février 2010 ([lire en ligne \[archive\]](#)), consulté le 10 juillet 2019
- (103) (en) Matsuda T, Takayama T, Tashiro M, Nakamura Y, Ohashi Y, Shimozuma K, « Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients--evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms », Breast Cancer, vol. 12, n° 4, 2005, p. 279–87 ([PMID 16286908](#), [DOI 10.2325/jbcs.12.279](#), [lire en ligne \[archive\]](#))
- (104) Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975, 256, 495-497.
- (105) INSERM, U872 ; Centre de recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie–Paris 6 UMRS 872 ; Université Paris Descartes, UMRS 872, F-75006 Paris, France
- (106) Jean-Hugues Trouvin, Pharm.D., Ph.D. Université Paris-Descartes, Faculté de Pharmacie- JPIP- Les biothérapies – Dec. 2018
- (107) <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
- (108) INSERM, U872 ; Centre de recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie– Paris 6 UMRS 872 ; Université Paris Descartes, UMRS 872, F-75006 Paris, France
- (109) <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html>
- (110) Michaela Semeraro, MD PhD URC-CIC Paris Descartes Necker Cochin Hôpital Necker Université de Paris
- (111) <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html>
- (112) <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html>
- (113) <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html>

(114) 19. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. Les biomédicaments. 2011 : Presses Universitaires de France; p. 24

(115) E.R. : Dr Didier Vander Steichel - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 — P&R 17.02 CDN Communication 16.4.156-2 4.5.9

(116) ©Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa, juillet 2016

(117) E.R. : Dr Didier Vander Steichel - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 — P&R 17.02 CDN Communication 16.4.156-2 4.5.9

(118) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(119) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(120) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(121) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(122) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(123) E.R. : Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 4.5.9

(124) Kamta et al., 2017

(125) Boutros et al., 2016

(126) Boutros et al., 2016

(127) Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), copyright (2016).

(128) June et al., 2017

(129) June et al., 2017

- (130) Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June, et al. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).
- (131) Champiat et al., 2016
- (132) Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)
- (133) <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/hormonotherapie/>
- (134) <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/hormonotherapie/>
- (135) <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>
- (136) <https://www.fondation-arc.org/-soigner-un-cancer-par-hormonotherapie>.
- (137) <https://www.fondation-arc.org/-soigner-un-cancer-par-hormonotherapie>.
- (138) <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/hormone-therapy>
- (139) <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>
- (140) <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>
- (141) L'hormonothérapie - Centre Henri-Becquerel
- (142) Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975, 256, 495-497.
- (143) Mistretta VI, Cavalier E, Colette J, Chapelle JP.— Production des anticorps monoclonaux. Rev Med Liège, 2009, 64, 248-252.
- (144) Nissim A, Chernajovsky Y.— Historical development of monoclonal antibody therapeutics. Handb Exp Pharmacol, 2008, 181, 3-18.
- (145) Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975, 256, 495-497.
- (146) Mistretta VI, Cavalier E, Colette J, Chapelle JP.— Production des anticorps monoclonaux. Rev Med Liège, 2009, 64, 248-252
- (147) Teillaud JL.— Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. Presse Med, 2009, 38, 825-831
- (148) Nomenclature of monoclonal antibodies.— 2 Feb. 2007 <http://www.wikipedia.org>>
- (149) Brekke OH, Sandlie I.— Therapeutic antibodies for human disease at the dawn of the twenty-first century. Nature Rev Drug Discov, 2003, 2, 52-62

- (150) Baty D, Chames P.— Le point sur les anticorps autorisé en imagerie et en immunothérapie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2006, 21, 255-263.
- (151) Conseil Canadien de Protection des Animaux.— [http:// www.ccAcca](http://www.ccAcca). Consultation du 29 janvier 2009.
- (152) Conseil Canadien de Protection des Animaux.— [http:// www.ccAcca](http://www.ccAcca). Consultation du 29 janvier 2009.
- (153) Siberil S, Dutertre CA, Boix C, et al.— Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques. *Transf Clin Biol*, 2005, 12, 114-122. 7. Goldsby RA, Kindt TJ et Osborne BA.— *Immunologie: Le cours de Janis Kuby*. Dunod, Paris, 2003, 104-109.
- (154) Leenaars M, Hendriksen CF.— Critical steps in the production of polyclonal and monoclonal antibodies: evaluation and recommendations. *ILAR J*, 2005, 46, 269-279.
- (155) Campbell AM.— Production and purification of antibodies, in Diamandis EP et Christopoulos TK Ed. *Immunoassay*. Academic Press, Californie, 1996, 95-115.
- (156) Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:6851–5.
- (157) Takeda SI, Naito T, Hama K, Noma T, Honjo T. Construction of chimaeric processed immunoglobulin genes containing mouse variable and human constant region sequences. *Nature* 1985;314:452–4.
- (158) Co MS, Queen C. Humanized antibodies for therapy. *Nature* 1991; 351:501–2.
- (159) Queen C, Schneider WP, Selick HE, Payne PW, Landolfi NF, Duncan JF, et al. 1989, A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10029–35.
- (160) Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7
- (161) Khazaeli MB, Conry RM, LoBuglio AF. Human immune response to monoclonal antibodies. *J Immunother* 1994; 15: 42-52
- (162) McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 1990;348:552–4.

- (163) Huse WD, Sastry L, Iverson SA, Kang AS, Alting MM, Burton DR, et al. Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Sci* 1989;246:1275–81.
- (164) Ward ES, Gussow D, Griffiths AD, Jones PT, Winter G. Binding activities of single immunoglobulin variable domains secreted from *Escherichia coli*. *Nature* 1989;341:544–6
- (165) Skerra A, Plückthun A. Assembly of a functional immunoglobulin Fv
- (166) Tomizuka K, Shinohara T, Yoshida H, et al. Double transchromosomal mice: maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and kappa loci and expression of fully human antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:722–7.
- (167) Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature* 1994;368:856–9.
- (168) [4] Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, Watkins J, Jiang W, Wroblewski VJ. Humanized IgG1 variants with differential binding properties to the neonatal Fc receptor: relationship to pharmacokinetics in mice and primates. *Drug Metab Dispos* 2007;35:86–94.
- (169) Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med* 2011;60:37–46.
- (170) Lejeune J, Thibault G, Cartron G, Ohresser M, Watier H. Implications of receptors for the Fc portion of IgG (FcγRs) in mechanism of action of therapeutic antibodies. *Bull Cancer* 2010;97:511–22.
- (171) Watier H. Variability factors in the clinical response to recombinant antibodies and IgG Fc-containing fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:S29–36.
- (172) Anticorps monoclonaux pour usage humain, monographie 2031. *Pharmeuropa* 2009; 21 : 104–8.
[Google Scholar
- (173) Stebbings R, Findlay L, Edwards C, et al. “Cytokine storm” in the phase 1 trial of monoclonal antibody TGN1412 - better understanding the causes to improve pre-clinical testing of immunotherapeutics. *J Immunol* 2007; 179 : 3325–31.
- (174) Banerjee S, Flores-Rozas H. Monoclonal antibodies for targeted therapy in colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2010;9:563–71.
- (175) Capdevila J, Salazar R. Molecular targeted therapies in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2009;4:287–96.

- (176) Berger M, Shankar V, Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci* 2002;324:14–30.
- (177) Segal DM, Weiner GJ, Weiner LM. Bispecific antibodies in cancer therapy. *Cur Opin in Immunol* 1999;11:558–62.
- (178) 1 Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapies in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65 : 671–80.
- (179) 5 Tabrizi MA, Roskos LK. Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2007; 12 : 540–7.
- (180) 10 Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94 : 2217–24.
- (181) 11 Wing MG, Moreau T, Greenwood J, et al. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J Clin Invest* 1996; 98 : 2819–26.
- (182) 18 Baudouin V, Crusiaux A, Haddad E, et al. Anaphylactic shock caused by immunoglobulin E sensitization after retreatment with the chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody basiliximab. *Transplantation* 2003; 76 : 459–63
- (183) (en) « Zelig Eshhar », dans Wikipedia, 16 octobre 2020
- (184) (en) « Zelig Eshhar », dans Wikipedia, 16 octobre 2020
- (185) June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64-73
- (186) Kochenderfer JN, Somerville R, Lu T, Shi V, Bot A, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1803–13
- (187) Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, no 7, 1431-1440, séance du 2 octobre 2018
- (188) Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, Dazzi F, Pedrazzoli P, Toubert A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med*. 2018;
- (189) Tirée de la Thèse de doctorat d'Alix Vaissie intitulée « Étude de faisabilité d'un essai clinique européen de fabrication de médicament de thérapie cellulaire et génique au CHU de Lille conformément à la réglementation ».

- (190) June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64-73
- (191) Sadelain M. CAR therapy: the CD19 paradigm. *J Clin Invest* 2015;125(9):3392-400.
- (192) <https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-02152866>
- (193) tome 105 > Supplément 2 > Décembre 2018 S135 © 2018 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- (194) Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. *Blood* 2000;96:1999-2001.
- (195) van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:499-509.
- (196) Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, Perna F, Kloss CC, Gunset G, et al. Structural Design of Engineered Costimulation Determines Tumor Rejection Kinetics and Persistence of CAR T Cells. *Cancer Cell* 2015;28:415-28.
- (197) Hombach AA, Abken H. Costimulation by chimeric antigen receptors revisited the T cell antitumor response benefits from combined CD28-OX40 signalling. *Int J Cancer* 2011;129:2935-44.
- (198) Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert opinion on biological therapy 2015;15:1145-54.
- (199) Chmielewski M, Kopecky C, Hombach AA, Abken H. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression. *Cancer Res* 2011;71:5697-706.
- (200) Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2594
- (201) Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16:566-81.
- (202) Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia* 2018;32:1529-41.
- (203) [21] Jin C, Fotaki G, Ramachandran M, Nilsson B, Essand M, Yu D. Safe engineering of CAR T cells for adoptive cell therapy of cancer using long-term episomal gene transfer. *EMBO Mol Med* 2016;8:702-11.

- (204) [22] Pahle J, Walther W. Vectors and strategies for nonviral cancer gene therapy. *Expert opinion on biological therapy* 2016;16:443-61.
- (205) [23] Bihop DC, Xu N, Tse B, O'Brien TA, Gottlieb DJ, Dolnikov A, et al. PiggyBac- Engineered T Cells Expressing CD19-Specific CARs that Lack IgG1 Fc Spacers Have Potent Activity against B-ALL Xenografts. *Mol Ther* 2018;26:1883-95.
- (206) [24] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, et al. Mesothelinspecific chimeric antigen receptor mRNAengineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014;2:112-20.
- (207) Smith TT, Stephan SB, Moffett HF, McKnight LE, Ji W, Reiman D, et al. In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nat Nanotechnol* 2017;12:813-20
- (208) © 2018 Societe´ Nationale Francaise de Medecine ´ Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved
- (209) . *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202, no 7, 1431-1440, séance du 2 octobre 2019
- (210) Tran E, Longo DL, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. *N Engl J Med*. 2017;377:2593-
- (211) Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2017;104:S43-S58
- (212) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New Engl J Med* 2013;368(16):1509–18.
- (213)] Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen-receptor T-cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med* 2017;65(3):93–102.
- (214) Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells:recognition and management. *Blood* 2016;127(26):3321–30.
- (215) Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine releasesyndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014;20(2):119–22.
- (216) Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management oftotoxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62.[43] Raj RV, Hamadani M, Szabo A, Pasquini MC, Shah NN, Drobyski WR, et al. Per-ipheral blood

grafts for T cell-replete haploidentical transplantation increase the incidence and severity of cytokine release syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(8):1664–70.

(217) Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017;130(21):2295–306.

(218) Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, Capobianchi J, Callahan CA, Ellebrecht CT, et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood* 2016;128(3):360–70.

(219) Chimeric Antigen Receptor T-cells (CART) belongs to a new class of medicine, Advanced Therapy Medicinal Product, such as defined by the European Regulation 1394/2007,

(220) Guide OGM en milieu confiné. Juin 2013. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

(221) Risques sanitaires liés à l'utilisation d'azote liquide. Mars 2008. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET).

(222) Travaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène: Préconisations pour la protection des travailleurs et prévention. Février 2012. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

(223) Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321–30.

(224) Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, et al. Chimeric, antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;15:47–62.

(225) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(226) Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841-844 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(227) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-4599 o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(228) Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-989 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(229) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10:145-147 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(230) Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(231) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-914 o Free Full Text o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(232) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(233) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(234) GPT-11 (Camptosar). Kalamazoo, Mich.: Pharmacia & Upjohn, 2002 (package insert). o Google Scholar. opens in new tab

(235) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(236) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial cell growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(237) Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-3807 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(238) Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-573 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(239) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(240) GPT-11 (Camptosar). Kalamazoo, Mich.: Pharmacia & Upjohn, 2002 (package insert). o Google Scholar. opens in new tab

(241) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(242) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial cell growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(243) Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-3807 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar. opens in new tab

(244) Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-573 o Crossref. opens in new tab o Web of Science. opens in new tab o Medline. opens in new tab o Google Scholar.