



سیدال
SAIDAL

SAIDAL

SANTÉ

Numéro d'édition : N° 39

IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES CLINIQUES



PARALGAN®

Soulagement efficace de la douleur et de la fièvre



La Gamme Complète



Adultes & Enfants



Différents Dosages



Formes adaptées à vos besoins



Qualité & Sécurité



Soulage efficacement



علم و صحة
Science & santé



www.saidalgroup.dz



سيداال
SAIDAL



Pr. Belkhelfa Mourad
Directeur Général SAIDAL

MOT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Plus qu'une simple reprise éditoriale, la relance de **Saidal Santé** s'inscrit dans une dynamique structurante de consolidation et de diffusion du savoir scientifique en santé. Elle traduit le renouvellement de l'engagement du Groupe Saidal en faveur de la santé publique, en réaffirmant son rôle de partenaire stratégique au sein du système de santé national.

Cette initiative s'inscrit dans la continuité des missions d'intérêt public du Groupe, fondées sur la promotion de la connaissance scientifique, considérée comme un levier essentiel d'amélioration de la qualité des soins. La réactivation de cette revue répond ainsi à la nécessité de disposer d'un espace éditorial rigoureux, structuré et crédible, dédié à la valorisation des avancées médicales et pharmaceutiques, au bénéfice du patient et de l'ensemble des acteurs du secteur

Saidal Santé se positionne comme une revue spécialisée, centrée sur les problématiques de santé, dont les contenus reposent sur des contributions élaborées par des professionnels reconnus pour leur expertise, leur rigueur méthodologique et leur intégrité scientifique. À travers la publication d'articles analytiques et de synthèse, la revue ambitionne de participer activement à l'enrichissement des connaissances, tout en accompagnant les évolutions des pratiques médicales et pharmaceutiques fondées sur les données probantes.

Elle vise également à favoriser les interactions entre les différents acteurs du système de santé, en promouvant une approche collaborative fondée sur le partage des connaissances et la complémentarité des expertises, dans une perspective d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

Je tiens à saluer l'engagement des membres du conseil scientifique du groupe Saidal ayant contribué à ce numéro, ainsi que la mobilisation des équipes ayant œuvré à la renaissance de cette publication. Leur implication témoigne de l'importance stratégique accordée à **Saidal Santé** et de la volonté collective d'en faire un vecteur pérenne de diffusion scientifique.

Je forme enfin le vœu que **Saidal Santé** s'impose durablement comme une revue de référence, contribuant au progrès scientifique, à la diffusion des connaissances et au renforcement des fondements de la santé publique.



سیدال
SAIDAL

Produits Biosimilaires

Nouvelle ère
Thérapeutique



Certificat N°021-DZ/24



Pr Adda BOUNEDJAR
Président du Conseil Scientifique, SAIDAL.

La parution de ce numéro 39 revêt une signification particulière pour notre revue scientifique **SAIDAL SANTÉ**. Après une période d'interruption, ce nouveau numéro marque non seulement une reprise attendue, mais aussi une volonté affirmée de renouvellement, de continuité et d'engagement en faveur de la science, de l'innovation thérapeutique et du partage des connaissances. Il s'agit d'un moment de réflexion autant que de projection vers l'avenir.

Le choix de consacrer ce numéro à l'immunothérapie s'inscrit naturellement dans cette dynamique. L'immunothérapie représente aujourd'hui l'un des champs les plus novateurs et les plus prometteurs de la recherche biomédicale. En s'appuyant sur une compréhension toujours plus fine des mécanismes du système immunitaire, elle a profondément modifié les approches thérapeutiques, en particulier dans le traitement des cancers, mais également dans celui des maladies inflammatoires, auto-immunes et infectieuses. Cette révolution scientifique et médicale soulève à la fois de grands espoirs et de nombreux défis, qu'il est essentiel d'analyser avec rigueur et esprit critique.

À travers les contributions réunies dans ce numéro, la revue offre un panorama actualisé des avancées majeures en immunothérapie, allant des bases fondamentales de l'immunologie aux applications cliniques les plus récentes,

sans négliger les enjeux liés à la sécurité, à l'accessibilité des traitements et à leur intégration dans les systèmes de santé. Ces travaux témoignent du dynamisme de la recherche et de la nécessité d'un dialogue constant entre chercheurs, cliniciens, industriels et décideurs.

Pour le groupe SAIDAL, acteur engagé dans le développement et la promotion du médicament, la relance de cette revue s'inscrit pleinement dans sa mission de soutien à la recherche scientifique et à l'innovation thérapeutique au service de la santé publique. Encourager la diffusion du savoir, valoriser l'expertise scientifique et contribuer à l'émergence de solutions thérapeutiques adaptées aux besoins des patients constituent des priorités stratégiques fortes. Ce numéro illustre cette ambition et reflète l'importance que nous accordons à la science comme levier de progrès et de souveraineté sanitaire.

Enfin, ce numéro 39 symbolise une nouvelle étape pour la revue: celle d'un espace renouvelé d'échange, de réflexion et de partage scientifique. Puissent les travaux présentés ici nourrir la réflexion, stimuler de nouvelles collaborations et contribuer, à leur échelle, à l'amélioration des pratiques thérapeutiques et de la prise en charge des patients.

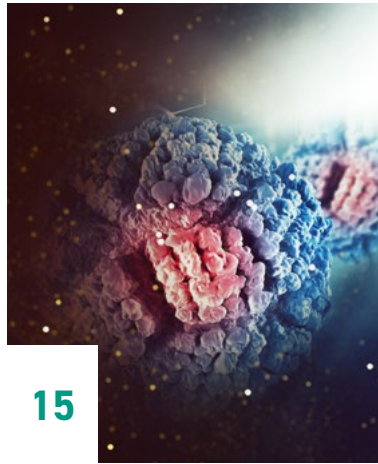
Je formule le vœu que cette reprise soit durable et qu'elle ouvre la voie à de nombreux autres numéros, porteurs d'innovation, d'excellence scientifique et d'engagement collectif.



07

Article 1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : de la théorie à la clinique

Pr Mourad Belkhef



15

Article 2. Épidémiologie des cancers en Algérie : état des lieux et perspectives

Pr Abderezak Bouamra



19

Article 3. Immunothérapie dans le traitement du cancer du poumon en Algérie : état des lieux et perspectives

Pr F.Z. Lalami, Dr S. Khaled



25

Article 4. Aspects Clinique, histopathologique, diagnostic et thérapeutique des Mélanomes Malins

Dr Sarah TABOURI, Dr Sarra ZEROUAL, Pr Blaha LARBAOUI



33

Article 5. Réponse complète spectaculaire sous Pembrolizumab d'un mélanome malin de la gencive mandibulaire : A propos d'un cas

Dr Sarah TABOURI, Dr Sarra ZEROUAL, Pr Blaha LARBAOUI

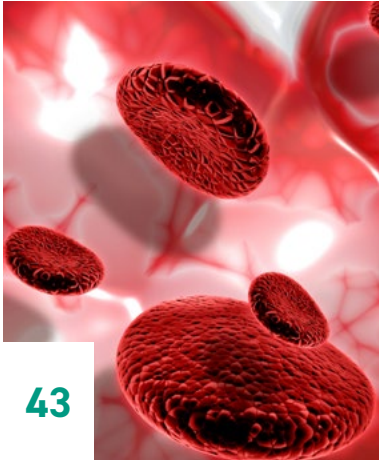


39

Article 6. Cancer du sein et immunothérapie (indications et innovations)

Pr Adda Bounedjar

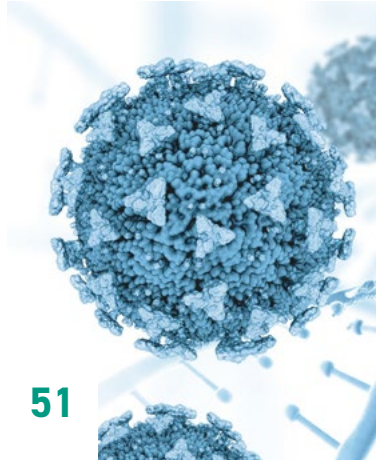
SOMMAIRE



43

Article 7. IMMUNOTHERAPIE, REVOLUTION THERAPEUTIQUE EN HEMATOLOGIE

Pr Malek Benakli



51

Article 8. Vaccins thérapeutiques et immunothérapie : vers une nouvelle ère de la médecine personnalisée

*Pr Safouane M. Benazzouz ,
Pr Fawzi Derrar*



65

Article 9. Cardiotoxicité de l'immunothérapie : mécanismes, surveillance et prise en charge

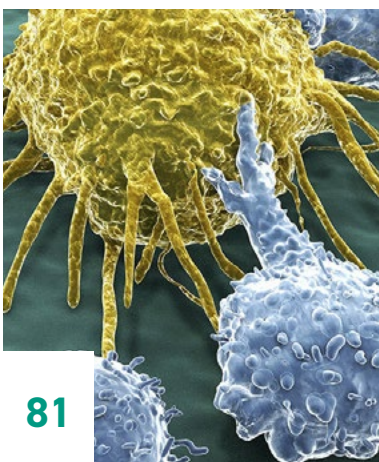
*Dr Yasmine Bououdina,
Pr Mohammed Chettibi*



71

Article 10. Évaluation de la conformité des biosimilaires par rapport aux médicaments de référence : comparabilité physico-chimique et données cliniques.

Pr Abdelhakim Boudis



81

Article 11. MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : AVANTAGES ET DEFIS

*Dr N. ABDELGHAFOUR,
Pr A. TEBABIA*

Directeur de la publication :

Monsieur LARBI Hakim

Madame CHEHRI Nassima

Rédacteur en chef :

Professeur CHETTIBI Mohammed

Participants à ce numéro :

Dr BERNAOUI Reda

Dr FRAIHAT Abdelhamid

Collaborateurs :

Pr Belkhelfa Mourad

Pr Benakli Malek

Pr Benazzouz Safouane M.

Pr Bouamra Abderezak

Pr Boudis Abdelhakim

Pr Bounedjar Adda

Dr Bououdina Yasmine

Pr Chettibi Mohammed

Pr Derrar Fawzi

Pr Gharnaout Merzak

Dr Khaled S.

Pr Lalami F.Z.

Pr Larbaoui Blaha

Pr Tebaibia A.

Dr Zeroual Sarra



Publication éditée par Saidal
1^{er} trimestre 2026
SAIDAL Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est strictement interdite et doit être soumise à l'accord préalable de l'éditeur.

© Saidal Sante,2026

Conception et réalisation :
Direction Marketing et Information Médicale - SAIDAL

SAIDAL

SANTÉ

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La revue **SAIDAL SANTE** est destinée principalement aux médecins généralistes mais également aux spécialistes.

Elle comporte, en plus des articles scientifiques, différentes rubriques : **Actualités médicales, Histoire d'une découverte, Quizz médical...**

Les articles publiés sont sous la responsabilité de leurs auteurs.

Engagement du 1er auteur

Le 1er auteur s'engage sur les points suivants :

- L'article n'a pas été publié ou n'est pas soumis pour publication dans une autre revue.
- Le copyright est donné à la revue SAIDAL SANTE en cas de publication.
- Tous les auteurs de l'article doivent participer activement au travail, avoir pris connaissance du contenu de l'article et avoir marqué leur accord quant à ce contenu. Ils en sont éthiquement responsables.
- L'article doit comporter les noms et prénoms des auteurs ainsi que leurs titres (Docteur/Professeur), l'institution et l'adresse e-mail de correspondance.
- Sur la 1ère page doivent figurer le résumé avec éventuellement 3 à 4 mots-clés en français et/ou une introduction.
- Toutes les abréviations doivent être explicitées lors de leur première utilisation.
- Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
- Les composés chimiques doivent être désignés par leur nom générique (Dénomination Commune Internationale [DCI]).

Références bibliographiques

La structure de la référence bibliographique dépend du type de document utilisé dans votre travail de recherche.

Livre

AUTEUR, Prénom. *Titre de l'ouvrage.* Édition. Lieu de publication : Éditeur, année de publication, nombre de pages.

Chapitre d'un livre

AUTEUR, Prénom. Titre du chapitre. In *Titre du livre.* Lieu de publication : Éditeur, année de publication, pagination.

Article de revue

AUTEUR, Prénom. Titre de l'article. *Titre de la revue*, année, volume, numéro, pagination.

Site web

AUTEUR (ou ORGANISME). *Titre* [en ligne]. Nom de l'éditeur, date de publication ou de mise à jour. Disponible sur : URL complète sans point final (date de consultation).

N.B. : S'il y a plus de six auteurs, ajouter la mention et al. après les auteurs cités.

Bibliographie

- La bibliographie est limitée à **30 références** maximum.
- Les références apparaîtront dans le texte sous forme de nombres entre crochets [] renvoyant à la liste bibliographique.
- La liste bibliographique sera ordonnée selon l'ordre d'apparition dans le texte.

Tableaux

- Les tableaux ne sont pas acceptés sous forme d'images.
- Ils doivent être repris sur Word par les auteurs.
- Chaque tableau doit comporter :
 - une numérotation,
 - un titre,
 - l'explication des éventuelles abréviations.

Figures et illustrations

- Les figures et illustrations ne doivent pas dépasser 10.
- Elles doivent être numérotées, rapportées au texte, légendées et titrées.
- Les figures déjà publiées doivent avoir obtenu l'autorisation de leur auteur.
- Les figures doivent être de bonne résolution.

Mise en forme

- Police utilisée : Cambria
- Taille utilisée : 12 pt



Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : de la théorie à la clinique (Principales stratégies et mécanismes d'action)

Immune Checkpoint Inhibitors: From Theory to Clinic (Key Strategies and Mechanisms of Action)

Pr Belkhelfa Mourad

Equipe mixte intelligence artificielle et santé, laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire, Faculté des sciences biologique, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene (Alger, Algérie).

Résumé :

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) représentent une avancée majeure en immuno-oncologie, en permettant de restaurer la réponse immunitaire antitumorale. Ces traitements ciblent des mécanismes clés de régulation immunitaire, notamment les voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1. Le blocage de CTLA-4 agit sur la phase d'initiation de l'activation lymphocytaire, tandis que l'inhibition de PD-1/PD-L1 intervient dans le microenvironnement tumoral pour réactiver les lymphocytes T épuisés. Ces mécanismes ont conduit à des résultats cliniques prometteurs dans plusieurs cancers, tels que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et les lymphomes. Cependant, des défis subsistent, notamment la gestion des effets secondaires auto-immuns, l'identification de biomarqueurs prédictifs (expression PD-L1, charge mutationnelle tumorale) et la compréhension des mécanismes de résistance. Les stratégies combinatoires, incluant des associations entre ICI ou avec d'autres thérapies ciblées, offrent des perspectives innovantes pour améliorer les résultats cliniques. Cette revue explore les principales stratégies thérapeutiques et mécanismes d'action des ICI, mettant en lumière leur potentiel transformateur et les défis à relever pour optimiser leur utilisation en clinique.

Mots clés : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, Immuno-oncologie, CTLA-4, PD-1/PD-L1

INTRODUCTION

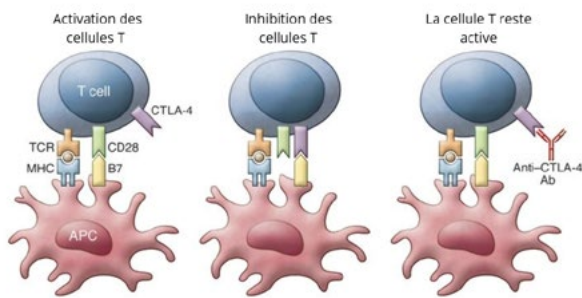
Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont révolutionné le traitement du cancer en exploitant les mécanismes naturels de l'immunité pour cibler et éliminer les cellules tumorales. Ces molécules agissent en bloquant les voies inhibitrices telles que CTLA-4 et PD-1/PD-L1, permettant ainsi de restaurer l'activité des lymphocytes T contre les cellules cancéreuses [1]. Depuis l'approbation du premier ICI en 2011 pour le mélanome avancé, leur utilisation s'est étendue à divers cancers, notamment le cancer du poumon non à petites cellules, les carcinomes rénaux et les cancers de la tête et du cou [2,3,4].

Cependant, malgré leur efficacité clinique remarquable, les ICI présentent des limites importantes. La résistance aux traitements, observée chez une proportion significative de patients, ainsi

que les effets secondaires liés à une activation excessive du système immunitaire (événements indésirables immunitaires), restent des défis majeurs. L'identification de biomarqueurs prédictifs tels que la charge mutationnelle tumorale ou l'expression de PD-L1, ainsi que le développement de thérapies combinées, constituent des axes prometteurs pour maximiser leur potentiel thérapeutique [5,6,7].

1. MÉCANISMES D'ACTION DES ICI : CTLA-4 ET PD-1/PD-L1 :

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) agissent en ciblant principalement deux voies clés de régulation immunitaire : CTLA-4 et PD-1/PD-L1. Ces mécanismes sont essentiels pour comprendre comment les ICI rétablissent la réponse immunitaire antitumorale [8].



Check point immunitaire CTLA-4

CTLA-4 opère principalement dans les ganglions lymphatiques, où il régule la phase d'initiation de l'activation des lymphocytes T. Son action est plus systématique, influençant globalement le système immunitaire dès le début de la réponse immunitaire. En revanche, PD-1/PD-L1 intervient dans les tissus périphériques et le microenvironnement tumoral, où il régule la phase effectrice de la réponse immunitaire. Cette voie est particulièrement active dans les zones tumorales, où elle peut être exploitée par les cellules cancéreuses pour échapper à l'immunité. L'inhibition de PD-1/PD-L1 réactive les lymphocytes T épuisés, permettant une réponse ciblée contre les cellules tumorales, tandis que le blocage de CTLA-4 favorise une activation plus large des lymphocytes T dès leur activation initiale [8,9,10].

Les caractéristiques des points de contrôle immunologiques CTLA-4 et PD-1/PD-L1, qui sont essentiels dans la régulation de la réponse immunitaire, notamment dans le contexte du cancer.

1.1. Localisation Principale:

CTLA-4: Principalement situé dans les ganglions lymphatiques. CTLA-4 joue un rôle crucial dans la régulation de l'activation des lymphocytes T au début de la réponse immunitaire, principalement dans les ganglions lymphatiques où les lymphocytes T sont activés [11].

PD-1/PD-L1 : Situé dans les tissus périphériques et les tumeurs. PD-1 est exprimé sur les lymphocytes T activés et son ligand, PD-L1, est souvent exprimé par les cellules tumorales, permettant aux tumeurs d'échapper à la surveillance immunitaire [11].

1.2. Phase d'Action:

CTLA-4 : Intervient lors de l'initiation immunitaire. CTLA-4 régule la prolifération des lymphocytes T au début de la réponse immunitaire, empêchant

une activation excessive [11].

PD-1/PD-L1 : Intervient lors de la phase effectrice et chronique. PD-1 régule l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques, notamment dans les tumeurs, où il peut entraîner l'épuisement des lymphocytes T et réduire leur capacité à attaquer les cellules tumorales [11].

1.3. Spécificité:

CTLA-4 : Agit de manière systémique. CTLA-4 est impliqué dans la régulation globale de la réponse immunitaire, influençant la prolifération des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques [11].

Caractéristique	CTLA-4	PD-1/PD-L1
Localisation principale	Ganglions lymphatiques	Tissus périphériques/tumeurs
Phase d'action	Initiation immunitaire	Effectrice/chronique
Spécificité	Systémique	Microenvironnement tumoral

Tableau 01 : Les caractéristiques des points de contrôle immunologiques CTLA-4 et PD-1/PD-L1 [8,9].

PD-1/PD-L1 : Agit dans le microenvironnement tumoral. PD-1/PD-L1 est spécifiquement impliqué dans l'évasion tumorale, permettant aux cellules tumorales d'échapper à la surveillance immunitaire en créant un environnement immunosuppresseur local [10].

2. RÉSULTATS CLINIQUES ET APPLICATIONS :

Les résultats cliniques de l'immunothérapie sont prometteurs dans plusieurs types de cancers, notamment le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Voici une exploration plus approfondie des applications de l'immunothérapie dans ces cancers et d'autres types de cancers.

Mélanome avancé:

- **Essais cliniques :** Les essais comme CheckMate 067 ont montré que la combinaison de nivolumab et ipilimumab améliore significativement la survie globale médiane à environ 6 ans pour les patients atteints de mélanome avancé [12].
- **Impact clinique :** L'immunothérapie a transformé le mélanome avancé d'une maladie mortelle en une condition où la moitié des patients peuvent survivre pendant de nombreuses années.

Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC)

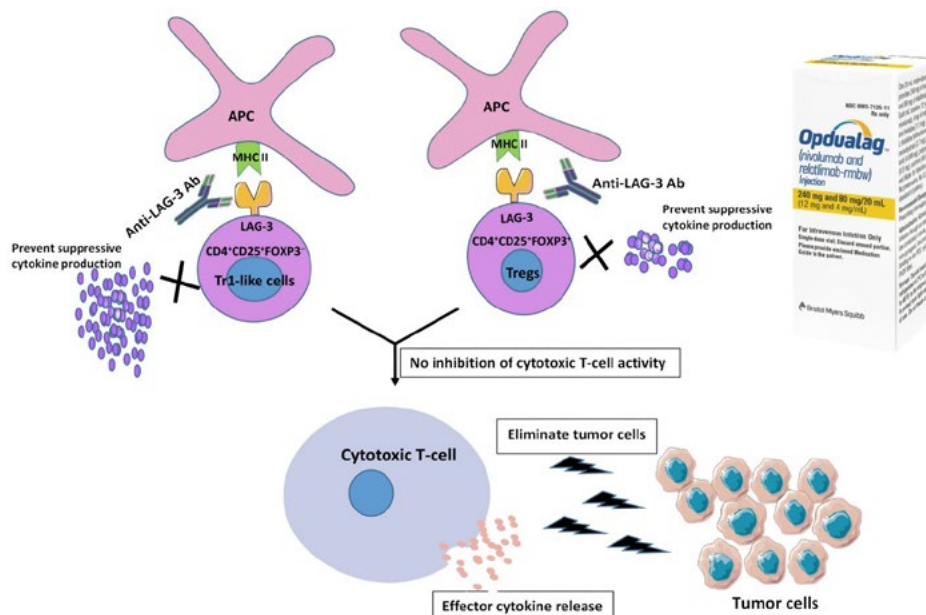
- **Essais cliniques** : Les études ont démontré l'efficacité de l'immunothérapie dans le CPNPC, avec une réduction du risque de rechute et un bénéfice en termes de taux de réponse et de survie sans progression du cancer ^[13].
- **Combinaison de traitements** : L'association d'immunothérapie avec la chimiothérapie a montré des résultats prometteurs, améliorant la survie globale et réduisant les récurrences.

Autres types de cancers

- **Cancer de la vessie** : L'immunothérapie a également montré des résultats prometteurs

dans le traitement des formes invasives du cancer de la vessie, avec une amélioration significative de la survie globale lorsqu'elle est associée à la chimiothérapie ^[14].

- **Cancers gynécologiques** : Des essais comme CheckMate 358 ont évalué l'efficacité du nivolumab dans les cancers gynécologiques, avec des résultats encourageants bien que nécessitant encore des confirmations ^[15].
- **Cancer du rein** : L'immunothérapie est également efficace dans le traitement du cancer du rein, notamment en association avec d'autres traitements ^[16].



Rôle du checkpoint LAG-3 et impact de l'anticorps anti-LAG-3 sur la réponse antitumorale

3. DÉFIS ET LIMITES : RÉSISTANCE ET EFFETS SECONDAIRES :

La résistance aux traitements et les effets secondaires auto-immuns sont des défis majeurs pour l'immunothérapie. La recherche continue à explorer des stratégies pour surmonter ces défis, notamment en développant de nouveaux biomarqueurs et en optimisant les combinaisons de traitements.

3.1. Défis Liés à la Résistance aux Traitements :

3.1.1. Types de Résistance

- **Résistance Primaire** : Certaines tumeurs ne répondent pas initialement aux traitements immunothérapeutiques, souvent en raison d'un faible nombre d'antigènes ou d'une expression insuffisante de molécules de présentation d'antigènes ^[17,18].
- **Résistance Secondaire** : Les cellules tumorales

peuvent acquérir une résistance aux traitements au fil du temps, par exemple en modifiant leur expression de points de contrôle immunitaires ou en altérant leur microenvironnement tumoral ^[19].

3.1.2. Mécanismes de Résistance

- **Up-régulation de Points de Contrôle Inhibiteurs :** Les cellules tumorales peuvent exprimer davantage de molécules inhibitrices comme TIM-3 ou CD155, réduisant l'efficacité des lymphocytes T ^[20,21].
- **Plasticité Cellulaire :** Les cellules cancéreuses peuvent se reprogrammer pour échapper aux traitements, par exemple en modifiant leur métabolisme ou leur épigénétique ^[22,23].

3.2. Défis Liés aux Effets Secondaires Auto-Immuns

- **Réactions Auto-Immunes :** Les traitements immunothérapeutiques peuvent provoquer des réactions auto-immunes, telles que des dermatites, des colites ou des thyroïdites, en raison de l'activation excessive du système immunitaire ^[24,25].
- **Gestion des Effets Secondaires :** La gestion de ces effets secondaires nécessite souvent l'interruption temporaire ou permanente du traitement, ce qui peut limiter son efficacité ^[24,26].

3.3. Stratégies pour Réduire les Effets Secondaires

3.3.1. Biomarqueurs Prédicatifs :

Le développement de biomarqueurs pour prédire les réponses aux traitements et les risques d'effets secondaires est crucial pour optimiser les traitements ^[27,28].

3.3.2. Combinaisons de Traitements :

Les combinaisons de traitements peuvent être utilisées pour minimiser les effets secondaires tout en maintenant l'efficacité thérapeutique ^[25,29].

4. BIOMARQUEURS PRÉDICTIFS ET STRATÉGIES COMBINATOIRES :

Les biomarqueurs prédictifs aident à sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de l'immunothérapie,

tandis que les stratégies thérapeutiques combinées visent à améliorer l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets secondaires. La recherche continue à explorer de nouvelles approches pour optimiser ces traitements.

4.1. Biomarqueurs Prédicatifs : Types de Biomarqueurs

- **Immunohistochimie PD-L1 :** Cette méthode évalue l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales, qui est souvent associée à une réponse favorable aux traitements anti-PD-1/PD-L1 ^[30].
- **Charge Mutationnelle :** Les tumeurs avec une charge mutationnelle élevée tendent à répondre mieux à l'immunothérapie, car elles expriment davantage de néo-antigènes ^[31].
- **Statut Immunitaire de la Tumeur :** L'infiltration tumorale par les lymphocytes T et la présence de structures lymphoïdes tertiaires sont des indicateurs de réponse immunitaire préexistante ^[32].

4.2. Limites et Défis:

- **Hétérogénéité Tumorale :** Les tumeurs peuvent être hétérogènes, ce qui rend difficile l'interprétation des biomarqueurs et la prédiction de la réponse au traitement ^[33].
- **Standardisation des Tests :** Il est crucial de standardiser les méthodes de détection des biomarqueurs pour améliorer leur fiabilité et leur application clinique ^[34].

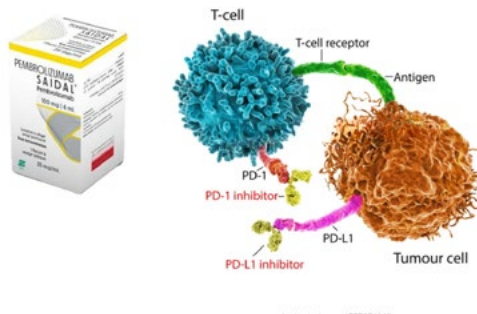
4.3. Stratégies Thérapeutiques Combinées :

4.3.1. Combinaisons de Traitements :

- **Association avec la Chimiothérapie :** L'immunothérapie combinée à la chimiothérapie a montré des résultats prometteurs dans plusieurs types de cancers, en améliorant la survie globale et en réduisant les récurrences ^[35].
- **Combinaison d'ICI :** Utiliser plusieurs ICI ensemble, comme nivolumab et ipilimumab, peut augmenter l'efficacité dans certains cancers, bien que cela puisse également accroître les effets secondaires ^[35].

4.4. Stratégies pour Réduire les Effets Secondaires :

- **Biomarqueurs de Toxicité** : Le projet Biomark du CHUV vise à identifier des biomarqueurs prédictifs de toxicité pour optimiser la sécurité des traitements.
- **Unités Spécialisées** : Des unités comme l'Unité Immunotox sont créées pour gérer les toxicités liées à l'immunothérapie et améliorer la prise en charge des patients [36].



Interaction des checkpoint immunitaires PD-1/PD-L1 entre une cellule T et une cellule tumorale avec inhibition ciblée

5. PERSPECTIVES ET INNOVATIONS FUTURES :

Les perspectives futures pour les ICI incluent l'exploration de nouveaux points de contrôle immunitaire, l'amélioration des biomarqueurs prédictifs, et le développement de thérapies innovantes comme les vaccins et les thérapies cellulaires. Ces avancées visent à optimiser l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets secondaires.

5.1. Nouveaux Points de Contrôle Immunitaire

- **LAG-3, TIM-3, VISTA, CD47 et TIGIT** : Ces nouveaux points de contrôle sont actuellement testés pour leur potentiel thérapeutique, souvent en association avec des ICI existants comme PD-1/PD-L1 [37].
- **Combinaisons de Traitements** : L'utilisation conjointe de plusieurs ICI ou leur association avec d'autres thérapies (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée) vise à surmonter la résistance aux traitements et à améliorer l'efficacité [38,39].

5.2. Biomarqueurs Prédicatifs Avancés

- **Standardisation et Précision** : Le développement de biomarqueurs plus précis et standardisés est crucial pour prédire la réponse aux traitements et minimiser les effets secondaires [40].
- **Intelligence Artificielle** : L'utilisation de l'intelligence artificielle pour analyser les données génomiques et microbiomiques des patients pourrait améliorer la prédiction de la réponse aux ICI.

5.3. Thérapies Innovantes

- **Vaccins Thérapeutiques** : Des vaccins comme le UCPVax, qui ciblent des antigènes spécifiques des cellules tumorales, sont en cours de développement pour stimuler la réponse immunitaire.
- **Thérapies Cellulaires** : Le transfert adoptif de cellules T modifiées pour cibler spécifiquement les cellules tumorales est une autre approche prometteuse.

5.4. Gestion des Effets Secondaires

- **Stratégies de Prévention et de Traitement** : Des recherches se concentrent sur la prévention et la gestion des effets secondaires auto-immuns associés aux ICI, en utilisant des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs [41,42].

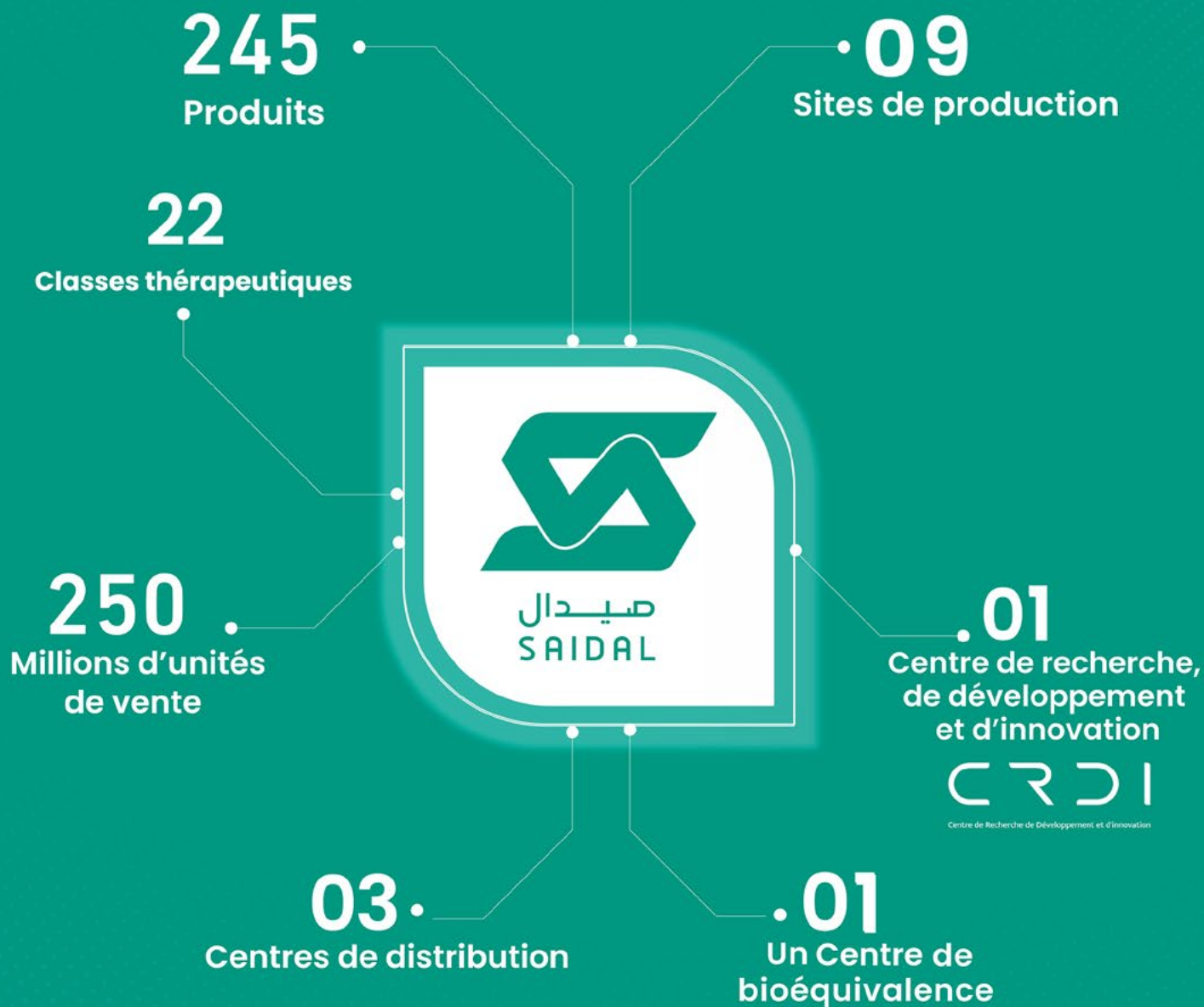
CONCLUSION :

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont transformé le traitement du cancer en restaurant la réponse immunitaire antitumorale. Bien que ces traitements aient montré des résultats cliniques prometteurs dans divers cancers, des défis subsistent, notamment la gestion des effets secondaires auto-immuns, l'identification de biomarqueurs prédictifs et la compréhension des mécanismes de résistance. Les stratégies combinatoires et l'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques offrent des perspectives innovantes pour améliorer les résultats cliniques et optimiser l'utilisation des ICI en clinique.

Références :

- [1] Naidoo J, Wang J, Woo KM, et al. Immune Checkpoint Inhibitors: From Theory to Clinic. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3924. Publié le 25 juillet 2023. doi:10.3390/cancers15153924.
- [2] Maleki A, Safaei S, Kazemi MH, Mohammadi M, Momtazi-Borojeni AA. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy: Mechanisms of Action, Biomarkers, and Clinical Outcomes. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5677.
- [3] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Masucci G, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
- [4] Zhang H, Chen J, Xiao W, He Z, Zhou L. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: mechanisms of action, clinical application, and future perspectives. 2021 Dec [cited 2025 Apr 8];9(6):42. Available from: <https://aob.amegroups.org/article/view/6556/html>.
- [5] Shaikh H, Ali T, Raza A, Haque S, Johani K, Zaidi STR, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy: A Review on Clinical Outcomes and Future Perspectives. *J Oncol*. 2023 Jun 29;2023:6441314.
- [6] Goyal G, Shah RR, Madan R, Jabbour S, Pennell NA, Thompson MA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology: An Evolving Treatment Landscape. *JACC CardioOncology*. 2023 Mar 1;5(1):76-92.
- [7] Li Y, Qiu Y, Li C, Wu Y, Huang Z, Li J. Application and mechanism of immune checkpoint inhibitors in cancer. *Front Oncol*. 2023 Jun 16;13:1194342.
- [8] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2015 Dec;5(12):1248-59. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0561. PMID: 26558876.
- [9] Zhang Y, Liu X, Wang J, Li Q. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined With CTLA-4 Inhibitors in Advanced Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2024 Nov 1;15:1485303. doi: 10.3389/fimmu.2024.1485303.
- [10] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018;48(3):434-452. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- [11] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106. doi:10.1097/COC.0000000000000239.
- [12] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. Résultats finaux à 10 ans avec Nivolumab plus Ipilimumab dans le mélanome avancé. *N Engl J Med*. 2024.
- [13] Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie. *Médecine/Sciences*. 2019;35:937-945. doi: 10.1051/medsci/201922.
- [14] Pignot G, Houede N. Immunothérapie en urologie : principes et résultats. *Prog Urol*. 2019;29(10):922-928. doi: 10.1016/j.purol.2019.08.267.
- [15] Oaknin A, Moore K, Meyer T, López-Picazo González J, Devriese LA, Amin AA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol*. 2024;25:588-602. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3.
- [16] Oaknin A, Moore K, Meyer T, López-Picazo González J, Devriese LA, Amin AA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol*. 2024;25:588-602. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3.
- [17] Tumeh PC, Harvith CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-571. doi: 10.1038/nature13954.
- [18] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med*. 2016;8(328):328rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [19] Morad G, Aldea M, Bagchi S, Kobayashi KS, Suzuki T. Mechanisms of tumor resistance to immune checkpoint blockade therapy. *Front Immunol*. 2022;13:915094. doi: 10.3389/fimmu.2022.915094.
- [20] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med*. 2016;8(328):328rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [21] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44(5):989-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
- [22] Kreso A, O'Brien CA, van Galen P, et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer. *Science*. 2013;339(6122):543-548. doi: 10.1126/science.1227670.
- [23] Shen L, Song CX, He C, Zhang Y. Epigenetic modification by DNA demethylases in cancer. *Cancer Res*. 2014;74(9):2546-2555. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3333.
- [24] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
- [25] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [26] Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- [27] Buchbinder EI, Desai A. CTL-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- [28] Schalper KA, Brown J, Carvajal-Hausdorf D, et al. Objective measurement and clinical significance of TILs in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3):djv435. doi: 10.1093/jnci/djv435.
- [29] Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- [30] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-222. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
- [31] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-13. doi: 10.1200/JCO.2019.37.32.
- [32] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-1964. doi: 10.1126/science.1129139.
- [33] Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer?. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):323-334. doi: 10.1038/nrc3261.
- [34] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-222. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
- [35] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [36] Huang L, Gao R, Nan L, et al. Correction to: Single-cell transcriptomics and proteomics reveal immune landscape and predict anti-PD-1 response in advanced lung adenocarcinoma. *J Immunother*. 2024;47(6):195-204.
- [37] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44(5):989-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
- [38] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [39] Wang C, et al. Combined Checkpoint Inhibition and Chemotherapy: New Era of 1st-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Mol Ther Oncolytics*. 2019;13:1-6. doi: 10.1016/j.omto.2019.02.001.
- [40] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-222. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
- [41] Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- [42] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus guide. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(12):1038-1043, 1046.

GROUPE SAIDAL





Traitement de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire

BILASTA[®] 20 mg

BILASTINE

Soulagement et bien-être





ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS EN ALGÉRIE

État des lieux et perspectives

Pr A. BOUAMRA

Chef de Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive –Centre Hospitalo-Universitaire Beni Messous-

Résumé :

Le cancer constitue un enjeu majeur de santé publique en Algérie, à l'instar du reste du monde. En 2022, plus de 51 000 nouveaux cas ont été recensés, avec un taux d'incidence global de 110,2 pour 100 000 habitants, selon les données du Réseau National des Registres du Cancer, couvrant 97,1 % de la population. L'incidence est plus élevée chez les femmes (124,6/100 000) que chez les hommes (95,8/100 000), en raison notamment de la forte prévalence du cancer du sein (58,8/100 000), qui représente 46 % des cancers féminins.

Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont ceux du côlon-rectum, du poumon, de la prostate, de la vessie et de l'estomac. Chez la femme, après le cancer du sein, on retrouve les cancers du côlon-rectum, de la thyroïde, des ovaires et du col utérin. La progression rapide de certains cancers, notamment le cancer du sein chez la femme jeune (âge médian : 52 ans), est préoccupante.

L'Algérie a connu une amélioration notable dans la surveillance épidémiologique grâce à l'instauration de registres régionaux depuis 2014. Cependant, des disparités régionales persistent en matière d'accès aux soins et aux équipements de traitement, comme la radiothérapie.

L'évolution des modes de vie, la sédentarité, le tabagisme et les déséquilibres alimentaires expliquent en partie l'augmentation des cas. Pour y faire face, il est important d'adopter une approche intégrée alliant prévention, dépistage, équité d'accès aux soins, et soutien à la production locale de médicaments, notamment via des acteurs comme le groupe Sidal.

Enfin, le développement de la recherche clinique et la coopération internationale sont essentiels pour mieux comprendre les spécificités locales du cancer et intégrer les innovations thérapeutiques, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie, dans les parcours de soins en Algérie..

Mots clés : *Cancer, Incidence Algérie, Registre du cancer, Epidémiologie, Transition épidémiologique*

INTRODUCTION

Le cancer est un problème de santé publique dans notre pays comme dans le reste du monde. Selon les données de l'OMS (GLOBOCAN), en 2022, 20 million de nouveaux cas de cancers ont été enregistrés. Dix million de décès dont 70 % survenaient dans les pays à revenu faible ou moyen. Le nombre de nouveaux cas de cancer atteindra 35 millions d'ici 2050. ^[1]

De même, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), estime qu'un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et qu'un homme sur huit et une femme sur onze mourront de leur maladie ^[2],

L'Algérie est un exemple de véritable transition épidémiologique ^[3-7]. La prévalence croissante du cancer dans le pays est préoccupante, surtout dans un contexte de transition épidémiologique ^[3] marqué

par une urbanisation rapide, un vieillissement de la population, ainsi qu'une augmentation des facteurs de risque tels que le tabagisme, la sédentarité et des habitudes alimentaires malsaines. En effet, Le cancer est devenu un véritable fardeau et un problème sociétal [8].

La surveillance des cancers en Algérie a déjà une histoire. Le premier registre des cancers était basé sur les données des laboratoires de Pathologie. Il a été mis en place en 1970 par Abdenour Yaker, pathologiste. Il a été suivi du registre des cancers digestifs d'Alger, registre de population de Labri Abid mis en place, avec l'aide du Dr Coleman du Centre International de Recherche sur le Cancer. Entre la fin des années 80 et le début des années 90 ont vu le jour les premiers registres généraux de population centrés sur Alger, Sétif, Oran, Sidi-Bel - Abbès, Batna, Constantine et Tlemcen. Aujourd'hui, et depuis un arrêté ministériel pris par le ministère de la santé en 2014, des registres de wilayas regroupés en 3 réseaux régionaux ont été mis en place avec des fortunes diverses. Malgré des insuffisances, la création du réseau national des registres du cancer a permis à l'Algérie de disposer, pour la première fois, de données annuelles suffisantes pour fournir une incidence nationale des cancers par sexe, par tranches d'âges et par localisation. Cette initiative constitue donc une avancée très significative dans la connaissance sur les cancers en Algérie. [9]

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES CANCERS EN ALGERIE

Pour une population de 45,40 millions d'habitants en 2022, 45.33 million étaient couverts par les registres du cancer, soit un taux de couverture de 97,1 %. Le réseau National des Registres du cancer a enregistré 51 057 nouveaux cas en 2022, avec un taux d'incidence brute global de 110,2 nouveaux cas par an pour 100 00 habitants. Tableau 1

Réseau	Population cible	Population totale	Taux de couverture (%)	
Réseau Est et Sud-Est	9 437 660	9 315 056	18 752 716	41,4%
Réseau Centre et Sud-Centre	8 256 108	8 012 506	16 268 614	35,9%
Réseau Ouest et sud-Ouest	5 085 279	5 028 025	10 310 642	22,7%
Réseau National	22 779 047	22 355 587	45 331 972	100,0%



Estimation de la population algérienne de l'ONS 2022: 45 400 000

Tableau 1 : répartition de la population cible par réseau -année 2022-

Sur les 51 057 nouveaux cas notifiés, 25 071 l'ont été par le réseau Est (TIB : 150,1/100 000 chez les femmes et 117,6/100 000 chez les hommes). Le réseau Centre a notifié 17 178 cas (TIB : 120,1/100 000 chez les femmes et 91,5/100 000 chez les hommes). Le réseau Ouest a rapporté 8846 cas (TIB : 103,6 /100 000 chez les femmes et 78,2 /100 000 chez les hommes). Tableau N°2

pays	Nombre denouveaux cas	Taux brut /10 ⁵ h
Algérie	51 095	110,2

Tableau 2 : Taux Incidence brute chez les deux sexes-Algérie 2022-



Dans les trois réseaux l'atteinte féminine était la plus importante, plus de 28 000 nouveaux cas, soit une incidence nationale de 124,6/100 000. Tandis que chez les hommes, 22 477 cas ont été enregistrés, soit un taux d'incidence de 95,8 /100 000. Cette tendance est soutenue par la forte incidence du cancer du sein féminin qui a atteint les proportions inquiétantes.

Sexe	Réseau	Nombre de nouveaux cas	Taux brut /10 ⁵ h
♀	Réseau Est	13 191	143,7
	Réseau Centre	9 824	124,8
	Réseau Ouest	4 726	97,6
♂	Réseau Est	10 592	113,9
	Réseau Centre	7 671	94,8
	Réseau Ouest	3 571	73,0

Tableau 3 Incidence des cancers selon les réseaux régionaux et fonction du sexe - 2021

Sexe	Réseau	Nombre de nouveaux cas	Taux brut /10 ⁵ h
♀	Réseau Est	13 977	150,1
	Réseau Centre	9 622	120,1
	Réseau Ouest	5 019	103,6
♂	Réseau Est	11 094	117,6
	Réseau Centre	7 556	91,5
	Réseau Ouest	3 827	78,2

Tableau 4 Incidence des cancers selon les réseaux régionaux et fonction du sexe - 2022

Au niveau national, les cinq premières localisations chez l'homme sont le colo-rectum, en premier rang, (TIB : 18,1 /100 000), suivie de la prostate (TIB : 14,2 /100 000), le cancer du poumon et des bronches (TIB : 16,1 /100 000) en troisième position, la vessie (TIB : 9,3 /100 000) occupe la quatrième position et l'estomac (TIB : 5,8 /100 000) en dernier.

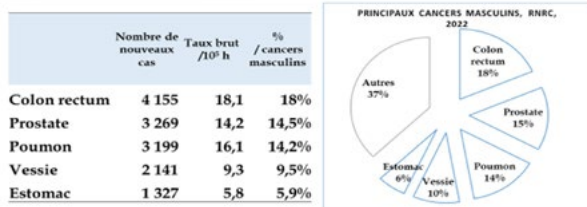


Tableau 5 : Taux d'incidence des principales localisations chez les hommes -Année 2021-

Chez les femmes, le cancer du sein occupe la première place (TIB : 58,8 /100 000), il représente 46% de l'ensemble des cancers féminins, suivi du colon-rectum (TIB : 15,1 /100 000), de la thyroïde (TIB : 7,9 /100 000), des ovaires (TIB : 4,6 /100 000), et du col utérin (TIB : 4,5 /100 000).

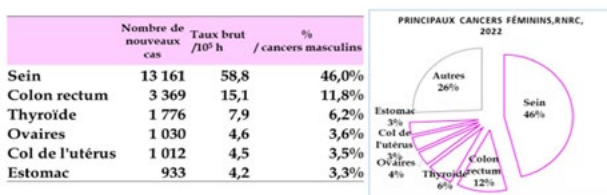


Tableau 6 : Taux d'incidence des principales localisations chez la femme - 2022 - :

Cependant, l'analyse des cancers par localisation a montré la nette progression de certains cancers qui devront bénéficier d'une attention particulière, notamment le cancer du sein féminin dont la forte progression prend des proportions inquiétantes (plus de 13 000 nouveaux en 2022). De plus, sa particularité en Algérie de toucher autant la femme jeune que la femme ménopausée. Cela a été prouvé par de nombreux registres, comme le Registre des Tumeurs d'Alger, qui a trouvé un âge médian de 52 ans, et le cancer de la prostate qui s'est positionné en première position dans certains registres et en deuxième position pour d'autres registres,

Tendance évolutive de l'incidence nationale des cancers chez les deux sexes et toute localisation confondue (2015-2022) :

Au cours de la période d'étude (2015-2022), les taux d'incidences brutes, toutes localisations confondues, ont montré une tendance à la hausse, excepté la période de covid, ou une sous enregistrement des cas incidents qui a été notifiée tributaire à la covid19.



Graph N 1 : Evolution des cas incidents des cancers 2015-2022

PERSPECTIVES ET POINTS DE RÉFLEXION

L'évolution rapide de l'incidence du cancer en Algérie soulève plusieurs questions. D'une part, la transition épidémiologique et les changements des modes de vie (sédentarité, alimentation déséquilibrée, tabagisme, pollution) contribuent à la progression de certains cancers, nécessitant une approche intégrée combinant prévention primaire et dépistage précoce. D'autre part, la disparité régionale dans l'accès aux soins et aux infrastructures spécialisées interpelle sur l'équité des services de santé en oncologie. Certaines régions restent sous-dotées en équipements essentiels tels que les centres de radiothérapie, obligeant de nombreux patients à parcourir de longues distances pour accéder aux soins, ce qui retarde leur prise en charge et impacte leur pronostic.

De plus, l'âge médian du diagnostic du cancer du sein en Algérie, estimé à 52 ans selon les registres, souligne une particularité préoccupante : un nombre significatif de cas touche des femmes jeunes, ce qui implique des stratégies adaptées en matière de sensibilisation, de dépistage et de soutien psychosocial. L'analyse de l'évolution des cancers colorectaux et pulmonaires chez l'homme invite également à un renforcement des mesures de lutte contre les facteurs de risque environnementaux et comportementaux, notamment par des campagnes de prévention ciblées sur la réduction du tabagisme et la promotion d'une alimentation plus saine.

Enfin, alors que les avancées technologiques et thérapeutiques en oncologie progressent rapidement à l'échelle mondiale, l'Algérie doit relever le défi de l'accessibilité aux traitements innovants, notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie, afin de réduire les inégalités dans la prise en charge et d'améliorer le pronostic des patients atteints de cancer.

Le coût élevé de ces traitements, conjugué aux contraintes budgétaires du système de santé, pose un problème majeur qui nécessite une approche multisectorielle impliquant des négociations avec les laboratoires pharmaceutiques, une réévaluation des priorités budgétaires,

Développement de la production pharmaceutique locale : un levier de souveraineté

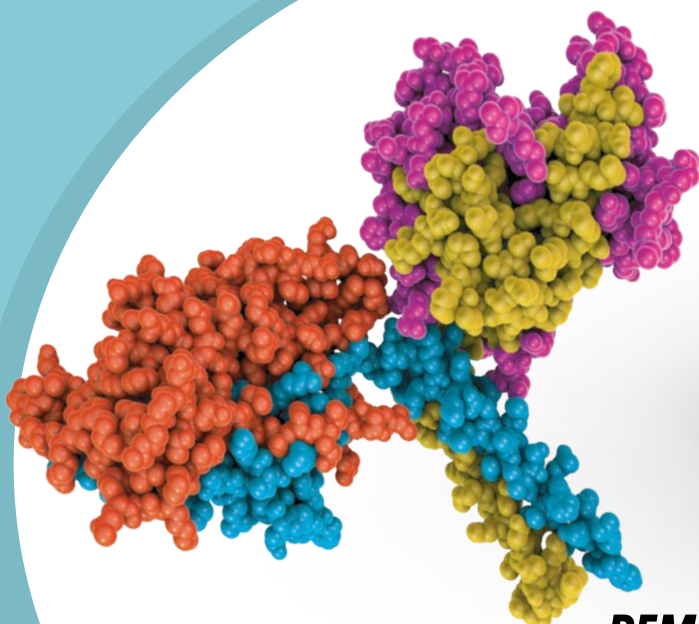
Le développement de solutions locales passe par le soutien aux entreprises nationales et la promotion de la production locale de médicaments anticancéreux, **à l'image du groupe Sidal.**

Dans ce contexte, une réflexion approfondie sur l'avenir de la lutte contre le cancer en Algérie est essentielle, impliquant un renforcement des programmes de prévention, une meilleure structuration du parcours de soins et un accès équitable aux traitements de pointe. La mise en place d'un cadre de recherche clinique plus structuré et le développement de collaborations

internationales pourraient également permettre d'accélérer l'adoption de nouvelles approches thérapeutiques et d'améliorer les connaissances sur les spécificités épidémiologiques des cancers en Algérie.

Références bibliographiques :

- [1] GLOBOCAN 2022, <https://gco.iarc.fr/>
- [2] GLOBOCAN 2018, <https://gco.iarc.fr/>
- [3] Hamdi-Cherif M, Sekfali N, Coleman MP. Incidence of cancer in the wilaya of Setif, Algeria. Bull cancer. 1991; 78(2):155-167.
- [4] Zanetti R, Tazi MA, Rosso S. New data tells us more about cancer incidence in North Africa. Eur j Cancer.2010 ; 46(3) :462-466.
- [5] Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D, Hamdi S, Lakhdari N, et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie, 1986-2005. J Afr Cancer. 2010 2(4):245-258.
- [6] Les maladies non transmissibles : Déclaration politique de la réunion de haut niveau de l'assemblée générale sur la prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles, 49778s (F), soixante sixième session, point 117 de l'ordre du jour (document a/66/l. 2011,
- [7] NY. Curado MP. Cancer incidence in African continent. Hands on to produce more Information. J Afr Cancer. 2014 ; 6(1):1-2.
- [8] M. Hamdi Cherif, et Col, Données d'incidence du Réseau National des Registres du Cancer, Algérie ,2015 ; Revue El Hakim numéro hors-série, Vol II, Avril 2018.
- [9] Plan National Cancer 2015-2019, nouvelle
- [10] vision stratégique centrée sur la maladie, Octobre 2014. Available at. http://www.sante.gov.dz/plan%20cancer/plan_national_cancer.pdf
- [11] Données du Réseau National des Registres du Cancer 2021-2022-Ministère de la santé-
- [12] Tendances évolutives de l'incidence des cinq premiers cancers (2002 - 2021), INSP 2025



PEMBROLIZUMAB SAIDAL®
L'alternative Biosimilaire

Science & Santé

www.saidalgroup.dz





IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON EN ALGÉRIE : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

Pr Merzak Gharnaout

F. Z. Lalami^{1,2}, S. Khaled¹, M. Gharnaout^{1,2}

1 Service de pneumo phtisiologie et d'allergologie A, CHU Beni-Messous, Alger

2 Faculté de médecine, Université des sciences de la santé

INTRODUCTION

Le cancer du poumon représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et particulièrement en Algérie, où il constitue l'une des principales causes de mortalité par cancer ^[1,2]. Ces dernières années, les progrès thérapeutiques, notamment l'immunothérapie, ont révolutionné la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ^[3]. L'introduction des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (ICI), ciblant le PD-1, le PD-L1 ou le CTLA-4, a permis d'améliorer significativement la survie globale et la qualité de vie de certains patients atteints de CBNPC avancé ^[4,5].

Une étude algérienne portant sur 780 cas de cancer broncho-pulmonaire a confirmé la prédominance masculine (environ 80 % des cas) et une moyenne d'âge autour de 65 ans, avec une majorité de patients diagnostiqués à un stade avancé. De même, Chellal et al. (2023), dans une cohorte de 318 patients, ont décrit un profil épidémiologique, clinique et thérapeutique similaire, soulignant la fréquence élevée de l'adénocarcinome et la difficulté d'accès aux traitements innovants. Ces données locales sont cohérentes avec les observations internationales et régionales, qui mettent en exergue l'importance du tabagisme, de l'exposition environnementale et du retard diagnostique dans la progression de la maladie.

En Algérie, l'introduction progressive des traitements innovants depuis 2017, avec une disponibilité effective dans les hôpitaux publics à partir de 2023, marque une étape importante dans la prise en charge du cancer du poumon, cependant et comme dans de nombreux pays, l'accès à ces traitements reste limité face à la vitesse de progression du cancer. Plusieurs défis persistent quant à l'intégration de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique nationale ^[6,7].

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du poumon en Algérie, en mettant en évidence les avancées, les limites actuelles et les perspectives d'amélioration.

2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC DU CANCER DU POUMON EN ALGÉRIE

Selon les données du Registre National du Cancer, le cancer du poumon occupe le premier rang chez l'homme et le troisième chez la femme en termes d'incidence en Algérie ^[2]. (Tableau 1).

Organe	Nombre de cas	Pourcentage %	Taux d'incidence brute /100 000
Prostate	3592	14,53	15,15
Poumon	3448	13,95	14,54
Colo rectum	3441	13,92	14,51
Vessie	2189	8,86	9,23
Estomac	1362	5,51	5,74
Total	14 032	56,77	61,66

Organe	Nombre de cas	Pourcentage %	Taux d'incidence brute /100 000
Sein	14 074	44,53	63
Colo rectum	3039	9,62	13,60
Thyroïde	2287	7,24	10,24
Ovaire	892	2,82	3,99
Estomac	900	2,85	4,03
Total	21 192	67,06	94,86

Tableau 1 : Les localisations les plus fréquentes chez les femmes et les hommes selon le Réseau National du Registre du Cancer 2023

L'augmentation du tabagisme, notamment chez les jeunes et les femmes, et l'exposition aux polluants atmosphériques sont des facteurs de risque majeurs. Le diagnostic est souvent posé à un stade avancé, limitant les possibilités de traitement curatif [2,8].

Le recours à l'imagerie thoracique, à la fibroscopie bronchique avec biopsie, et à l'étude anatomopathologique est essentiel pour confirmer le diagnostic. La réalisation d'un typage histologique, ainsi que des analyses moléculaires et

immunohistochimiques (PD-L1, EGFR, ALK , ROS1) sont désormais indispensables pour orienter la stratégie thérapeutique, en particulier l'éligibilité à l'immunothérapie [9] de même que certains examens radiologiques tel que le PET-Scan Positron Emission Tomography.

La création en 2015 des registres régionaux de cancer en Algérie a permis d'améliorer la qualité et l'exhaustivité des données épidémiologiques, facilitant ainsi la planification des stratégies de prise en charge. Cependant, la multiplicité des structures de soins et l'absence d'un système informatisé intégré restent des obstacles majeurs à l'évaluation épidémiologique, la surveillance et au suivi des patients. Par ailleurs, la majorité des patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé, limitant les options thérapeutiques curatives.

3. IMMUNOTHÉRAPIE : PRINCIPES ET ESSAIS CLINIQUES MAJEURS

L'immunothérapie repose sur la stimulation du système immunitaire du patient afin de reconnaître et détruire les cellules tumorales [4] (Figure 1,2). Les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et de PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) ont démontré leur efficacité en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans plusieurs essais randomisés [4,5,10] (Tableau 2).

Anti CTLA-4 : ipilimumab, tréméliumab ; Anti PD-1 : pembrolizumab, nivolumab ;
* Anti-PD-L1 : atézolizumab, durvalumab

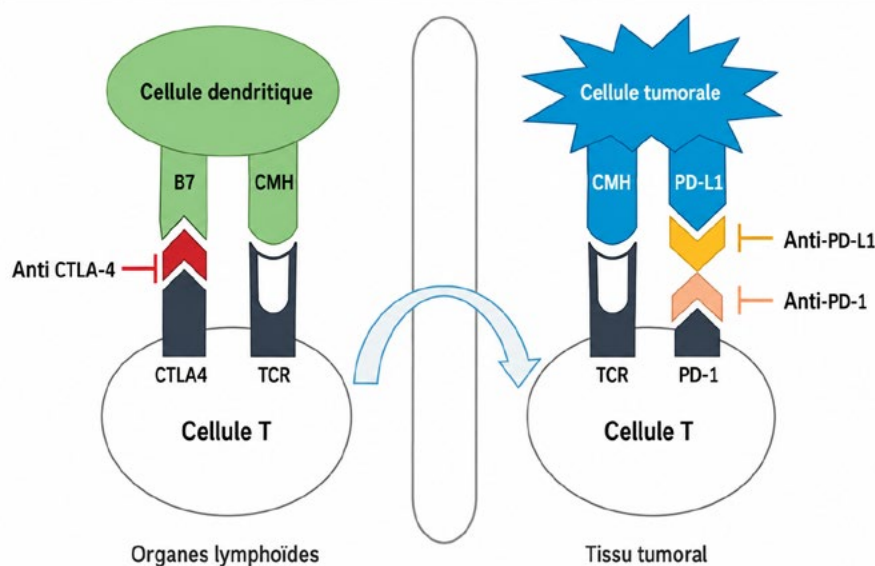


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

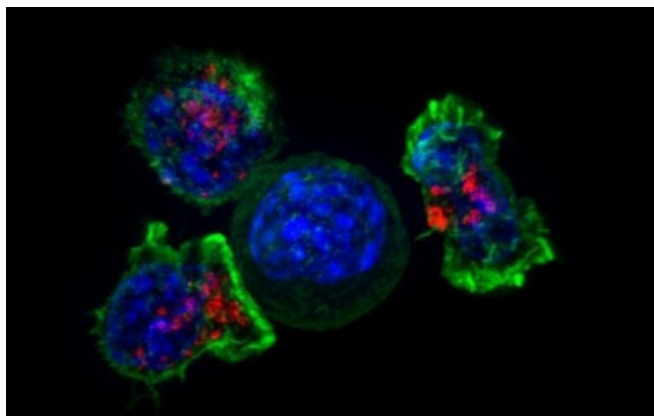


Figure 2 : Image en super résolution d'un groupe de lymphocytes T tueurs (en vert et rouge) entourant une cellule cancéreuse (bleu, au centre). © Alex Ritter, Jennifer Lippincott Schwartz et Gillian Griffiths, National Institutes of Health.

L'étude KEYNOTE-024 a montré une amélioration significative de la survie globale avec le pembrolizumab en première ligne chez les patients présentant un score PD-L1 $\geq 50\%$ [11]. Le protocole CHECKMATE-227 a permis d'objectiver l'intérêt

de la combinaison nivolumab-ipilimumab dans certains sous-groupes de patients [12].

4. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET ALGÉRIENNES

L'étude PACIFIC, quant à elle, a démontré le bénéfice du durvalumab en consolidation après radiochimiothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique localement avancé non résecable [13].

Les principales recommandations internationales ESMO (European Society for Medical Oncology) et NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) préconisent l'utilisation de l'immunothérapie en première ou en seconde ligne selon l'expression de PD-L1, la présence ou non d'anomalies moléculaires, et le stade de la maladie [14,15] (Fig.3,4).

ND: non disponible; NR: non atteint (de l'anglais not reached); SCLC: cancer pulmonaire à petites cellules.

Étude	Traitement	Ligne de traitement	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
CheckMate 017	Nivolumab versus docétaxel (SCC)	2 ^e ligne	3,5 versus 2,8 (HR: 0,62)	9,2 versus 6,0 (HR: 0,59)
CheckMate 057	Nivolumab versus docétaxel (NSCC)	2 ^e ligne	2,3 versus 4,2 (HR: 0,92)	12,2 versus 9,4 (HR: 0,73)
KEYNOTE 010	Pembrolizumab versus docétaxel	2 ^e ligne	5 versus 4,1 (HR: 0,59)	10,4 versus 8,5 (HR: 0,71)
OAK	Atézolizumab versus docétaxel	2 ^e ligne	4,2 versus 2,8 (HR: 0,63)	13,8 versus 9,6 (HR: 0,73)
KEYNOTE 024	Pembrolizumab versus doublet à base de platine	1 ^{re} ligne	10,3 mois versus 6 (HR: 0,50)	30 versus 14,2 (HR: 0,63)
CheckMate 227	Nivolumab versus nivolumab + ipilimumab versus un doublet de chimiothérapie	1 ^{re} ligne	7,2 pour le double immunothérapie versus 5,5 mois pour la chimiothérapie (HR: 0,58)	ND
KEYNOTE-407	Pembrolizumab + carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel versus placebo + carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel	1 ^{re} ligne	6,4 versus 4,8 (HR: 0,56)	15,9 versus 11,3 (HR: 0,64)
KEYNOTE-189	Doublets de chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed associé au pembrolizumab versus chimiothérapie associée au placebo	1 ^{re} ligne	8,8 versus 4,9 mois (HR: 0,52)	NR versus 11,3 (HR: 0,49)
IMpower150	Chimiothérapie associée au bévacizumab (Avastin) (BCP) versus chimiothérapie et atézolizumab (résultats non présentés) versus chimiothérapie associée au bévacizumab et à l'atézolizumab (ABCP)	1 ^{re} ligne	8,3 (ABCP) versus 6,8 (BCP) (HR: 0,61)	19,2 versus 14,7 (HR: 0,78)
PACIFIC	Durvalumab versus placebo	Consolidation pendant 12 mois après un traitement de radio-chimiothérapie	17,2 versus 5,6 (HR: 0,51)	NR versus 28,7 (HR: 0,68)
IMpower133	Atézolizumab associé au carboplatine et à l'étoposide versus chimiothérapie	1 ^{re} ligne chez des patients souffrant d'un SCLC métastatique	5,2 versus 4,3 (HR: 0,77)	12,3 versus 10,3 mois (HR: 0,70)

Tableau 2 : Synthèse des principaux résultats d'études de phase III des immunothérapies.

Stade de la maladie	Mutation/Expression	Traitement recommandé
Stade I-II	Sans mutation EGFR/ALK	Chirurgie ± chimiothérapie adjuvante
Stade III non résecable	PD-L1 ≥ 1%	Chimio-radiothérapie suivie de durvalumab
Stade IV sans mutation	PD-L1 ≥ 50% ou < 50%	Pembrolizumab en monothérapie ou associé à la chimiothérapie
Stade IV avec mutation EGFR	EGFR positif	Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI)
Stade IV avec ALK	Réarrangement ALK positif	Inhibiteurs ALK

Figure 3 : Recommandations de prise en charge des CBNPC selon le stade.

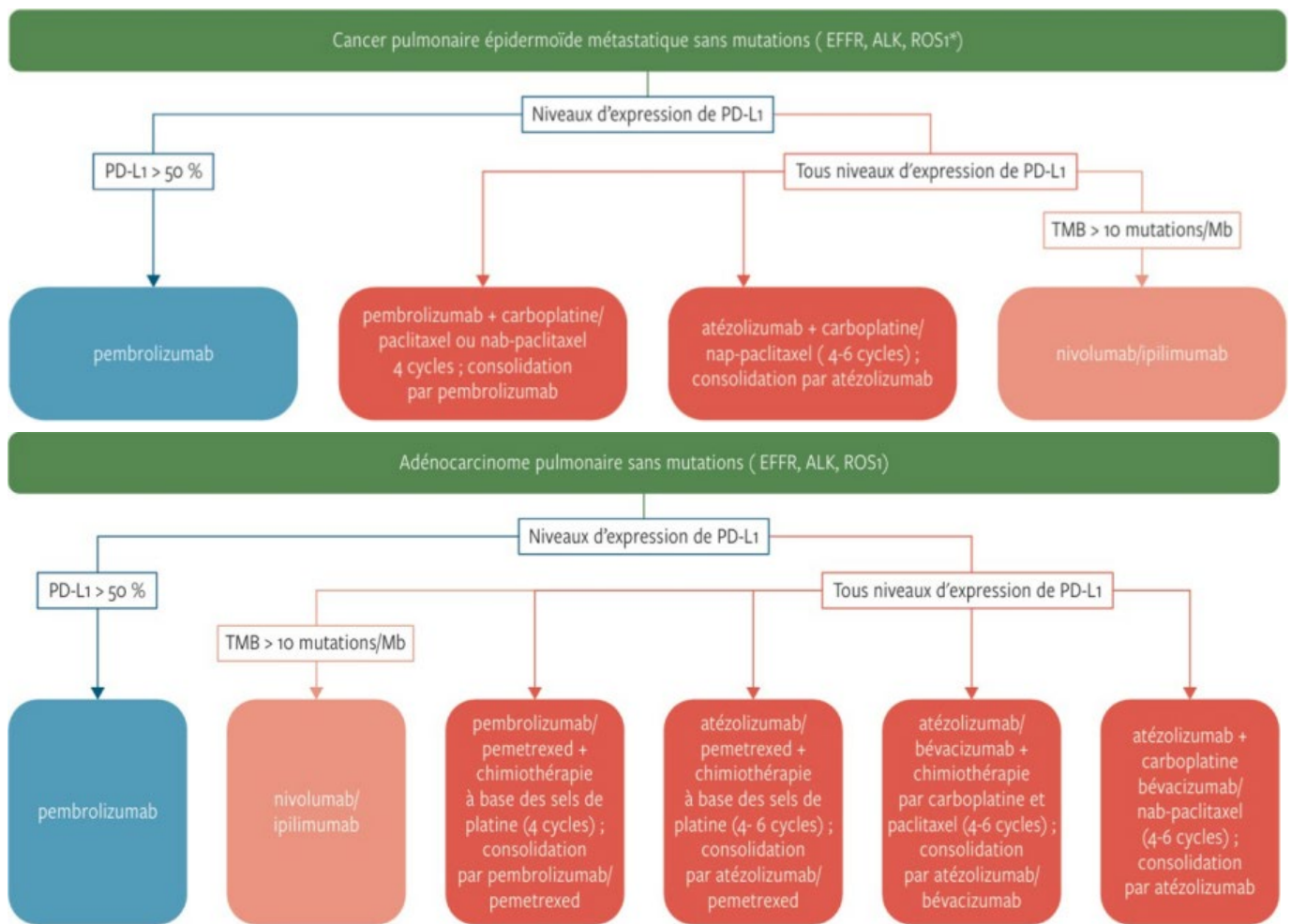


Figure 4 : Nouvel algorithme thérapeutique dans les stades IV de CBNPC sans addiction oncogénique. [4,5]

En Algérie, l'élaboration d'un guide de prise en charge en oncologie médicale mis à jour en 2024 a permis une approche plus standardisée à l'échelle nationale, ce guide s'aligne notamment sur les données du terrain et les recommandations internationales, leur application reste cependant hétérogène, notamment en raison de la disponibilité des thérapies innovantes [16].

5. SITUATION ACTUELLE DE L'ACCÈS À L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ALGÉRIE

L'introduction de l'immunothérapie en Algérie a été progressive. Le pembrolizumab a été le premier agent disponible, suivi du nivolumab et plus récemment de l'atezolizumab et du durvalumab. Ces traitements sont disponibles dans certaines

structures hospitalières universitaires, mais leur coût élevé limite leur accessibilité [6,18].

La prescription reste donc restreinte à certains profils de patients, souvent jeunes dont l'âge ne dépasse pas les 65 ans, avec un bon état général et une expression élevée de PD-L1. Le nombre limité de laboratoires réalisant le test PD-L1 constitue également un frein majeur [19].

6. CONTRAINTES ET DÉFIS RENCONTRÉS

Plusieurs obstacles entravent l'utilisation large de l'immunothérapie en Algérie :

- Le coût élevé des molécules, en l'absence de génériques ou de biosimilaires [18,20].
- Le manque de plateformes de diagnostic moléculaire dans les structures publiques.
- L'absence d'un programme national de remboursement clair pour ces traitements.
- Le déficit en formation des professionnels de santé sur les indications, les effets indésirables et la surveillance de l'immunothérapie [21].

7. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

- Pour améliorer l'accès à l'immunothérapie en Algérie, plusieurs actions sont envisageables :
- Développer les plateformes régionales de biologie moléculaire et immunohistochimie.
- Inclure les traitements innovants dans les protocoles thérapeutiques nationaux avec remboursement par les caisses sociales.
- Former les oncologues, pneumologues et pharmaciens hospitaliers à la sélection des patients et à la gestion des effets indésirables immuno-induits [22].
- Établir des partenariats avec les industries pharmaceutiques pour faciliter l'accès à des traitements à coût réduit ou dans le cadre de programmes compassionnels [23].

Ainsi, la mise en œuvre de la médecine de précision et le développement d'un réseau national de biologie moléculaire sont indispensables pour garantir une prise en charge personnalisée des patients.

Des partenariats public-privé, ainsi qu'un soutien institutionnel, seront nécessaires pour structurer cette dynamique. Par ailleurs, l'encouragement à la participation des centres algériens aux essais cliniques internationaux est essentiel pour accélérer l'accès à l'innovation thérapeutique.

CONCLUSION

L'immunothérapie a profondément modifié le pronostic du cancer du poumon dans les pays où elle est largement utilisée. En Algérie, bien que des progrès notables aient été réalisés, de nombreux défis restent à relever pour garantir un accès équitable à ces innovations. Il est crucial de renforcer les capacités de diagnostic, de multiplier les programmes de formation continue pour les professionnels de santé, et de garantir la pérennité de l'approvisionnement en médicaments. La stratégie nationale de lutte contre le cancer doit intégrer l'immunothérapie comme un pilier essentiel, à la lumière des recommandations internationales et des besoins spécifiques de la population algérienne. L'intégration des centres hospitaliers universitaires dans des réseaux d'essais thérapeutiques, l'amélioration des registres de cancers et le développement d'outils locaux de suivi thérapeutique pourraient contribuer à améliorer la prise en charge globale.

Références bibliographiques

- [1] Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
- [2] ANDS. Registre national du cancer en Algérie – Rapport 2022.
- [3] Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2018;36(17):1685-703.
- [4] Sharma P, Allison JP. Science. 2015;348(6230):56-61.
- [5] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. N Engl J Med. 2018;378(2):158-68.
- [6] OMS. Atlas de la santé respiratoire dans la région EMRO. 2023.
- [7] Ministère de la Santé. Plan Cancer Algérie 2020.
- [8] Benseghir A, et al. Rev Pneumol Clin. 2023;79(1):12-6.
- [9] Bouguermouh D, et al. Rev Magh Santé Publique. 2022;11(2):45-51.
- [10] Gettinger SN, et al. J Clin Oncol. 2018;36(30):2837-44.
- [11] Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
- [12] Hellmann MD, et al. N Engl J Med. 2019;381(21):2020-31.
- [13] Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.
- [14] Planchard D, et al. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
- [15] NCCN Guidelines – NSCLC. Version 3.2024.
- [16] SPLF. Recommandations sur le traitement du cancer bronchique. 2023.
- [17] ANPP. Données sur l'enregistrement des biomédicaments 2023.
- [18] Boudjemai R, et al. Bull Cancer Nord Afr. 2023;8(1):33-9.
- [19] ESMO. Position Paper sur les pénuries de médicaments. 2022.
- [20] Elalamy I, et al. Pan Afr Med J. 2021;38:105.
- [21] INSERM. Immunothérapie des cancers : état des lieux. 2023.
- [22] ARCAGY-GINECO. Immunothérapie thoracique : état des connaissances. 2022.



ZANITRA PLUS®

Sulfate ferreux 150 mg + Acide folique 0,5 mg



Pour une grossesse sereine



Meilleure absorption des sels ferreux
par rapport aux sels ferriques





ASPECTS CLINIQUE, HISTOPATHOLOGIQUE, DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE DES MÉLANOMES MALINS

Pr LARBAOUI Blaha

TABOURI Sarah - ZEROUAL Sarra

Oncologie Médicale - EHS Emir Abdelkader - Oran

Résumé :

Le mélanome malin se développe à partir des mélanocytes présents au sein d'une zone pigmentée (p. ex., peau, muqueuses, yeux ou système nerveux central). Le risque de métastases est corrélé avec la profondeur de l'envahissement dermique. Le diagnostic repose sur la biopsie. Une exérèse chirurgicale large est le traitement de choix des tumeurs que l'on peut opérer.

La maladie métastatique nécessite un traitement systémique et l'immunothérapie a bouleversé le pronostic défavorable de ces tumeurs au stade localisé et métastatique. Nous allons décrire dans cet article les différents aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de ces tumeurs rares et souvent méconnues.

Mots Clés : Mélanome, Mélanome Cutané, Epidémiologie, Diagnostic, Immunothérapie

Abstract :

Malignant melanoma develops from melanocytes found within a pigmented area (e.g., skin, mucous membranes, eyes, or central nervous system). The risk of metastasis is correlated with the depth of dermal invasion. In cases of metastasis, the prognosis is unfavorable. Diagnosis is based on biopsy. Wide surgical excision is the treatment of choice for operable tumors. Metastatic disease requires systemic treatment; immunotherapy has revolutionized the unfavorable prognosis of these tumors at the localized and metastatic stages. In this article, we will describe the various epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of these rare and often poorly understood tumors.

Keywords: Melanoma, Cutaneous Melanoma, Epidemiology, Diagnosis, Immunotherapy

INTRODUCTION

Mélanome : terme issu du grec « mélas »: noir et « oma »: Tumeur^[1]. Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des cellules pigmentaires : les mélanocytes. Les mélanomes surviennent principalement sur la peau, mais aussi au niveau des muqueuses (entre 0.8 et 3.7%) dont la muqueuse de la cavité buccale et nasale (respectivement 15% et 23% des mélanomes des muqueuses), génitales (22.5%), rectales (26,5%) ; peut survenir également dans d'autres sites tel que les conjonctives (environ 3% des mélanomes malin)^[2-4]. Les mélanomes peuvent également se

développer au niveau de la choroïde de l'œil, de la leptoméninge (pie-mère ou arachnoïde) et dans le lit des ongles. et plus rarement dans des organes internes^[2,3]. Le mélanome n'est pas toujours foncé : 5 % des mélanomes nodulaires sont « achromiques » (couleur normale de la peau)^[2]. Ces tumeurs se développent de novo, ou sur une lésion bénigne préexistante : nævus ou grain de beauté (20%) avec un potentiel métastatique élevé, même à partir de quelques mm³ de tumeur^[1,2].

Epidémiologie : Le mélanome malin est l'un des cancers cutanés les plus fréquents et son incidence a considérablement augmenté ces dernières décennies, plus de 02% par an, notamment dans les pays

occidentaux, mais elle tend à se stabiliser dans certains pays^[3]. Plus de 300000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde avec des taux d'incidence les plus élevés en Australie et en Nouvelle-Zélande et une incidence très faible chez les sujets à peau noire^[3,5]. En Europe et en Amérique du Nord, le mélanome représente environ 1 à 2% de tous les cancers cutanés, mais sa mortalité est plus élevée en raison de sa capacité à se propager rapidement^[2,3]. L'âge de survenue varie entre 40 et 45 ans avec un sex-ratio de 3Hommes/2Femmes^[2].

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la pathogenèse du mélanome malin^[6]:

Facteurs constitutifs, génétiques

- Phototypes I et II : race noire et asiatique.
- Syndrome du Nævus Dysplasique.
- Antécédents familiaux de mélanome (RRx3) et Formes familiales de mélanome (< 10%).
- Antécédents personnels de mélanome.
- Nævus congénitaux géants (>20cm).
- Xeroderma pigmentosum.
- Facteurs génétiques : Mutation CDKN2A, CD4K, MITF

Facteurs comportementaux :

- Exposition solaire non protégée et UV dans l'enfance OU intermittente.
- UV esthétiques

Facteurs acquis :

- Immunosuppression : Patients greffés et patients porteurs de VIH

Prévention et dépistage : La prévention liée au risque induit par la photo-exposition est un des axes principaux de communication concernant le mélanome par la protection vestimentaire et en évitant également les expositions en période d'ensoleillement maximum (11-16H en heure d'été). Les écrans solaires, quel que soit leur indice, ne protègent pas d'un risque carcinogène^[7]. Un examen régulier de la famille des patients atteints de mélanome constitue aussi une prévention ciblée sur une population à risque. De même les patients

porteurs de nombreux nævus dysplasiques font l'objet d'une surveillance spécialisée^[7,8]. Ce dépistage doit être précoce pour être efficace, puisque plus un mélanome est dépisté tard plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Diagnostic : Le diagnostic du mélanome malin repose sur une évaluation clinique approfondie et un ensemble de tests diagnostiques. L'examen clinique qui est la première étape du diagnostic du mélanome, les lésions suspectes doivent être évaluées selon les critères ABCDE (Figure1)^[8]. La lésion est typiquement asymétrique, présentant des bords irrégulier, de couleur inhomogène allant du rose pâle au noir ; son diamètre dépasse les 6mm, et a pour caractéristique une évolution rapide ou un changement d'aspect dans le temps^[9].

En cas de diagnostic tardif, le mélanome peut s'accompagner d'un prurit, devenir nodulaire et ulcéro-hémorragique. Un mélanome peut également être complètement régressif et révélé par ses seules métastases cutanées ou viscérales. De siège ubiquitaire le mélanome est plus fréquent sur les membres inférieurs chez la femme et sur le tronc chez l'homme^[8,10].

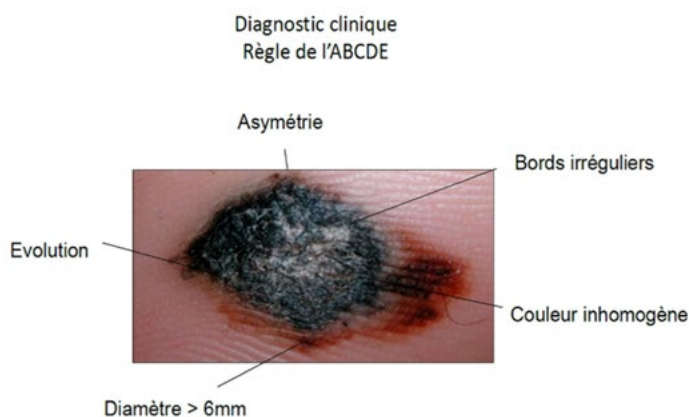


Figure 1: Critères Diagnostic ABCDE du Mélanome Cutané

La lumière polarisée et la dermatoscopie de contact par immersion ou la video-dermatoscopie avec enregistrement numérique des images permet de distinguer un mélanome d'autres lésions bénignes ainsi qu'un suivi évolutif des lésions pigmentées^[10,11]; ce sont des examens spécialisés qui améliorent la sensibilité et la spécificité du diagnostic^[11]. Le diagnostic positif est fait par l'analyse histopathologique de la biopsie. La biopsie doit être une biopsie-exérèse dans la plupart des cas à l'exception de celles situées sur des zones

anatomiquement délicates ou résultat esthétiquement inacceptable; dans ces cas, une large biopsie de rasage peut être effectuée^[6,10,12]. En cas de lésions plus étendues telles que le lentigo malin (mélanose de Dubreuilh), des biopsies superficielles au rasoir de plusieurs régions permettent d'augmenter le rendement diagnostique^[12]. La technique des coupes sériées permet à l'anatomopathologiste de déterminer l'épaisseur du mélanome. Le résultat de l'examen histologique doit précéder tout geste de chirurgie radicale^[12].

Le diagnostic histologique du mélanome malin repose sur l'évaluation de plusieurs critères, incluant les dimensions de la lésion (> 6 mm), l'asymétrie (évaluée à faible grossissement), et les anomalies épidermiques. La composante dermique du mélanome malin cutané est cruciale pour le diagnostic et la classification^[13].

Classification Histologique, Variantes et biologie moléculaire^[6,13,14] : Le mélanome malin est classifié en plusieurs sous-types, chacun présentant des caractéristiques histologiques distinctes^[13]. **Le mélanome à extension superficielle (SSM)** est le sous-type le plus courant, caractérisé par une prolifération asymétrique de mélanocytes atypiques, une prédominance d'unités jonctionnelles isolées de mélanocytes plutôt que de nids, une propagation pagétoïde proéminente et la mutation BRAF V600E (présente dans 40 à 50% des cas). **Le mélanome de Dubreuilh (LMM)** survient chez les patients âgés sur une peau chroniquement endommagée par le soleil et se caractérise par une croissance confluyente d'unités solitaires de mélanocytes le long de la jonction dermo-épidermique, une extension dans les follicules pileux, une élastose solaire proéminente, une invasion dermique de mélanocytes atypiques et des mutations BRAF non-V600E, NRAS ou KIT. **Le mélanome lentigineux acral (ALM)**, plus fréquent chez les Afro-Caribéens et les Asiatiques, se localise sur les paumes, les plantes et les régions sous-unguéales, avec une prolifération lentigineuse asymétrique > 7 mm, et des mutations KIT. **Le mélanome nodulaire (NM)** ne présente pas de phase de croissance radiale et se caractérise par une prolifération dermique nodulaire de mélanocytes atypiques.

Des variantes plus rares^[6,12,14] incluent **le mélanome desmoplastique (DM)**, survenant chez les patients âgés sur une peau chroniquement endommagée

par le soleil, pouvant ressembler à un sarcome et des mutations NF1 et TP53. **Le mélanome nævoïde** se caractérise par une silhouette verruqueuse ou en forme de dôme, une asymétrie subtile, l'absence de phase de croissance radiale, de longues crêtes réticulaires fines dues à des papilles bourrées («signe de la chemise bouffante»), une pseudomaturation et une activité mitotique élevée. **Le mélanome survenant dans un nævus bleu** présente un nævus bleu préexistant en périphérie, une densité cellulaire élevée sans stroma interposé, des zones de nécrose et des mutations BAP1, GNAQ, GNA11, CYSLTR2, EIF1AX, et BAP1 et SF3B1.

Le diagnostic différentiel comprend les carcinomes spinocellulaires ou basocellulaires, la kératose séborrhéique, les nævus atypiques, les nævus bleus, les dermatofibromes, les hématomes (en particulier sur les mains et aux pieds), les lacs veineux, les granulomes pyogéniques et les verrues avec thromboses focales^[14,15].

Un complément d'analyse par immuno-histochimique (IHC) est nécessaire pour poser le diagnostic de certitude. **Les anticorps indiqués sont l'HMB 45 (anti gp 100)** qui est l'anticorps le plus sensible, cependant il peut être négatif dans les mélanomes à cellules fusiformes de type desmoplastique à stroma fibreux. Les autres anticorps sont **le Melan A, l'anti-tyrosinase T311, le Ckit ou CD117 et la Vimentine**^[15]. De nouveaux anticorps ont été identifiés et validés qui sont : **PRAME**^[16], **KBA62** et **PNL2**^[17].

Le compte rendu anatomopathologique doit comprendre des éléments essentiels dont l'étendu de l'invasion qui va préciser l'évolution du mélanome ; cette dernière est biphasique et comprend une Croissance horizontale intra-épidermique, d'une durée variable selon le type anatomoclinique et une Croissance verticale qui est une phase invasive à haut risque métastatique, fonction du niveau d'invasion dermique et est un facteur pronostique majeur^[18]. Les capacités de métastase exceptionnelles du mélanome sont dues à la réactivation lors de la cancérisation d'un gène nommé slug qui permet la migration dans l'embryon des cellules issues de la crête neurale, dont font partie les mélanocytes^[14,18,19].

Autres éléments essentiels dans le compte rendu anatomopathologique sont les indices de Clark (qui quantifie l'invasion en profondeur) et de Breslow, qui

est un index micrométrique consistant à mesurer l'épaisseur du mélanome [20] et permet d'évaluer le pronostic de la survie globale à 5ans (Figure2) [21]. La survie à 5 ans pour des mélanomes de diagnostic précoce et avec un index de Breslow inférieur à 0.75 mm est voisine de 95%. Si cet index est supérieur à 4mm la survie à 5 ans est de l'ordre de 60% [19-21].

Enfin les autres critères indispensables qui doivent figurer dans le compte-rendu anapath permettant de classer le mélanome et définir le pronostic sont la nature mélanocytaire des cellules, la présence ou pas d'ulcération, l'état des marges d'exérèse si chirurgie, la présence de signes de régression et enfin l'index mitotique : nombre de mitoses/mm²[18,19]. Les critères facultatifs qui peuvent figurer sur le compte-rendu anatomopathologique sont les sous-types histologiques, un nævus préexistant, la présence d'embolies vasculaires, la notion de perméation et la présence d'un stroma réaction[18-21].

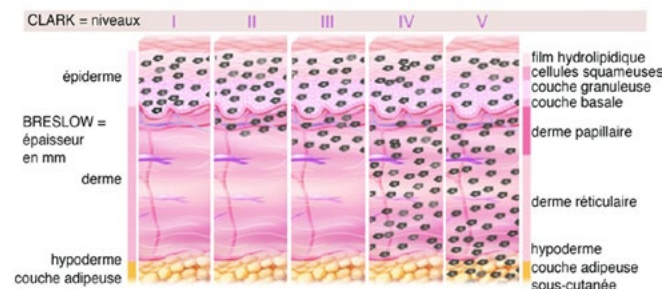


Figure 2 : Classification de Clark et indice de Breslow[21]

Bilan d'extension : Il est clinique, radiologique et biologique et dépend du stade de la maladie (Tableau 1)[22,23]. Le bilan d'extension initial est avant tout clinique. Après un interrogatoire recherchant des signes fonctionnels, il repose sur l'examen de l'ensemble du tégument à la recherche d'autres lésions pigmentaires suspectes, de métastases cutanées en transit, d'un vitiligo pouvant être paranéoplasique et un examen général approfondi (ganglionnaire, abdominal, pulmonaire, neurologique...)[23]. La réalisation d'un bilan initial ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale[24].

Stade	Type d'examen
IMAGERIE	
Stade IA	aucun examen d'imagerie si le patient est asymptomatique
Pour les autres stades	le bilan est demandé par le dermatologue en fonction du stade du mélanome, des points d'appel cliniques, des antécédents du patient, de l'épaisseur de la tumeur et de la possibilité d'un traitement adjuvant.

À partir du stade IB	Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage et de la région de la cicatrice
Option pour les stades IIC de mauvais pronostic Stades III et IV	TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou TEP-TDM au 18-FDG et IRM cérébrale (ou TDM en cas de contre-indication)
BIOLOGIE (bilan adapté au patient et à la nature du traitement envisagé)	
Présence de Métastases	Dosage LDH ((facteur pronostique)
Pas de marqueur tumoral utilisable en routine	

Tableau 1 : Bilan d'extension devant un Mélanome Malin

Classification TNM : En 2017, l'AJCC a publié la 8ème classification TNM pour la stadification du mélanome[25]. Ce système constitue un facteur pronostic de survie, la pierre angulaire de la classification des mélanomes et est résumé dans les Tableaux 2 à 5. Dans la catégorie N les nodules satellites sont des foyers tumoraux ou des nodules (macro ou microscopique) situés dans les 2 cm de la tumeur primitive. Les métastases en transit correspondent à des métastases cutanées et/ou sous-cutanées survenant à plus de 2 cm de la tumeur primitive et situées anatomiquement entre la tumeur primitive et l'aire de drainage ganglionnaire. A noter que les mélanomes des muqueuses ont une classification à part[26].

T	Épaisseur de la Tumeur	Paramètres Pronostiques
Tis	Mélanome Insitu pas de composante invasive	
Tx	Pas d'information : L'épaisseur de la tumeur ne peut pas être évaluée	
T1	<0.1mm	a: < 0.8 mm, pas d'ulcération b: < 0.8 mm, avec ulcération ou entre 0.8 et 1.0 mm avec ou sans ulcération
T2	>1.0 - 2.0 mm	a: Sans ulcération b: Avec ulcération
T3	>2.0 - 4.0 mm	a: Sans ulcération b: Avec ulcération
T4	>4.0 mm	a: Sans ulcération b: Avec ulcération

Tableau 2 : Classification de la Tumeur primitive du Mélanome (T)

N	Nombre de ganglions lymphatiques atteints (N+)
Nx	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	1 ganglion lymphatique atteint ou toute métastase en transit, satellite et/ou microsattelite
N1a	1N+ Atteinte microscopique infraclinique
N1b	1N+ Atteinte macroscopique clinique
N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
N2	Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou embolies lymphatiques avec métastases ganglionnaires
N2a	2-3N+ Atteinte microscopique infraclinique

N2b	2-3N+ Atteinte macroscopique clinique
N2c	1N+ avec présence de Nodule satellite ou métastase en transit
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
N3a	≥4N+ Atteinte microscopique Infraclinique
N3b	≥4N+Atteinte Macroscopique Clinique
N3c	≥2N+ avec Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus

Tableau 3 : Classification des ganglions régionaux du Mélanome (N)

M	Site anatomique de la Métastase	Taux de LDH
M0	Pas de métastases à distance	Non applicable
M1a	Métastases cutanées, du tissu sous-cutané ou ganglionnaires au-delà de l'aire de drainage	Non spécifié
M1a(0)	Idem	Normal
M1a(1)	Idem	Elevé
M1b	Métastases pulmonaires	Non spécifié
M1b(0)	Idem	Normal
M1b(1)	Idem	Elevé
M1c	Toute autre atteinte viscérale autre que le système nerveux central	Non spécifié
M1c(0)	Idem	Normal
M1c(1)	Idem	Elevé
M1d	Métastases au niveau du système nerveux central	Non spécifié
M1d(0)	Idem	Normal
M1d(1)	Idem	Elevé

Tableau 4 : Classification des métastases à distance du Mélanome (M)

La classification par stades du mélanome repose sur des critères pathologiques et cliniques et correspond précisément à la classification classique tumeur-ganglion (node)-métastase (TNM). La classification du mélanome se base sur des critères pathologiques et cliniques. On distingue les maladies locales (Stades I et II soit un mélanome primitif localisé), régionales (Stade III correspondant à la présence de métastases ganglionnaires régionales ou à distantes) et disséminée (Stade IV avec présence de maladie métastatique à distance)^[27]. Le stade est fortement corrélé à la survie. La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle, une technique de micro-définition du stade minimalement invasive, est une avancée majeure permettant un classement plus précis des cancers^[26,27].

Stades	pT	N
Stade 0	pTis	N0
Stade I	pT1	N0
Stade IA	pT1a	N0

	pT1b	N0
Stade IB	pT2a	N0
Stade IIA	pT2b	N0
	pT3a	N0
Stade IIB	pT3b	N0
	pT4a	N0
Stade IIC	pT4b	N0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b
Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3
	pT3b, T4a	N1, N2, N3
	pT4b	N1, N2
Stade IIID	pT4b	N3
Stade IV	Tout pT	Tout N

Tableau 5 : Stadification des Mélanomes Malins

Facteurs pronostic^[25,27]: La reconnaissance des facteurs pronostiques est essentielle pour évaluer le pronostic et guider le traitement des patients. Ces facteurs pronostiques sont directement corrélés à la survie, à savoir L'épaisseur tumorale (indice de Breslow), la présence d'ulcération tumorale, le type histologique, les marges d'exérèse, la présence et le nombre de métastases ganglionnaires et viscérales, la stadification TNM et les mutations génétiques (la mutation BRAF s'associe à une meilleure réponse aux inhibiteurs BRAF et MEK, les mutations NRAS ont un pronostic défavorable). Par ailleurs d'autres facteurs sont le jeune âge et le sexe féminin sont corrélés à un meilleur pronostic car répondent mieux aux traitements.

Traitements: La prise en charge du mélanome malin a connu des avancées majeures avec l'introduction de l'immunothérapie et des thérapies ciblées.

Pour les stades localisés, l'excision locale avec des marges de sécurité est la pierre angulaire du traitement, la taille des marges dépend de l'épaisseur de la tumeur^[28]:

- Mélanome <1mm : marges de 1cm
- Mélanome 1-2mm : marges de 1 à 2 cm
- Mélanome >2mm : marges de 2cm

Dans le cas du mélanome invasif, même si le curage ganglionnaire n'est pas indiqué si les adénopathies ne sont pas palpables cliniquement, la technique

du ganglion sentinelle (GS) permet une meilleure détection de l'infiltration ganglionnaire et trouve son indication dans ce cas-là^[29]. La technique du GS est recommandée pour tous les patients présentant des tumeurs à partir du T2a et cliniquement ganglion non palpable (> 1,0 mm d'épaisseur de Breslow)^[29]. Le curage ganglionnaire est le standard si les

adénopathies sont palpables cliniquement^[28-30].

Pour les Mélanomes Malins localement avancées ou avec atteintes ganglionnaires, les traitements médicaux adjuvants et en particulier l'immunothérapie, ont bouleversé le pronostique et les taux de survie des patients (figure 3)

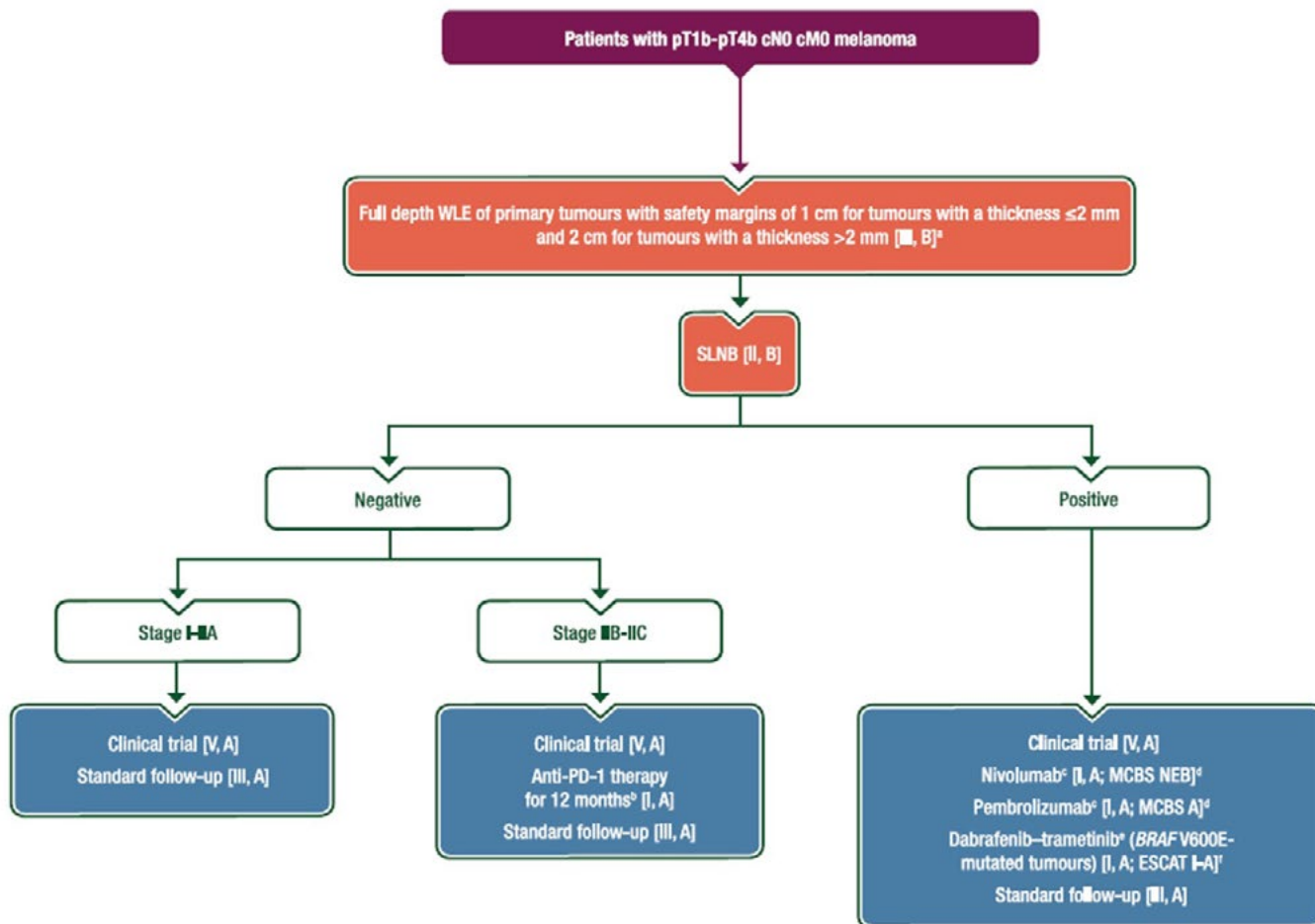


Figure 3 : Algorithme proposé par l'ESMO pour la prise en charge des patients atteints d'un mélanome pT1b-pT4b cN0 cM0^[29]

Enfin, pour les stades localement avancés non opérables ou métastatiques, l'apport de l'immunothérapie et les thérapies ciblées seules ou combinées a changé le paysage du traitement du mélanome, offrant de meilleures chances de survie globale et de survie sans progression de la maladie^[39,40]. En Algérie en 1ère ligne thérapeutique le standard est l'Immunothérapie par pembrolizumab ou nivolumab ou les inhibiteurs de BRAF si mutation activatrice du BRAF : Vemurafenib^[41].

Bien que moins utilisée aujourd'hui en raison de l'efficacité des immunothérapies, la chimiothérapie peut être envisagée dans les cas résistants ou réfractaires aux autres traitements.

Pronostic des Mélanomes : Le pourcentage de

survie à 5 ans des lésions très superficielles est très élevé. Ainsi, la guérison dépend de la précocité du diagnostic et du traitement. Les taux de survie à 5 ans vont de 99,6% pour les mélanomes localisés à 73,9% en cas de propagation régionale et 35,1% en cas de métastases à distance^[42]. Dans le cas de tumeurs d'origine cutanée (hors mélanomes du système nerveux central et sous-unguéraux) qui n'ont pas métastasé, le taux de survie varie en fonction de l'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic. Les mélanomes des muqueuses (en particulier les mélanomes anorectaux) sont de mauvais pronostic, bien qu'ils soient souvent en apparence limités au moment de leur découverte^[4].

CONCLUSION :

Le mélanome malin reste l'un des cancers les plus agressifs surtout si le diagnostic se fait à un stade avancé. Cependant, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et des traitements innovants notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie, le pronostic des patients est considérablement amélioré.

Références

- [1] Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012 Apr;22(2):114-22.
- [2] American Cancer Society: Key Statistics for Melanoma Skin Cancer. Atlanta, American Cancer Society, 2023.
- [3] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb; 74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024 Mar-Apr;74(2):203.
- [4] Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res.* 2016;167:295-320.
- [5] GLOBOCAN 2022
- [6] Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):33-47.
- [7] National Cancer Institute. Skin Cancer Screening (PDQ®)–Health Professional Version. 2023. Accessed at <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-screening-pdq> on September 20, 2023.
- [8] Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. Chapter 66: Melanoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.
- [9] National Cancer Institute. Melanoma Treatment (PDQ)–Health Professional Version. 2023. Accessed at <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq> on September 19, 2023.
- [10] Swetter S, Geller AC. Melanoma: Clinical features and diagnosis. *UpToDate.* 2023. Accessed at <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis> on September 19, 2023.
- [11] Watts C.G; Dieng M., Morton R.L. and al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):33-47.
- [12] Agaimy A, Stoehr R, Hornung A, Popp J, Erdmann M, Heinzerling L, Hartmann A. Dedifferentiated and Undifferentiated Melanomas: Report of 35 New Cases With Literature Review and Proposal of Diagnostic Criteria. *Am J Surg Pathol.* 2021 Feb 1;45(2):240-254.
- [13] WHO Classification of Skin Tumours (WHO Classification of Tumours) 4th Edition – 2019
- [14] Valdebran M, Elbendary A, Chaitanya Arudra SK, Torres KM, Elattar I, Elston DM. Nuclear and cytoplasmic features in the diagnosis of banal nevi, Spitz nevi, and melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):1032-1037.e8.
- [15] Busam KJ, Kucukgol D, Sato E, et al. Immunohistochemical analysis of novel monoclonal antibody PNL2 and comparison with other melanocyte differentiation markers. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:400–406.
- [16] Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018 Nov;42(11):1456-1465.
- [17] Aung PP, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Lai JP, Wang ZF, Miettinen M. KBA62 and PNL2: 2 new melanoma markers-immunohistochemical analysis of 1563 tumors including metastatic, desmoplastic, and mucosal melanomas and their mimics. *Am J Surg Pathol.* 2012 Feb;36(2):265-72.
- [18] Williams MD. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Mucosal Melanomas. *Head Neck Pathol.* 2017 Mar;11(1):110-117.
- [19] Filosa A, Filosa G. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathology (Basel).* 2018 Mar 13;5(1):41-43.
- [20] Alessandra F, Giorgio F. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathology* 2018;5:41–43.
- [21] Mélanie J. Domingues, Florian Rambow, Bastien Job, et al. β -Catenin Inhibitor ICAT Modulates the Invasive Motility of Melanoma Cells. *Cancer Res* (2014) 74 (7): 1983–1995.
- [22] Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, Hindie E, Jouary T, Lassau N, Mirabel X, Piperno Neumann S, De Raucourt S, Vanwijck R. Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Oct;143(10):629-652.
- [23] Keilholz U. et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 11 (2020), 1435 – 1448
- [24] Claus G. et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European Journal of Cancer*, Volume 170, 236 – 255.
- [25] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA A Cancer J Clin* 2017;67:472e92.
- [26] Jeong YJ, Thompson JF, Ch'ng S. Epidemiology, staging and management of mucosal melanoma of the head and neck: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2023 Jun;12(3):28.
- [27] Keung EZ, Gershenwald JE: The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 18(8):775-784, 2018.
- [28] Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, et al: Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol* 34(4):320–322, 2013.
- [29] Amaral T., M. Ottaviano M., Arance A. and al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 36, Issue 1 (2025), 10 – 30.
- [30] Bigby M, Zagarella S, Sladden M, Popescu CM. Time to reconsider the role of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):1168-1171.
- [31] Garbe C, Keim U, Amaral T, et al. Prognosis of patients with primary melanoma stage I and II according to American Joint Committee on Cancer version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 2022;40(32):3741-3749.
- [32] Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy of nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D or stage IV melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol.* 2023;41(3):517-527.
- [33] Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-1855.
- [34] Grossmann KF, Othus M, Patel SP, et al. Adjuvant pembrolizumab versus IFNa2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma. *Cancer Discov.* 2022;12(3):644-653.
- [35] Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1117-1129.
- [36] Patel S, Othus M, Prieto V, et al. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl 7):S1408.
- [37] Patel S, Othus M, Wright P, et al. LBA48 – Pathologic response and exploratory analyses of neoadjuvant-adjuvant versus adjuvant pembrolizumab (PEM) for resectable stage IIIB-IV melanoma from SWOG S1801. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl 2):S1288.
- [38] Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391(18):1696-1708.
- [39] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34.
- [40] Long GV, Hodi FS, Lipson EJ, et al. Overall survival and response with nivolumab and relatlimab in advanced melanoma. *NEJM Evid.* 2023;2(4):EVIDoa2200239.
- [41] Les guides thérapeutiques algériens. 2024
- [42] National Cancer Institut. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

LAMIDAZ[®]

Terbinafine



ANTIFONGIQUE SYSTÉMIQUE indiqué dans
les mycoses de la peau et des ongles.



Rapidité...
... et Efficacité





Réponse complète spectaculaire sous Pembrolizumab d'un mélanome malin de la gencive mandibulaire : A propos d'un cas

Pr LARBAOUI Blaha

Sarah TABOURI, Sarra ZEROUAL, Blaha LARBAOUI

Service d'Oncologie Médicale Adulte – EHS Emir Abdelkader – Oran – Algérie.

Résumé :

Les mélanomes malins de la cavité orale sont des tumeurs extrêmement rares. La muqueuse mandibulaire est le site le plus fréquent de Mélanomes de la cavité orale, bien qu'ils soient facile à détecter en raison de leur pigmentation et de leurs formes et contours irréguliers, le diagnostic est souvent tardif et ne se fait qu'en cas d'ulcération ou d'hémorragie de l'épithélium sus-jacent. Cette détection tardive est cause du mauvais pronostic. Le mélanome des muqueuses (MM) en général et gingival en particulier représente un défi clinique important en raison de sa nature agressive et de ses options de traitement limitées. L'immunothérapie est une stratégie prometteuse pour ces mélanomes, avec un accent particulier sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire tels que les inhibiteurs de PD-1. Nous allons rapporter le cas d'une patiente âgée de 70 ans qui a présenté un mélanome gingival, et discuter à travers ce cas les pièges diagnostic et les options thérapeutiques de cette pathologie rare.

Mots-clés : Mélanome Malin, Mélanome Muqueux, Gencive, Traitement, Immunothérapie

Abstract:

Malignant melanomas of the oral cavity are extremely rare tumors. The mandibular mucosa is the most frequent site for melanomas of the oral cavity, although they are easy to detect due to their pigmentation and irregular shapes and contours, diagnosis is often delayed and only occurs in cases of ulceration or hemorrhage of the overlying epithelium. This late detection is the cause of poor prognosis. Mucosal melanoma (MM) in general, and gingival melanoma in particular, represents a significant clinical challenge due to its aggressive nature and limited treatment options. Immunotherapy is a promising strategy for these melanomas, with a particular focus on immune checkpoint inhibitors such as PD-1 inhibitors. We will report the case of a 70-year-old female patient who presented with gingival melanoma, and discuss through this case the diagnostic pitfalls and therapeutic options of this rare pathology.

Key Words : Malignant melanoma, Gingival melanoma, Treatment, Immunotherapy

INTRODUCTION :

Le mélanome malin de la cavité orale est une tumeur extrêmement rare représentant moins de 1% de l'ensemble des Mélanomes [1]. La muqueuse mandibulaire est le site le plus fréquent de Mélanomes de la cavité orale [2]. Cliniquement, ils sont très faciles à diagnostiquer en raison de leur pigmentation et de leurs formes et contours irréguliers. Ils

sont le plus souvent asymptomatiques et ne sont détectés qu'en cas d'ulcération ou d'hémorragie de l'épithélium sus-jacent. La détection tardive peut être la cause du mauvais pronostic avec un taux de survie à cinq ans de 15 à 38 % [3]. Le mélanome des muqueuses (MM) représente un défi clinique important en raison de sa nature agressive et de ses options de traitement limitées. Ces dernières années, l'immunothérapie s'est imposée comme

une stratégie prometteuse pour le MM, avec un accent particulier sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire tels que les inhibiteurs de PD-1 et de CTLA-4 [4].

Nous allons rapporter le cas d'une patiente âgée de 70ans qui a présenté une réponse rapide et complète sous Pembrolizumab.

OBSERVATION :

Femme âgée de 70 ans, hypertendue sous traitements, sans notion de prise de tabac ou d'alcool, et pas de cas de cancers dans la famille, consulte pour une tuméfaction noirâtre de la gencive mandibulaire évoluant depuis 02 mois. L'examen intra buccal met en évidence une tumeur bourgeonnante noirâtre de 05 cm de diamètre sur 03 cm de largeur, pédiculée, de la région symphysaire à point de départ gingivo-mandibulaire, saignante au contact, obstruant la lumière de la cavité buccale et envahissant le vestibule en avant et le plancher antérieur en arrière. La mobilité de la langue était conservée ainsi que l'ouverture buccale. L'examen clinique n'a pas ailleurs pas retrouvé d'adénopathies cervicales.

Un scanner facial a été fait et a retrouvé une formation tissulaire hétérogène des parties molles péri-mandibulaires et gingivales, maligne, infiltrante, aux limites imprécises, de 40 par 42 par 24mm, de topographie médiane latéralisée à droite en projection de la région symphysaire, avec érosion et lyse mandibulaire à ce niveau ; venant au contact des muscles du plancher buccal sans plan de clivage. Une biopsie faite avec étude histologique conclue à carcinome épidermoïde mature kératinisant de la gencive. Une exérèse chirurgicale est réalisée à type de pelvi-mandibulectomie segmentaire interruptrice intéressant la région symphysaire, puis mise en place d'une maxi plaque. Pas de curage ganglionnaire et gastrostomie d'alimentation a également été mise en place. L'examen anapath objective à la macroscopie une tumeur polylobées, de couleur noirâtre, hémorragique, de 52 par 35mm (Figure1). L'étude histologique a conclu à une tumeur mixte associant un mélanome et un carcinome verruqueux, avec présence de nécrose tumorale, épaisseur selon Breslow de 07mm, Niveau de Clark et Mihm IV (invasion du derme réticulaire), la limite profonde était située à 2 mm de la prolifération ; classé pT4b.



Figure 1 : Aspect Macroscopique de la pièce d'exérèse chirurgicale (Crédit photo Dr Hadjer Guendouz)

Malgré de marges d'exérèse saines, la patiente fait une énorme récurrence deux semaines après la chirurgie (Figure2). La patiente fut reprise et une exérèse large de la tumeur a été faite, cette fois-ci avec des limites d'exérèse infiltrées.



Figure2 : Aspect Clinique de la première récurrence locale (Crédit photo : Dr Sarra Zeroual)

Deux semaines après le geste chirurgical, la patiente a présenté une flambée (Figure 3A). Une IRM faciale réalisée à ce moment objective la présence d'une volumineuse tumeur gingivo-mandibulaire, polylobée, réhaussée après injection de Gado, mesurant 72mm d'axe antéro-postérieur, sur 61mm de hauteur et 73mm de diamètre transversal. On note également la présence d'adénopathies cervicales dont la plus volumineuse siège au secteur IIb et mesure 40X32mm.

Le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et nous avons décidé de mettre la patiente sous check points inhibiteurs : Pembrolizumab à la dose de 200mg chaque 21 jours.

Au contrôle de la patiente à J8 après le première cure on note déjà une réponse clinique partielle (Figure 3B). Après 21 jours de la première cure la patiente a présenté une réponse clinique complète (Figure 3C). Une imagerie de contrôle faite après 03 cures confirme la réponse tumorale complète. La patiente n'a par ailleurs présenté aucun effet secondaire à l'immunothérapie.



Figure 3 : Evolution clinique du Mélanome Gingivale après une cure de Pembrolizumab de gauche à droite :
A : J0 - B : J8 - C : J21. (Crédit Photo Dr Sarra Zeroual)

DISCUSSION :

Le mélanome malin de la cavité orale est une tumeur extrêmement rare représentant moins de 1% de l'ensemble des Mélanomes [1]. Ils siègent préférentiellement au niveau du palais, du voile et de la gencive supérieure, la localisation mandibulaire est la plus rare, ce qui rend le cas que nous décrivons intéressant, d'autant que c'est le premier décrit dans la littérature en Algérie [2]. Il existe une prédominance masculine, et l'âge médian de diagnostic est de 55 à 66 ans [1,2]. Dans notre cas c'est une femme âgée de 70ans, ce qui ne correspond pas aux cas décrits dans la littérature. Les mélanomes muqueux en général et gingivaux en particulier, qui sont biologiquement distincts des mélanomes cutanés, sont causés par des facteurs inconnus. Ils apparaissent souvent à partir de lésions pigmentées bénignes préexistantes. Contrairement aux mélanomes cutanées, la carcinogénèse et l'étiologie du mélanome muqueux gingivaux sont toujours inconnues. Plusieurs facteurs de risque ont été proposés, notamment le papillomavirus humain, l'irritation chronique due aux prothèses dentaires, le tabagisme et la mastication. Cependant, aucune preuve n'a été apportée pour étayer ces facteurs de risque [3,5].

Le mélanome malin buccal est généralement indolore. Un tiers des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic et les épisodes d'hémorragie semblent être la principale circonstance de découverte [6]. Les mélanomes de la bouche présentent une présentation clinique morphologiques et macroscopiques très variées [7], ce qui peut rendre le diagnostic clinique très difficile. Le diagnostic est suspecté devant une lésion nodulaire pigmentée non homogène, varie du brun foncé au noir bleuté, bien qu'il puisse être amélanotique. Dans 30 % des cas, une pigmentation muqueuse précède l'apparition de la tumeur de plusieurs mois voire de plusieurs années. La surface de la lésion peut être lisse ou ulcérée, présentant parfois un saignement de contact. l'examen clinique doit éliminer une métastase end buccale d'un mélanome cutané [8-11].

Le système de score «ABCD» est utilisé pour différencier le mélanome malin des lésions pigmentées bénignes. Ces caractéristiques sont les suivantes : A, Asymétrie ; B, Irrégularité des bords, incluant souvent une encoche ou une indentation irrégulière ; C, Variations de couleur telles que le

rouge, le blanc et le bleu ; et D, Diamètre supérieur à 0,6 mm [11]. On retrouve des adénopathies cervicales dans 25% des cas [8].

Le diagnostic différentiel comprend la macule mélanique buccale, la pigmentation post-inflammatoire, la mélanose médicamenteuse, les nævi bleus, la maladie d'Addison, le tatouage à l'amalgame, la mélanose associée au tabagisme, la mélanose induite par les médicaments (antipaludiques et minocycline), la pigmentation post-inflammatoire, le syndrome de Peutz-Jeghers, le sarcome de Kaposi et de nombreuses autres affections présentant des caractéristiques macroscopiques similaires [9,10,12].

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et doit se faire idéalement sur biopsie exérèse, il s'agit d'une prolifération tumorale maligne des mélanocytes des muqueuses. Sous-type rare de mélanome qui provient des mélanocytes situés dans les membranes muqueuses non exposées au soleil. Les mélanomes des muqueuses partagent de nombreuses caractéristiques histologiques avec les mélanomes cutanés dont trois critères spécifiques: l'aspect des cellules tumorales (4 types possibles: pseudo-épithélial, fusiforme, indifférencié ou mixte), l'existence d'une activité jonctionnelle et la présence de mélanine dans les cellules tumorales [13]. Sur le plan histologique, le mélanome des muqueuses se caractérise par une prolifération de mélanocytes au sein de l'épithélium muqueux. Cette prolifération se manifeste par la présence de cellules isolées et de nids, prenant naissance dans la couche basale. L'ulcération de la surface muqueuse est une observation fréquente. Une atteinte pagétoïde de l'épithélium de surface peut également être présente [14,15]. Il est important de noter que le mélanome des muqueuses peut présenter un large éventail de morphologies histologiques, incluant des variantes fusiformes, pléomorphes, rhabdoïdes, plasmacytoïdes et indifférenciées. La présence de nucléoles proéminents et de figures mitotiques est couramment observée [14]. Le compte-rendu anapath doit contenir des informations indispensables pour classer la tumeur et prendre une décision thérapeutique, que nous avons résumé dans le Tableau 1, et des informations optionnelles que nous avons résumé dans le Tableau 2.

Le défi diagnostique majeur réside dans le fait qu'environ 50 % des mélanomes des muqueuses sont amélanotiques ou présentent une pigmentation

minimale. Cette caractéristique peut entraîner un chevauchement des caractéristiques morphologiques avec d'autres tumeurs sinonasales à petites cellules ou indifférenciées, rendant le diagnostic différentiel particulièrement complexe, l'immunohistochimie est alors indispensable pour poser le diagnostic de certitude, à savoir SOX10, S100, MelanA et HMB45 [15,16].

Notre patiente avait une spécificité, à savoir une tumeur mixte épithéliale et mélanique, la première biopsie avait d'ailleurs conclu à un carcinome épidermoïde, car n'avait intéressait que la composante épithéliale, cependant, devant l'aspect clinique spécifique d'un mélanome malin, un complément d'immunohistochimie aurait pu redresser le diagnostic.

<i>Nature mélanocytaire</i>
<i>Épaisseur en mm : Breslow</i>
<i>Ulcération</i>
<i>Invasion lymphovasculaire</i>
<i>Invasion périnerveuse</i>
<i>État des marges d'exérèse</i>
<i>Signes de régression</i>
<i>Index mitotique (Nombre de mitoses/mm)</i>

Tableau 1 : Caractéristiques histopathologiques obligatoires à inclure dans le rapport d'anatomopathologie [16]

<i>Sous type histologique</i>
<i>Nature des cellules</i>
<i>Niveau de Clark</i>
<i>Lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL's)</i>
<i>Phase de croissance tumorale</i>
<i>Naevus associé</i>
<i>pT selon l'AJCC, 8ème édition</i>

Tableau 2 : Éléments histopathologiques optionnels du rapport d'anatomopathologie [16]

Avant 2010, il n'existait pas de système de stadification dédié et adapté aux mélanomes muqueux de la tête et du cou, comprenant les mélanomes buccaux. La 7e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a introduit une classification qui reconnaissait l'agressivité de cet entité, toutes les tumeurs primitives étant classées uniquement comme T3 ou T4 [17,18], il est à noter que ce système de stadification TNM est le seul de l'AJCC7 à ne pas définir les catégories T1 et T2, qui ont été omises pour refléter le mauvais pronostic global du mélanome muqueux de la tête et du cou, même pour les lésions petites et superficielles. (Tableau 3) [17-19].

Stade TNM	Description
T3	Tumeur limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse
T4	Atteinte des tissus mous profonds, du cartilage, de l'os ou de la peau sus-jacente
T4a	Atteinte de la base du crâne, du cerveau ou de la dure-mère, des nerfs crâniens (IX à XII), de l'espace prévertébral, de l'artère carotide, du médiastin et de l'espace masticateur.
T4b	
NX	Ne peut être évalué
N0	Absence de métastases ganglionnaires
N1	Métastases ganglionnaires régionaux
M0	Pas de Métastases à distance
M1	Présence de Métastases à distance

Tableau 3 : Staging TNM des Mélanomes Muqueux 7^{ème} édition de l'AJCC [19]

Bien que plusieurs études aient plaidé en faveur de son utilité pronostique, un ensemble croissant de preuves indique désormais que la stadification AJCC7 ne parvient pas à fournir une stratification des risques suffisante dans l'évaluation du mélanome muqueux de la tête et du cou, et par conséquent de la bouche [19]. La 8^{ème} édition a pour cela omis le regroupement pronostic par stade pour ces entités [17-19].

Contrairement au mélanome cutané, les facteurs pronostiques traditionnels tels que l'épaisseur de Breslow et l'ulcération ne sont pas applicables au mélanome muqueux. L'identification de facteurs pronostiques spécifiques au MM est cruciale pour une prise en charge clinique optimale ; des études supplémentaires sont nécessaires pour identifier les facteurs pronostiques des tumeurs d'origine muqueuse. Des facteurs histologiques, anatomiques et cliniques ont été étudiés dans le MM (mélanome muqueux) pour prédire l'issue (âge, mitoses, type cellulaire, ulcération), cependant, les études restent limitées dans cette maladie rare, empêchant la validation pour une utilité clinique [20,21]. La maladie métastatique reste le facteur pronostic le plus important qui impact la survie des patients, avec une survie médiane de 24 mois [20,21].

En raison de la rareté de ces tumeurs les recommandations de traitement ne sont souvent pas basées sur des preuves exhaustives, mais plutôt sur de petites séries de cas rétrospectives avec un potentiel de biais considérable. Néanmoins, la résection tumorale complète avec des marges saines reste la pierre angulaire du traitement pour les patients atteints des mélanomes muqueux de la tête et du cou résecable, les recommandations aux États-Unis [National Comprehensive Cancer

Network (NCCN)] et en Australie (Cancer Council Australia) recommandant actuellement une chirurgie initiale pour les MMHN résecables de stade AJCC T3 et T4a [19,23]. Les marges d'exérèses ont un impact direct sur la survie globale avec un risque de décès multiplié par 21 associé à des marges positives [24], ainsi qu'une augmentation significativement accru de survenue de métastases à distance et une diminution de la survie globale (OS) associés à l'échec de l'obtention d'un contrôle local [25].

Une radiothérapie complémentaire à un geste chirurgical carcinologique, ou avancé ou récidivant après résection chirurgicale avec des marges proches ou envahies, ou chez les patients atteints d'une maladie ganglionnaire réséquée à haut risque [26,27]. Le NCCN définit actuellement la maladie ganglionnaire à haut risque comme un mélanome muqueux impliquant deux ganglions lymphatiques ou plus avec des caractéristiques défavorables; tout ganglion lymphatique \geq 3 cm de taille; une extension des tissus mous extra-ganglionnaires; ou une récurrence dans un territoire ganglionnaire après une chirurgie antérieure [23].

Le traitement systémique est réservé aux mélanomes muqueux non résecables ou métastatiques. Bien que des essais cliniques de phase III ne soient pas faciles à mettre en place en raison de la rareté des mélanomes muqueux, des données concernant l'efficacité de l'immunothérapie ont été rapporté dans plusieurs études et publications [28-34]. Actuellement, trois immunothérapies sont approuvées dans le traitement du mélanome muqueux non résecable ou métastatique : l'ipilimumab (inhibiteur de CTLA-4), le Nivolumab et le Pembrolizumab (inhibiteurs de PD1). L'efficacité supérieure de la thérapie combinée par inhibiteurs de checkpoints pour le mélanome muqueux a été confirmée dans des essais cliniques ultérieurs et dans une récente revue systématique (n=1 262)[34-35].

Notre patiente a présenté une réponse rapide et complète sous Pembrolizumab, et est toujours en réponse complète après 06 mois de traitement.

CONCLUSION :

Le mélanome des muqueuses est l'un des sous-types de mélanome les plus agressifs et présente un pronostic significativement plus défavorable que le mélanome cutané, avec une survie globale à 5 ans inférieure à 25 % ; la classification TNM ne reflète pas le pronostic de survie des patients, et des études ont nécessaires pour identifier des facteurs de risques propres aux mélanomes muqueux. La chirurgie est la pierre angulaire du traitement curatif, et les traitements par immunothérapie ont bouleversé le pronostic des formes non opérables et métastatiques.

Références

- [1] Hicks MJ, Flaitz CM (2000) Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 36:152-169.
- [2] M. Umeda, K. Shimada, Primary malignant melanoma of the oral cavity - its histological classification and treatment, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 32 (1994) 39-47.
- [3] T.L. Green, D. Greenspan, L.S. Hansen, Oral melanoma report of a case, *J. Am. Dent. Assoc.* 113 (1986) 627-629.
- [4] Shan Z and Liu F. Advances in immunotherapy for mucosal melanoma: harnessing immune checkpoint inhibitors for improved treatment outcomes. *Front. Immunol.* 2024 : 15:1441410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441410.
- [5] Shen Z.Y, W. W., Bao Z.X., Zhou Z.T., Wang L.Z., Oral melanotic macule and primary oral malignant melanoma: epidemiology, location involved, and clinical implications, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 112 (2011) e21-25.
- [6] Lopez-Graniel C.M., Ochoa-Carrillo F.J., Meneses-Garcia A. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment experience in a Mexican population, *Oral Oncol.* 35 (1999) 425-430.
- [7] A.P. Chaudhry, A. Hampel, R.J. Gorlin, Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases, *Cancer* 11 (1958) 923-928.
- [8] Ben Kridis W., Feki J. and al. Primary Gingival Melanoma: An Important Entity *Journal of Maxillofacial Oral Surgery.* (2016) 15(Suppl 2):S287-S290.
- [9] Duflot S, Monestier S, Zanaret M. Mélanomes malins cervicofaciaux. *Encyc Med Chir, Paris* : 20-950-E-10, 2008.
- [10] Wong CW, Fan YS, Chan TL et al (2005) Cancer genome project: BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol* 58:640-644.
- [11] Hashemi M.S, Malignant melanoma of the oral cavity: a review of literature, *Indian J. Dent. Res.* 19 (2008) 47-51.
- [12] Symvoulakis EK, Kyrmizakis DE, Drivas EI, Koutsopoulos AV, Malandrakis SG, Skoulakis CE (2006) Oral mucosal melanoma: a malignant trap. *Head Face Med* 2:7-12.
- [13] Haitami S, Ben Yahya I, Kinani L., Latefa Badr L. Mélanomes de la cavité buccale : présentation de 3 cas. *Med Buccale Chir Buccale* 2011;17:271-277.
- [14] Williams MD. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Mucosal Melanomas. *Head Neck Pathol.* 2017 Mar;11(1):110-117.
- [15] Filosa A, Filosa G. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathology (Basel).* 2018 Mar 13;5(1):41-43.
- [16] Alessandra F, Giorgio F. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathology* 2018;5:41-43.
- [17] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
- [18] *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. 2017.
- [19] Jeong YJ, Thompson JF, Ch'ng S. Epidemiology, staging and management of mucosal melanoma of the head and neck: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2023 Jun;12(3):28.
- [20] Chan RC, Chan JY, Wei WI. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *Laryngoscope.* 2012;122(12):2749-53.
- [21] Song H, Wu Y, Ren G, Guo W, Wang L. Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *Histopathology.* 2015;67(4):548-56.
- [22] Pittaka M, Kardamakis D, Spyropoulou D. Comparison of International Guidelines on Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of the Role of Radiation Therapy. *In Vivo* 2016;30:165-70.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers, Version 2.2025.*
- [24] Penel N, Mallet Y, Mirabel X, et al. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope* 2006;116:993-5.
- [25] Hanna S, Lo SN, Saw RP. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021;47:1558-74.
- [26] Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta analysis. *Head Neck* 2021;43:323-33.
- [27] Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:1054-60.
- [28] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020-30.
- [29] Urba WJ, Martin-Algarra S, Callahan M, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab monotherapy in patients with advanced melanoma. *Cancer Res* 2015;75:2855.
- [30] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
- [31] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84.
- [32] Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38:10019.
- [33] Li J, Kan H, Zhao L, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastatic mucosal melanoma: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920922028.
- [34] Hodi FS, Chapman PB, Sznol M, et al. Safety and efficacy of combination nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a North American expanded access program (CheckMate 218). *Melanoma Res* 2021;31:67-75.
- [35] Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, et al. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open label, single-arm, multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2018;105:114-26.



CANCER DU SEIN ET IMMUNOTHÉRAPIE (INDICATIONS ET INNOVATIONS)

Pr ADDA BOUNEDJAR

Chef de Service Oncologie Médicale , Centre anticancer CAC BLIDA.

Dr Amina Ghreibi

Maitre assistante en oncologie médicale EHSLCC BLIDA

INTRODUCTION:

Le cancer du sein féminin, selon les données du Globocan 2022, est la deuxième cause d'incidence mondiale du cancer en 2022, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas, soit 11,6 % de tous les cas de cancer. C'est la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 666 000 décès (6,9 % de tous les décès par cancer). Chez les femmes, c'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et il est la principale cause de décès par cancer dans le monde et dans 157 pays pour l'incidence et dans 112 pays pour la mortalité. En Afrique du nord son incidence est de 53.2% avec une mortalité de 19% ^[1]

En Algérie, le cancer du sein est le premier cancer féminin posant ainsi un problème de santé publique avec une incidence brute à Alger de 93,1/100 000 habitants en 2021 ^[2]

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est défini par l'absence du récepteur des œstrogènes et du récepteur de la progestérone et l'absence de surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) se caractérisant par une grande hétérogénéité histologique et moléculaire ^[3]

Le cancer du sein triple négatif représente 10 à 15 % de tous les cancers du sein, il est plus fréquent chez les patientes plus jeunes, chez les porteuses de mutations BRCA1 et dans certains groupes ethniques (femmes afro-américaines et hispaniques) ^[4]

Comparé à d'autres sous-types, le cancer du sein triple négatif a une histoire naturelle plus agressive une tendance à avoir un grade plus élevé et une atteinte ganglionnaire fréquente avec des taux

de récurrence et de mortalité plus élevés et plus précoces et une survie globale plus courte ^[5]

Pendant plusieurs décennies le traitement du cancer du sein triple négatif a été basé sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ; par conséquent la chimiothérapie conventionnelle a été l'épine dorsale du traitement médical du cancer du sein triple négatif pendant longtemps vu que ce type de cancer ne bénéficie ni de radiothérapie ni de thérapie ciblée et la plupart des progrès étant réalisés grâce à l'optimisation du choix des médicaments de chimiothérapie, du séquençage, du dosage et des schémas basés sur une administration séquentielle d'anthracycline plus cyclophosphamide suivie ou précédée d'un taxane avec sel de platine en phase localisée ou métastatique mais toujours avec des résultats transitoires l'absence de cibles thérapeutiques a longtemps limité les options. ^[6]

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) demeure un sujet important de recherche intense pour les chercheurs de base et les cliniciens pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il existe un regroupement de cas de TNBC chez les femmes en préménopause et chez les femmes d'origine africaine. Deuxièmement, malgré une bonne réponse initiale à la chimiothérapie, le pronostic du TNBC reste mauvais par rapport aux autres cancers. Troisièmement, il existe un chevauchement significatif des cancers du sein associés au BRCA avec le phénotype TNBC ; enfin et surtout, C'est un groupe hétérogène de maladies dont la biologie est mal comprise, pour cette raison, il n'existe pas de traitement ciblé spécifique efficace contre le TNBC. Des progrès significatifs ont été réalisés dans la caractérisation

des caractéristiques moléculaires du TNBC et dans les études précliniques et cliniques de nouvelles options thérapeutiques pour le TNBC

RATIONALITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF :

Ces dernières années l'immunothérapie a transformé le paysage thérapeutique et le pronostic des tumeurs malignes agressives. Le mécanisme interne du système immunitaire de l'hôte a été exploité pour lutter contre les cellules cancéreuses et a obtenu des résultats remarquables. Le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) sont actuellement parmi les cibles les plus prometteuses à bloquer pour attaquer les cellules malignes par un processus à médiation immunitaire^[12] ; et il est exprimé chez environ 30 à 40% des patientes avec cancer du sein triple négatif ainsi le TNBC a des cibles thérapeutiques potentielles telles que les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) (agents anti-PD-1/PD-L1) dans le scénario métastatique et au stade précoce.

Le TNBC est considérée comme <immuno-enrichi> caractérisé par un nombre plus élevé de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) et des niveaux de ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) plus élevé que les autres sous types de cancers du sein, ce qui rend l'immunothérapie prometteuse pour le traitement du TNBC^[13] Il a été aussi constaté que les patientes atteintes de TNBC « riches en TIL » avaient une meilleure survie après une chimiothérapie adjuvante, des taux plus élevés de pCR après chimiothérapie néoadjuvante, et une meilleure survie même en l'absence de traitement systémique. En tant que tels, les TILs et d'autres caractéristiques de l'activation immunitaire sont des biomarqueurs prometteurs pour l'optimisation du traitement systémique du TNBC^[14] rajouté à cela il se caractérise par une forte charge mutationnelle (TMB) plus élevée que les autres sous types moléculaires. Tous ces éléments biologiques justifient l'exploration des inhibiteurs de points de contrôle principalement les anti PD1 (pembrolizumab et nivolumab) et les anti PDL1 (atezolizumab et durvalumab)

EN PHASE PRÉCOCE

l'essai phare, KEYNOTE-522 a évalué l'ajout de pembrolizumab à une chimiothérapie composée de carboplatine plus paclitaxel suivi d'une anthracycline et de cyclophosphamide, 1174 patients atteints d'un TNBC nouvellement diagnostiqués stade localisé ou localement avancé ont été randomisés pour recevoir du pembrolizumab plus chimiothérapie ou un placebo plus chimiothérapie puis opérées suivies de pembrolizumab en adjuvant ; l'objectif principal était le taux de pCR qui a augmenté à 63 % contre 56 % et la survie sans événements à trois ans qui est passée de 76.8% à 84.5; sachant que les patients de l'étude KEYNOTE-522 en ont bénéficié quel que soit le statut PD-L1. En tant que telle, l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans le TNBC à un stade précoce offre une valeur pronostique (probabilité plus élevée d'obtenir une pCR quel que soit le traitement) mais ne peut pas être utilisée pour certaines patientes plus susceptibles de bénéficier de l'immunothérapie.^[15] depuis l'administration néoadjuvante de l'inhibiteur de PD-1 pembrolizumab plus chimiothérapie suivie d'un pembrolizumab adjuvant a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration américaine en juillet 2021 pour le traitement du TNBC à haut risque et à un stade précoce^[10]

L'essai Impassion 031 qui a évalué l'ajout de latezolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante à base de 4 cycles de nabpaclitaxel suivis de 4 cycles de doxorubicine avec cyclophosphamide sur la réponse pathologique complète, les résultats ont été publiés en 2020 avec une PCR de 58% vs 41% effet observé quel que soit le PDL1 mais semble plus prononcé en cas de PDL1 positif^[11]

EN PHASE MÉTASTATIQUE

l'essai Impassion 130 qui a évalué chez 902 patientes l'ajout de l'atezolizumab à une chimiothérapie type nabpaclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable, qui a montré un bénéfice chez les patientes avec PDL1 positif sur la survie sans récurrence 7.5 mois versus 5 mois et une survie globale de 25 versus 18 mois mais qui n'était pas statistiquement positif mais retiré de l'AMM par la FDA^[12] après essai Impassion 131 négatif

l'essai keynote 355 qui a évalué l'efficacité du

pembrolizumab (anti PD1) plus chimiothérapie type paclitaxel ou gemcitabine avec carboplatine versus chimiothérapie seule en 1^{ère} ligne pour les cancers du sein triple négatifs localement récidivant inopérables ou métastatiques ; les résultats étaient plus significatifs en cas de PDL1 CPS supérieur ou égal à 10 avec une survie sans récurrence de 9.7 mois versus 5.6 mois en faveur du bras associant le pembrolizumab et une survie globale de 23 mois versus 16.1 mois et qui était statistiquement significatif ; pour la population dont le PDL1 CPS était supérieur ou égal à 1 le bénéfice était plus modeste et non significatif pour la survie globale dans cette population plus large ; cette étude a conduit à l'approbation du pembrolizumab pour le cancer du sein triple négatif CPS supérieur ou égal à 10 [13]

PERSPECTIVES FUTURES

Toutes ces données nous suscitent des limites et engendrent des défis actuels à savoir le statut PDL1 qui reste variable et imparfait selon l'anticorps utilisé parfois même hétérogène ; le besoin de développer de nouveaux marqueurs : TILs, TMB, signatures transcriptomiques tumorales (immunotypes froids vs chauds) ; l'utilisation de l'ARNm thérapeutiques pour booster la réponse immunitaire ; connaître les mécanismes de résistance primaire ou secondaire vue que certains cancers du sein triple négatifs restent réfractaires à l'immunothérapie

dans le but de contourner toutes ces résistances, des combinaisons innovantes sont en cours d'études tels que l'immunothérapie associée aux inhibiteurs PARP (en cas de mutation BRCA), l'immunothérapie associée aux anti angiogéniques et à l'immunothérapie en concomitant avec la radiothérapie afin de développer des stratégies personnalisées en fonction de l'immunoscore mammaire et le profilage immunologique et avoir une meilleure gestion des toxicités avec le développement de stratégies de surveillance, de prise en charge précoce des effets secondaires immunitaires et identifier des profils de patients à risque de toxicité sévère.

CONCLUSION

L'immunothérapie a marqué une avancée majeure dans la prise en charge du CSTN, tant en phase métastatique que localisée. Elle améliore les taux

de réponse complète, la survie sans progression et dans certains cas, la survie globale.

Toutefois, son efficacité dépend fortement du statut immunologique de la tumeur et du microenvironnement tumoral. Les défis à venir vont concerner la personnalisation des traitements, l'optimisation des combinaisons et la meilleure compréhension des mécanismes de résistance. Le cancer du sein triple négatif, longtemps considéré comme orphelin thérapeutique, entre aujourd'hui dans l'ère de l'immuno-oncologie de précision.

REFERENCES

- [1] Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2024 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>
- [2] Boutekdjiret DL, Bouheraoua DA. Registre des tumeurs d'Alger. INSP. 2024;
- [3] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med. juill 2010;134(7):e48-72.
- [4] Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer. 15 août 2007;110(4):876-84.
- [5] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer. 15 nov 2012;118(22):5463-72.
- [6] Leon-Ferre RA, Goetz MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. BMJ. 30 mai 2023;381:e071674.
- [7] Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. Cell Mol Immunol. août 2020;17(8):807-21.
- [8] Emens LA, Loi S. Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023. Cold Spring Harb Perspect Med. 4 janv 2023;13(4):a041332.
- [9] Zhou Y, Tian Q, Wang BY, Yang J, Zhao SD, Yang J. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? Eur Rev Med Pharmacol Sci. avr 2021;25(7):2885-97.
- [10] Shah M, Osgood CL, Amaty A, Fiero MH, Pierce WF, Nair A, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 15 déc 2022;28(24):5249-53.
- [11] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 10 oct 2020;396(10257):1090-100.
- [12] Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2021;32(8):983-93.
- [13] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet Lond Engl. 5 déc 2020;396(10265):1817-28.



Des dents saines,
une haleine fraîche!

NatriBifluor

Monofluorophosphate de sodium - Fluorure de sodium



✓ فعالية مزدوجة

✓ ضد التسوس

✓ تطهير للفم و الاسنان

Double Efficacité

CONTRE LA CARIE ANTISEPSIE BUCCO-DENTAIRE

علم و صحة
Science & Santé



Fabriqué et conditionné par
EPE Groupe Industriel SAIDAL /SPA
Site de production Dar El Beida. Route de Wilaya N°
11 BP 141 Dar El Beida, Wilaya d'Alger.





IMMUNOTHERAPIE, REVOLUTION THERAPEUTIQUE EN HEMATOLOGIE

IMMUNOTHERAPY, A NEW REVOLUTIONARY TREATMENT IN HEMATOLOGY

Pr Malek Benakli

Service d'hématologie-Greffe de moelle osseuse

Centre Pierre et Marie Curie, Université des sciences de la santé, Alger

Résumé :

Au cours des deux dernières décennies, l'immunothérapie a transformé le paysage thérapeutique en offrant un regain d'espoir à un nombre toujours croissant de patients atteints d'hémopathies malignes réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles. L'immunothérapie anti-tumorale représente un changement de paradigme majeur où le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales mais le patient lui-même, afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace. Ces nouvelles thérapies posent de nombreux défis : la nécessité d'une meilleure compréhension des facteurs de réponse et des nouveaux effets indésirables nécessitant des prises en charge spécifiques. De nombreuses approches sont explorées pour activer le plus efficacement possible les défenses de l'organisme contre les cancers.

Mots clés: immunothérapie ; inhibiteurs des points de contrôle ; anticorps bispécifiques et conjugués ; cellules CAR-T

Summary:

Over the past two decades, immunotherapy has transformed the treatment landscape, offering renewed hope to an ever-increasing number of patients with hematological malignancies refractory to conventional chemotherapy. Immunotherapy represents a major paradigm shift, as the treatment no longer directly targets tumor cells, but the patient him/herself, in order to restore an effective anti-tumor immunity. These new therapies pose many challenges: the need for a better understanding of the response factors and the new adverse effects requiring specific management. Many approaches are being explored to activate the body's defenses against cancer as effectively as possible.

Keywords: immunotherapy; Checkpoint inhibitors; bispecific antibody; Antibody conjugate; CAR-T cells

INTRODUCTION

La prise en charge des hémopathies malignes, plus globalement des cancers, a été profondément modifiée par l'arrivée des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie, cette dernière décade. Cette révolution thérapeutique majeure permet la prolongation statistiquement significative de la survie dans de nombreuses hémopathies malignes, démontrée par diverses études, de même qu'un attrayant potentiel de survie à long terme. Cela

a valu l'attribution, en 2018, du prix Nobel de médecine à James Allison et Tasuku Honjo pour leurs découvertes à l'origine de l'immunothérapie du cancer.

Elle se distingue des chimiothérapies conventionnelles en ce qu'elle cible le processus même de l'oncogenèse en inhibant des voies de signalisation qui permettent aux cellules cancéreuses de développer leurs capacités d'invasion et d'échapper aux processus d'apoptose.

L'utilisation du système immunitaire à visée anti-

tumorale a été rendue possible grâce aux progrès récents en immunologie : la meilleure compréhension du système immunitaire et l'identification des antigènes exprimés par les cellules tumorales ^[1].

LES MECANISMES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE ANTITUMORALE

Le système immunitaire de l'organisme possède la fonction essentielle de protection qui empêche les cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes T cytotoxiques) de s'attaquer aux cellules saines, et également le rôle de reconnaissance et d'élimination des cellules tumorales.

La réponse antitumorale de notre système immunitaire est variable et complexe. Elle s'appuie sur une réponse adaptative par le biais des lymphocytes T activés après présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques et la mobilisation de lymphocytes B, des cellules NK (Natural Killer), des cytokines... La réponse mémoire permet d'améliorer la réactivité du système immunitaire en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène tumoral.

Le dysfonctionnement de ce système entraîne l'émergence de cancers (défaut d'élimination des cellules tumorales par défaut de reconnaissance par les cellules immunitaires).

Les cellules cancéreuses présentent de profonds remaniements génétiques qui leur permettent d'acquérir des propriétés malignes. Elles expriment à leur surface des antigènes tumoraux qui les distinguent des cellules saines, produisent de nouvelles protéines qui inactivent et brouillent le système de défense de l'organisme.

LES DIFFERENTES APPROCHES D'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie exploite les mécanismes naturels de défense de l'organisme ou de contrôle de la prolifération cellulaire. Plus simplement, cela consiste à activer le système immunitaire du patient, pour l'aider à reconnaître les cellules cancéreuses et conduire à leur destruction.

Elle peut s'exercer de manière active (cytokines, immuno-modulateurs, corticoïdes...) ou passive par des anticorps monoclonaux (nus, conjugués à molécule cytotoxique, ou bispécifiques) ou des

lymphocytes T modifiés génétiquement à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells).

- **Stimuler la réponse immunitaire globale par les cytokines** : Elles sont synthétisées par certaines cellules en réponse à un signal, et agissent à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. La stratégie utilisée est d'augmenter la quantité ou l'activité de ces molécules dans l'organisme pour renforcer la réponse immunitaire. Deux types de cytokines sont utilisés dans ce but : l'interféron alpha 2b pour le traitement de certaines leucémies, de myélomes, ou encore de mélanomes, et l'interleukine 2, dans des cancers du rein avancés ou des mélanomes métastatiques mais avec des résultats plutôt mitigés.
- Bloquer des signaux tumoraux spécifiques par des anticorps monoclonaux, bispécifiques et conjugués.
- Bloquer les points de contrôle (checkpoint).
- Armer génétiquement les lymphocytes T (CAR-T).

ANTICORPS MONOCLONAUX

Dans les hémopathies lymphoïdes B, l'une des principales cibles est la protéine CD20, portée par les lymphocytes B (Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab). L'utilisation du Rituximab dans les protocoles d'immunochimiothérapie est devenue la référence depuis une vingtaine d'année. Une dizaine d'autres cibles sont actuellement, depuis, utilisées en clinique : CD52, CD19, CD38, CCR4, CD33, CD22...^[2]

ANTICORPS ANTI-CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée à la surface des plasmocytes normaux mais surtout des plasmocytes néoplasiques. Son rôle principal découle de son activité enzymatique impliquée dans la régulation du calcium intracellulaire. Les anticorps monoclonaux anti-CD38 combinent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, mais impliquent aussi la phagocytose, le complément, induisant l'apoptose ^[3].

- **Daratumumab** : anticorps monoclonal IgG1 considéré maintenant comme un acteur majeur dans la prise en charge des patients atteints de

myélome multiple. Il est utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en monothérapie, pour le traitement des rechutes et formes réfractaire, pour lesquelles les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Combiné au lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (Dara-VRD), il représente un standard de traitement incontournable pour les patients nouvellement diagnostiqués, indépendamment de leur statut d'éligibilité à la greffe.

- **Isatuximab** : anticorps monoclonal chimérique IgG1 humanisé anti-CD38. Son mode d'action est similaire à celui du daratumumab, bien qu'il se lie à un épitope distinct. Il est approuvé en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients en rechute après au moins deux traitements antérieurs comprenant un inhibiteur du protéasome et le lénalidomide, ou en association avec le carfilzomib pour les patients en rechute après 1-3 traitements antérieurs. Ses effets secondaires sont sensiblement similaires à ceux décrits avec le daratumumab.

ANTICORPS ANTI SLAMF7

- **Elotuzumab** : cet anticorps cible spécifiquement la protéine SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule) présente à la surface des plasmocytes anormaux ainsi que sur les cellules tueuses naturelles (NK) mais pas sur les cellules normales. Son action entraîne la mort des cellules malades qui la portent. Il est indiqué en deuxième ligne en association avec lenalidomide et a peu de toxicité.

ANTICORPS BISPECIFIQUES

Les anticorps bispécifiques sont quant à eux conçus pour reconnaître deux cibles différentes à la fois. Ils agissent en facilitant l'interaction entre cellules effectrices de l'immunité et cellules tumorales. Ils lient les cellules T (généralement via le CD3) et des antigènes spécifiques de la tumeur ^[4,5].

- **Blinatumomab** : c'est le premier anticorps

bispécifique BiTE (Bispecific T-cell engager) ayant fait la preuve de son efficacité. Cet anticorps anti-CD19/anti-CD3 a montré son efficacité dans les LAL-B en rechute ou réfractaires exprimant le CD19. Il permet de mettre entre contact le lymphocyte T et le lymphoblaste et ainsi créer une synapse immunologique qui va activer le lymphocyte T cytotoxique, et aboutir à la mort de la cellule leucémique. En raison de sa taille et sa demi-vie très courte, il est dispensé en perfusions continues pendant 4 semaines, équivalent à un cycle. Son efficacité est démontrée dans les LAL-B réfractaires ou en rechutes ou en rémission complète cytologique avec une maladie résiduelle positive. Il peut aussi être utilisé pour obtenir une MRD négative comme pont thérapeutique, préalablement à une allogreffe de cellules souches ou à l'administration de CAR-T cells.

- **Mosunétuzumab** : est un anticorps bispécifique, humanisé, anti-CD3 et anti-CD20, utilisé chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH), indolent ou agressif, en rechute après au moins une ligne de traitement.

D'autres anticorps bispécifiques anti-CD3 et anti-CD20 ont montré des résultats très encourageants : odronextamab, le glofitamab et l'epcoritamab.

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ANTI BCMA (B-CELL MATURATION ANTIGEN).

Le BCMA est un antigène de maturation des lymphocytes B. C'est un récepteur transmembranaire principalement exprimé dans les plasmocytes et surexprimé dans les plasmocytes malins du myélome multiple. De plus, le BCMA soluble est un biomarqueur valide pour le pronostic, la réponse au traitement et le suivi de ces patients.

- **Teclistamab** : anticorps bispécifique humanisé ciblant BCMA et le CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T.
- **Talquétamab** : est un anticorps IgG4 humanisé bispécifique ciblant GPRC5D via la chaîne des lymphocytes T CD3+.

Ces deux anticorps sont indiqués en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints

d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

ANTICORPS CONJUGUES

Le développement des anticorps conjugués connaît un essor important (Brentuximab vedotin, polatuzumab/vedotin, inotuzumab/ozogamicine, gemtuzumab ozogamicine, belantamab mafodotin...). Composés d'un anticorps monoclonal et d'une molécule toxique, ils permettent d'acheminer cette dernière au niveau de la cellule cancéreuse : l'objectif est de réduire les effets indésirables du traitement cytotoxique et d'augmenter son efficacité [6,7,8].

- **Brentuximab vedotin (BV)** : est un anticorps conjugué qui cible le CD30, récepteur membranaire impliqué dans l'activation constitutive de la voie NF-KB exprimé sur toutes les cellules tumorales de lymphome de Hodgkin (LH). Cet anticorps couplé à la monométhyl auristatine E se lie au CD30, puis est internalisé dans un lysosome avant d'être relargué via l'action des enzymes lysosomales sur le linker (lien chimique de la drogue à l'anticorps) et peut exercer son action anti micro-tubulaire entraînant la mort cellulaire. Cette stratégie permet d'améliorer le contrôle tumoral et réduire les effets secondaires cliniquement significatifs. Il est utilisé en association avec une chimiothérapie dès la deuxième ligne dans le but de mettre le patient en réponse complète pour l'autogreffe ou en rechute post-autogreffe.
- **Belantamab Mafodotin** : C'est un anticorps monoclonal humanisé IgG1k conjugué à un agent cytotoxique, le maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (MMAF) ciblant BCMA. C'est un antigène de maturation des cellules B exprimé par les plasmocytes tumoraux. Il est indiqué pour le traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- **Gemtuzumab ozogamicine** : est un anticorps monoclonal humanisé, ciblant le CD33, conjugué

à la calichéamicine (antibiotique antitumoral), permettant d'induire l'apoptose des cellules blastiques de leucémie aiguë myéloïde. Il est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire, naïfs de traitement.

- **Inotuzumab Ozogamicin** : est un anticorps monoclonal conjugué ciblant une protéine de surface des lymphocytes B, le CD22, conjugué à une toxine, la calichéamicine. Cette toxine est délivrée uniquement dans les cellules exprimant le CD22 leur paroi. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL-B avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) en rechute ou réfractaire, doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de tyrosine kinase.

INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE (CHECKPOINT)

Parmi les mécanismes participant à l'immunosurveillance, on trouve les points de contrôle immunitaire composés de certaines protéines exprimées à la surface des cellules immunitaires telles que le PD-1 (Programmed cell death protein 1) ou le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4). Ces protéines sont exprimées par les lymphocytes et cellules dendritiques mais aussi par certaines cellules tumorales. Ainsi, ces dernières sont capables d'échapper à une élimination par les cellules immunitaires et en particulier par les lymphocytes T. L'inhibition des points de contrôle vise à restaurer une immunosurveillance efficace en bloquant les interactions entre PD-1 ou CTLA-4 et leurs ligands respectifs par l'administration d'anticorps dirigés contre les protéines PD-1 et CTLA-4 permettant aux cellules du système immunitaire de reconnaître et de réagir à nouveau contre les cellules cancéreuses.

Les différents inhibiteurs approuvés ou en cours d'étude :

- **Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du**

PD-1 : pembrolizumab, nivolumab, cémipimab, tislélizumab (tous des IgG4 non cytotoxiques).

- **Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du ligand PD-L1** : avélumab (IgG1 cytotoxique), atézolizumab et durvalumab (IgG1 modifiées, non cytotoxiques)
- **Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du CTLA-4** : ipilimumab (IgG1 cytotoxique), trémélimumab (IgG2 non cytotoxique)
- **Les inhibiteurs de PD-1 : Pembrolizumab et Nivolumab** ont démontré une importante efficacité au cours du lymphome de Hodgkin en rechute après de nombreuses lignes, avec un profil de tolérance excellent et des taux de réponse impressionnants.

Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité évidente selon les traitements antérieurement reçus (BV ou autogreffe), ni entre le nivolumab et le pembrolizumab.

De nombreuses combinaisons de traitements incluant un inhibiteur de point de contrôle ont également été validées dans le LH (Pembrolizumab associé à Bendamustine, GVD ou Nivolumab-ICE...). Des résultats encourageants ont également été obtenus dans d'autres indications (LNH, MM, LLC).

Ces deux molécules sont indiquées en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe n'est pas une option de traitement, ou en association avec la chimiothérapie en vue d'une autogreffe [9-11].

CAR-T CELLS

Cette stratégie d'immunothérapie combine thérapie génique et cellulaire. Elle consiste à modifier génétiquement les cellules T pour les armer contre la tumeur. Ces lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient et modifiés in vitro pour les conduire à exprimer à leur surface des récepteurs spécifiques, qui reconnaissent un antigène tumoral. Une fois modifiées, ces cellules appelées CAR-T (pour Chimeric Antigen Receptor-T Cells), sont multipliées en laboratoire et réinjectées en grande quantité dans l'organisme du patient où elles partent détruire les cellules tumorales. Elles

appartiennent à la catégorie des « médicaments de thérapie innovante » (MTI).

Les CAR-T cells sont en développement clinique depuis la fin des années 1990, initialement dans les tumeurs solides puis dans les pathologies hématologiques [12-14].

L'antigène CD19, exprimé par les cellules normales et tumorales de la lignée lymphoïde B, a été initialement choisi pour développer les CAR-T cells ciblant différentes hémopathies B.

La fabrication des CAR-T cells nécessite 4 étapes (fig 1) :

- l'aphérèse au cours de laquelle les lymphocytes du patient sont prélevés.
- la manipulation génétique des lymphocytes T et le contrôle qualité réalisée par quelques laboratoires pharmaceutiques seulement.
- l'administration au patient d'une chimiothérapie de lymphodéplétion (le plus souvent associant la fludarabine et cyclophosphamide) réalisée dans le service d'hématologie.
- l'injection des CAR-T cells.

Les différents CAR-T homologués sont :

Les CAR-T ciblant le CD19

- **Tisagenlecleucel** : ce CAR-T ciblant le CD19 est homologué pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de type B réfractaire aux autres traitements et dans le lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
- **Axicabtagene ciloleucel** : est homologué pour le traitement du lymphome B de haut grade et du lymphome primitif à cellules B du médiastin en rechute/réfractaire (2ème ou 3ème ligne) exprimant la protéine de surface CD19+. Son indication a été étendue au traitement des lymphomes diffus à grandes cellules et en deuxième ligne de traitement.
- **Lisocabtagene maraleucel** : il est homologué pour le traitement des lymphome diffus B en rechute ainsi que pour les patients atteints d'un

myélome multiple en rechute/réfractaire ayant déjà reçu au moins quatre lignes de traitement.

- **Brexucabtagene autoleucel** : homologué pour le traitement des formes réfractaire ou en rechute du lymphome à cellules du manteau (LCM) et des leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires de l'adulte.

Les CAR-T ciblant Le BCMA

- **Idecabtagene vicleucel** : c'est un CAR-T anti-BCMA autologue homologué sur la base de l'essai KarMMA. Il est indiqué pour le traitement du MM en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
- **Ciltacabtagene autoleucel** : il implique la reprogrammation des propres lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui expriment le BCMA. Il est indiqué pour le traitement du MM récidivant et réfractaire.

EFFETS INDESIRABLES DE L'IMMUNOTHERAPIE

- **Événements indésirables d'origine immunitaire (EIOI)** : le risque est réel après utilisation d'immunothérapie. Ceux-ci peuvent commencer tôt, des semaines après le début du traitement ou se présenter des mois après la fin de la thérapie.

De nombreuses cellules saines exprimant aussi à leur surface les protéines des points de contrôle immunitaire, peuvent devenir la cible du système immunitaire lors de l'activation des lymphocytes T.

- **Ces réactions immunitaires sont non spécifiques**: colite, thyroïdite, hépatite, pneumonie, hypophysite, dermatite, néphrite, pancréatite. Les myocardites immuno-induites sont parmi les effets immuno-induits les plus rares (probablement <1%) mais sont les plus graves avec une mortalité pouvant atteindre 30 à 50%.

Dans les cas d'EIOI sévères, il est nécessaire d'arrêter la thérapie et utiliser rapidement des

stéroïdes avec un sevrage graduel sur une période de plusieurs semaines.

En cas de fatigue profonde, il faudrait vérifier le taux de cortisol matinal pour s'assurer de l'absence d'une hypophysite.

La colite comme EIOI peut être fatale parce qu'un traitement par des agents favorisant la motilité intestinale à lui seul peut causer une perforation de l'intestin et la mort. Si la colite ne répond pas aux stéroïdes, il faut envisager l'escalade du traitement et administrer de l'infliximab.

Étant donné les effets immunosuppresseurs des stéroïdes, les patients sous immunothérapie devraient minimiser, dans la mesure du possible, leur usage.

La décision de réintroduire, après un effet indésirable immuno-induit, le même ou un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire se fait au cas par cas, en fonction de l'efficacité attendu de l'inhibiteur de checkpoint, de la gravité et de l'évolution de l'effet indésirable immuno-induit présenté par le patient ^[15-17].

Effets indésirables des CAR-T

- **Le syndrome de relargage des cytokines (CRS)** : il survient généralement durant la première semaine suivant la perfusion des cellules CAR-T et peut durer jusqu'à 7 jours. Il est déclenché par le relargage de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et IL6) par les cellules T activées.

Les symptômes sont de la fièvre, une hypotension, une tachycardie, des frissons, la possibilité de troubles du rythme cardiaque. Le traitement repose sur l'administration d'antalgique, antipyrétique, hydratation voire de corticoïdes, ou du tocilizumab (anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL6).

- **La neurotoxicité (ICANS pour «immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome»)** : elle survient dans les jours suivants l'administration de CAR-T. Les symptômes sont des troubles de la parole (aphasie), une confusion, de la somnolence voire un coma ou des convulsions. Le traitement consiste en l'administration de corticoïdes et/ou tocilizumab.
- **Les infections** : le traitement par des CAR-T ciblant CD19 induit une hypogammaglobulinémie

et une aplasie touchant les lymphocytes B. La majorité des infections survient dans les 30 jours. Durant le premier mois, les infections sont surtout bactériennes et virales respiratoires, les infections fongiques peuvent survenir chez les patients à risque [18].

PERSPECTIVES

De nombreuses équipes de recherche travaillent sur toutes les étapes des cascades immunitaires afin de pouvoir les utiliser pour développer de nouveaux médicaments d'immunothérapie.

- **Les chimiokines** : des molécules qui attirent les cellules immunitaires vers les tissus inflammatoires et les tumeurs. Par exemple, la présence de la chimiokine CXCL10 au sein d'une tumeur favorise le recrutement de lymphocytes T et l'élimination des cellules tumorales.
- **Immunomodulateurs** : L'utilisation du relatlimab, un anticorps anti-LAG-3, est évalué chez des patients atteints de LLC. Il restaure les réponses médiées par les lymphocytes T et les cellules NK, et ralentit la croissance tumorale.

- **TIGIT** (pour « cellules T avec immunoglobuline et domaine ITIM »). Il s'agit d'un récepteur exprimé par les cellules T régulatrices (Tregs), les lymphocytes T activés et les cellules NK. Son activation bloque la capacité de ces cellules à reconnaître les cellules tumorales.
- **Anticorps trispécifiques et tétraspécifiques** : ils se lient spécifiquement à des récepteurs activateurs des lymphocytes T ou des cellules NK, ainsi qu'à un antigène tumoral.
- **CAR-T allogéniques** : provenant de donneurs sains (UCAR-T), et non du patient lui-même, portant des antigènes tumoraux fréquemment rencontrés.
- **CAR-NK** : avec des cellules NK modifiées pour exprimer un récepteur CAR spécifique d'un antigène tumoral.
- **Les cellules TCR-T**, comme les cellules CAR-T, sont des lymphocytes T prélevés chez le patient (autologues), et modifiées génétiquement ex vivo, mais pour exprimer un récepteur T (TCR) exogène, non chimérique, spécifique d'un antigène tumoral cible.

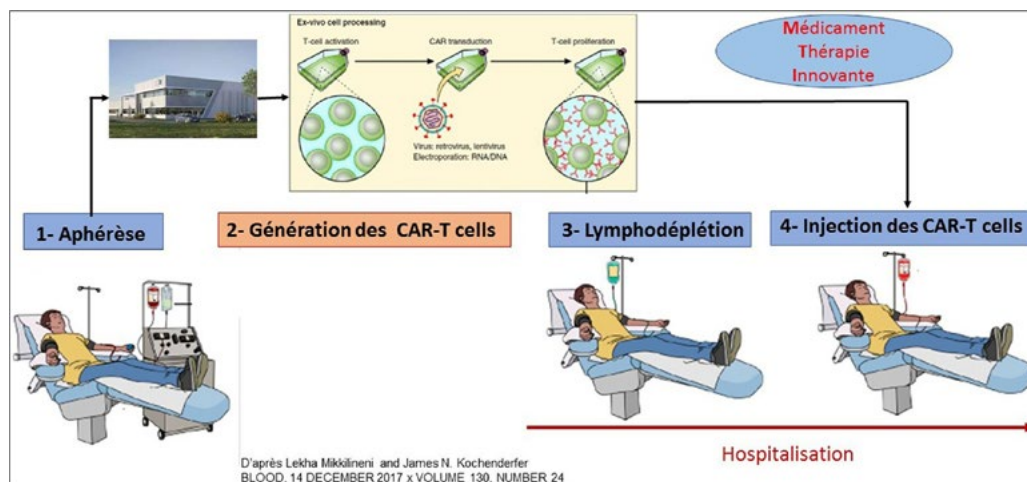


Figure 1 : Etapes des CAR-T

CONCLUSION

L'avènement de l'immunothérapie en Algérie, ces dernières années, a enthousiasmé les hématologues par la confirmation de l'efficacité et l'amélioration du pronostic des patients présentant des hémopathies graves. Son développement continu, en particulier les anticorps mono et bispécifiques, les inhibiteurs de checkpoint et les CAR-T cells, est considérable et représente une avancée réelle dans la prise

en charge des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B. La meilleure connaissance des effets secondaires est un enjeu majeur pour pouvoir réaliser ces traitements chez des patients ayant des comorbidités, en toute sécurité. De nombreux essais sont en cours pour améliorer l'efficacité de ces médicaments : changement de cible, cibles multiples, modification des signaux de costimulation, et également dans les hémopathies myéloïdes avec des CAR-T cells anti-CD123 et anti-CD33.

REFERENCES

- [1] Esfahani K, et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Current Oncology* 2020; 27(S2): 87-97
- [2] van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*. 2016;270:95-112
- [3] Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):37-44.
- [4] Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47
- [5] Demicheli-Gomez R, Pérez-Samano D, Bourlon C. Bispecific antibodies in hematologic malignancies: when, to whom, and how should be best used? *Leukemia* 2019;21(2) :17.
- [6] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1853-62
- [7] Vaxman I, Abeykoon J, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi F, Lacy MQ, et al. Real-life" data of the efficacy and safety of belantamab mafodotin in relapsed multiple myeloma the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J* 2021;11:196
- [8] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinielli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-53
- [9] Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after Brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3733-3739
- [10] Rossi C, Casasnovas R-O. New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer*. 2017 ;104(2):182-94.
- [11] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, Hossain NM, Oak J, Baird JH, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27:1419-31.
- [12] Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;386:640-54
- [13] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
- [14] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:1726-1737.
- [15] Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin AL, Ebo M et coll. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* 2019;122:72-90.
- [16] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et coll. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68
- [17] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 4073-126.
- [18] Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, et al. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open* 2020;4:e000746.



PRECORTYL®

LA RÉFÉRENCE DES CORTICOÏDES

Ophthalmologie



Rhumatologie



NEW



Néphrologie



Pneumologie





Vaccins thérapeutiques et immunothérapie : vers une nouvelle ère de la médecine personnalisée

Therapeutic Vaccines and Immunotherapy: Toward a New Era of Personalized Medicine

Pr Fewzi Derrar

Safouane M. Benazzouz^{1,2}, Pr Fewzi Derrar^{3,4}

(1) Laboratoire des Sérums Thérapeutiques, Département des Produits Biologiques Humains, Direction de la Production, Institut Pasteur d'Algérie.

(2) Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie d'Alger, Université des Sciences de la Santé.

(3) Laboratoire de la Grippe et autres Virus Respiratoires, Département de Virologie, Direction des Laboratoires, de la Recherche et du Développement, Institut Pasteur d'Algérie.

(4) Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Médecine d'Alger, Université des Sciences de la Santé.

Résumé

L'essor des vaccins thérapeutiques et des immunothérapies marque une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies, notamment les cancers, les maladies auto-immunes et les infections chroniques. Grâce aux avancées en biotechnologie, diverses stratégies innovantes ont émergé, telles que les vaccins à base de peptides, d'ARN messager ou encore de cellules dendritiques. Ces nouvelles approches de vaccination ont ouvert la voie aux vaccins thérapeutiques qui visent à stimuler le système immunitaire afin d'éliminer une pathologie déjà présente dans l'organisme, contrairement aux vaccins prophylactiques destinés à prévenir une infection.

En parallèle, les immunothérapies, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les cellules CAR-T, ont considérablement amélioré le pronostic de certaines pathologies, en particulier dans l'oncologie. L'un des grands axes d'évolution concerne l'identification des néoantigènes, des molécules spécifiques à chaque tumeur, qui permettent de concevoir des thérapies plus ciblées et adaptées à chaque patient. Cette personnalisation des traitements offre ainsi un potentiel révolutionnaire

Ces approches présentent toutefois des défis majeurs. En effet, l'efficacité de ces thérapies n'est pas garantie pour tous les patients, et la personnalisation des traitements, bien que prometteuse, reste coûteuse et complexe. De plus, les essais cliniques sur ces nouvelles thérapies sont pour la plupart à un stade précoce, et beaucoup d'incertitudes demeurent concernant leur accessibilité à grande échelle.

Cet article explore les mécanismes des vaccins thérapeutiques et des immunothérapies personnalisées, particulièrement les nouvelles stratégies, un état des lieux des essais cliniques, en mettant en lumière les défis associés et les perspectives qu'ils offrent pour l'avenir de la médecine.

Mots clés : Vaccins thérapeutiques ; immunothérapies personnalisées ; Néoantigènes ; Cellules CAR-T ; vaccins à ARNm ; Anticorps monoclonaux.

Abstract

The rise of therapeutic vaccines and immunotherapies marks a revolution in the management of numerous diseases, particularly cancers, autoimmune disorders, and chronic infections. Thanks to advances in biotechnology, a variety of innovative strategies have emerged, including peptide-based vaccines, messenger RNA (mRNA) vaccines, and dendritic cell vaccines. These new vaccination approaches have paved the way for therapeutic vaccines, which aim to stimulate the immune system to eliminate a disease already present in the body – unlike prophylactic vaccines, which are designed to prevent infection.

At the same time, immunotherapies – particularly immune checkpoint inhibitors and CAR-T cells – have significantly improved the prognosis for certain conditions, especially in oncology. A major area of progress involves the identification of neoantigens, molecules specific to each tumor, which enable the development of more targeted and individualized therapies. This personalization of treatments

thus offers revolutionary potential.

However, these approaches also face major challenges. The effectiveness of these therapies is not guaranteed for all patients, and while personalized treatments show promise, they remain costly and complex. Additionally, clinical trials for these new therapies are mostly still in early stages, and many uncertainties remain regarding their large-scale accessibility.

This article explores the mechanisms of therapeutic vaccines and personalized immunotherapies, with a particular focus on new strategies and the current state of clinical trials, while highlighting the associated challenges and the perspectives they offer for the future of medicine.

Keywords: *Therapeutic vaccines; personalized immunotherapies; neoantigens; CAR-T cells; mRNA vaccines; monoclonal antibodies.*

I. INTRODUCTION

Les vaccins thérapeutiques et l'immunothérapie personnalisée représentent des avancées majeures en immunothérapie. Contrairement aux vaccins prophylactiques, qui visent à prévenir une infection, les vaccins thérapeutiques ont pour objectif de traiter une maladie en stimulant le système immunitaire pour cibler et éliminer des cellules pathogènes. Ils sont principalement développés pour lutter contre les cancers, les infections chroniques et certaines maladies auto-immunes. Avec l'essor des technologies d'ARNm et des immunothérapies, de nombreux essais cliniques sont en cours afin d'améliorer leur efficacité et leur accessibilité [1-3]. Par ailleurs, l'identification de néoantigènes, des antigènes tumoraux uniques résultant de mutations spécifiques, ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de vaccins personnalisés [4].

Par ailleurs, l'immunothérapie personnalisée représente une avancée majeure dans la lutte contre les maladies chroniques, notamment le cancer. Contrairement aux traitements standardisés, elle repose sur l'analyse du profil immunitaire de chaque patient afin d'optimiser l'efficacité des thérapies. Parmi les stratégies les plus prometteuses figurent les thérapies cellulaires, les vaccins personnalisés et les anticorps monoclonaux adaptés à des mutations spécifiques [5].

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cet article vise à explorer les avancées récentes en matière de vaccins thérapeutiques et d'immunothérapie personnalisée en abordant les nouvelles stratégies thérapeutiques employées, le rôle des néoantigènes dans le développement de ces thérapies innovantes, un état des lieux des

essais cliniques, et les principaux défis à relever pour améliorer leur efficacité et leur accessibilité. A cet effet, une revue de la littérature scientifique récente portant sur les vaccins thérapeutiques et les immunothérapies personnalisées a été réalisée. Les données ont été collectées à partir de bases de données de recherche scientifique et biomédicale reconnues, telles que Google Scholar, PubMed, Web of Science et ClinicalTrials.gov, en utilisant les mots-clés «vaccins thérapeutiques», «immunothérapie personnalisée», «néoantigènes», «vaccins à ARNm», «Cellules CAR-T» et «essais cliniques». Les articles publiés entre 2016 et 2025 ont été considérés, et ceux publiés entre 2020 et 2025 ont été privilégiés afin d'assurer une mise à jour pertinente des connaissances. Les études sélectionnées incluent des articles originaux, des essais cliniques, des revues systématiques et des méta-analyses.

Subséquentement, une analyse des différents mécanismes d'immunisation a été réalisée avec une attention particulière portée aux stratégies innovantes comme l'exploitation des néoantigènes. Un état des lieux des essais cliniques en cours ou achevés a été établi afin d'analyser l'efficacité et la tolérance des nouvelles approches vaccinales et immunothérapeutiques. Enfin, les défis à la généralisation des vaccins thérapeutiques et de l'immunothérapie personnalisée ont été examinés en intégrant des données sur la variabilité des réponses immunitaires, les limitations techniques et logistiques, ainsi que les enjeux économiques et d'équité sanitaire. Des perspectives d'avenir ont été avancées en tenant compte des tendances émergentes en biotechnologie et en intelligence artificielle appliquées à la médecine personnalisée.

III. RÉSULTATS

III.1. Nouvelles stratégies de vaccination thérapeutique

Avec les avancées en immunothérapie et en biotechnologie, de nouvelles stratégies de vaccination thérapeutique émergent pour traiter diverses pathologies, notamment le cancer, les infections chroniques et les maladies auto-immunes. Ces approches visent à induire une réponse immunitaire spécifique et durable, en exploitant des plateformes innovantes telles que les vaccins à base de cellules tumorales, les vaccins peptidiques, les vaccins à ARNm et les vaccins à cellules dendritiques. Leur développement repose sur une meilleure compréhension des interactions immunitaires et sur l'optimisation des méthodes d'administration [2,3,5].

III.1.1. Vaccins contre le cancer

Les vaccins thérapeutiques contre le cancer visent à activer une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales. Plusieurs approches sont en développement :

- **Vaccins à base de cellules tumorales** : Les vaccins à base de cellules tumorales utilisent des cellules cancéreuses du patient (autologues) ou d'un autre patient (allogéniques) pour stimuler une réponse immunitaire contre la tumeur. Ces cellules sont modifiées pour être reconnues par le système immunitaire et déclencher une réponse anti-tumorale ciblée [6]. Le candidat vaccin DCVax®-L, en cours de développement pour le glioblastome, utilise des lysats tumoraux pour générer une réponse immunitaire plus large à cellules dendritiques [7]. L'essai de phase III de ce vaccin a montré des résultats prometteurs chez les patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué (nGBM) et récurrent (rGBM). Chez les patients atteints de nGBM, la survie globale médiane (mOS) était de 19,3 mois avec le DCVax®-L contre 16,5 mois dans le groupe témoin (P = 0,02). Chez les patients atteints de rGBM, la mOS était de 13,2 mois avec le DCVax®-L contre 7,8 mois dans le groupe témoin (P < 0,001). Bien que ces résultats soient encourageants, certaines limites subsistent, notamment des modifications du protocole, des changements des critères d'évaluation principaux et l'utilisation

de témoins historiques. Un nouvel essai clinique (NCT00045968) est en cours pour comparer le DCVax®-L au témoin recevant le traitement standard et un vaccin placebo [8].

- **Vaccins à base de peptides ou d'ARNm** Les vaccins peptidiques stimulent le système immunitaire en utilisant des fragments d'antigènes tumoraux. Pour le cancer du sein, des vaccins, ciblant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2), comme nelipepimut-S (NeuVax® ou E75) et GP2, sont en développement pour prévenir les récurrences [9-11]. Les résultats d'essais cliniques de phase II suggèrent que NeuVax®, en particulier en combinaison avec le trastuzumab, considérant sa capacité à réduire significativement le risque de récurrence, pourrait offrir une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'un cancer du sein exprimant faiblement HER-2, y compris ceux avec un cancer du sein triple négatif [9,12,13]. Le bénéfice de NeuVax® en monothérapie s'est montré limité dans un essai clinique de phase III [10,14]. Des recherches supplémentaires et des essais en cours permettront de mieux définir son rôle dans l'immunothérapie du cancer. Pour le cancer du poumon, Racotumomab (ciblant NGcGM3) et TG4010 (ciblant MUC1) montrent des résultats prometteurs [15-17]. Cependant, leur efficacité en monothérapie reste limitée, nécessitant des adjuvants pour renforcer la réponse immunitaire.

Les vaccins à ARNm permettent une production rapide et stimulent l'immunité humorale et cellulaire sans risque d'intégration génétique [18]. Moderna et BioNTech développent des vaccins personnalisés contre le cancer du sein (HER-2 et néoantigènes) [19,20]. Pour le cancer du poumon, BNT116 et mRNA-4157, combinés aux anti-PD-1, sont en essais cliniques [19-21]. L'analyse préliminaire d'un essai clinique sur l'association BNT116 au cémipimab suggère que BNT116 a un profil de tolérance acceptable et qu'il pourrait inverser la résistance à l'inhibition de PD-1 dans le cancer du poumon non à petites cellules [22]. Néanmoins, le coût relativement élevé de ces vaccins et la complexité de leur logistique restent des défis à surmonter.

- **Vaccins à cellules dendritiques** : Les vaccins à cellules dendritiques (DCs) exploitent la capacité

des cellules dendritiques à présenter des antigènes pour stimuler une réponse immunitaire contre les cellules tumorales. Leur fabrication implique la collecte de cellules immunitaires du patient, leur exposition à des antigènes tumoraux et leur réinjection pour activer les lymphocytes T cytotoxiques [23,24]. Provenge® (Sipuleucel-T) est le premier vaccin de ce type approuvé pour le cancer de la prostate, ciblant la phosphatase acide prostatique (PAP). Il s'agit d'une immunothérapie cellulaire autologue indiquée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) asymptomatique ou peu symptomatique. Il s'agit du premier vaccin thérapeutique approuvé par la FDA en 2010

pour le traitement du cancer [25,26]. Par ailleurs, DCVax®-L, en cours de développement pour le glioblastome, utilise cellules dendritiques générées à partir de lysats tumoraux [27].

Malgré leur spécificité élevée et leurs effets secondaires modérés, ces vaccins présentent des limites : une production complexe et coûteuse, une réponse immunitaire variable, et la nécessité de combinaisons avec d'autres thérapies (ex. anti-PD-1) pour maximiser leur efficacité [27,28]. Les recherches actuelles visent à améliorer leur efficacité clinique et leur accessibilité. La figure 1 illustre les différents types de vaccins contre le cancer.

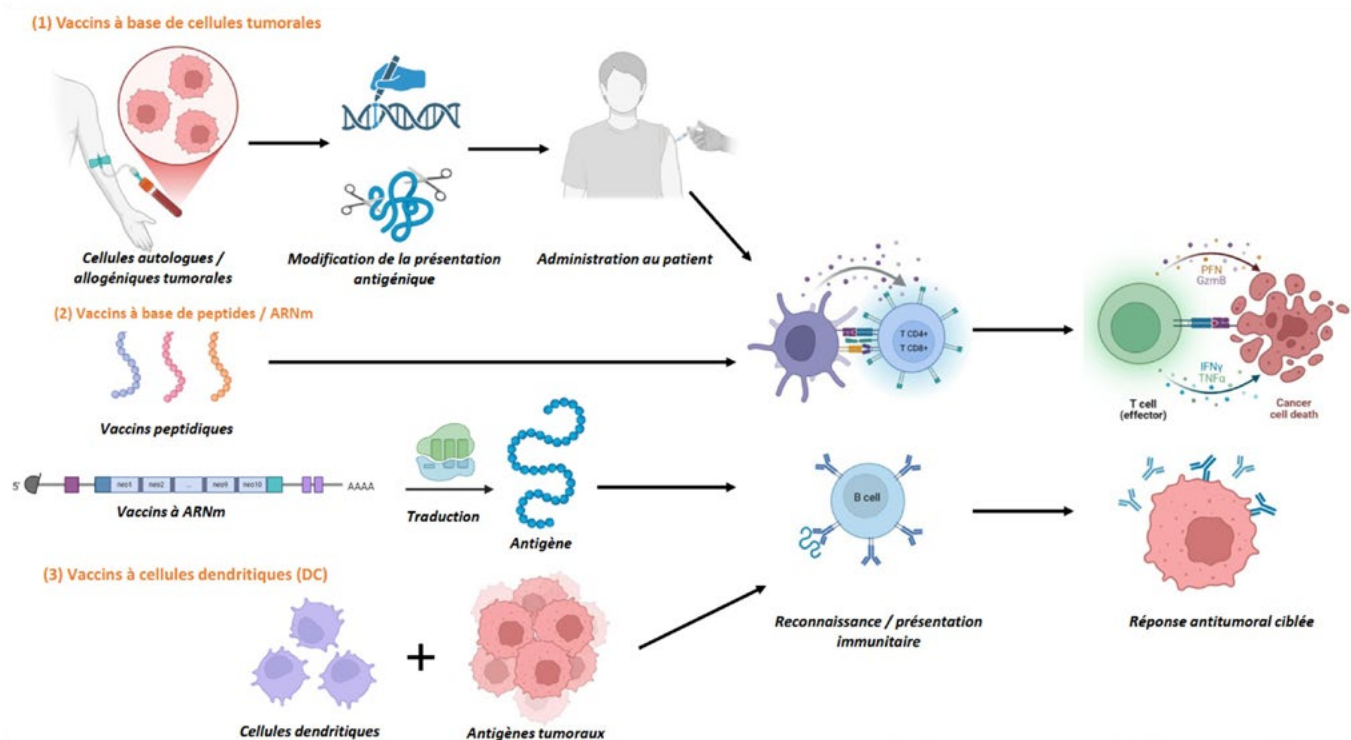


Figure 1 : Principales stratégies vaccinales contre le cancer.

III.1.2. Vaccins contre les infections chroniques

Contrairement aux vaccins prophylactiques qui préviennent l'infection, les vaccins thérapeutiques sont administrés après l'infection pour stimuler une réponse immunitaire ciblée et aider à éradiquer des pathogènes persistants. Ils sont particulièrement étudiés pour des infections chroniques, où le système immunitaire n'élimine pas spontanément l'agent infectieux [29].

-Vaccins contre le VIH/SIDA

L'infection par le VIH est difficile à éradiquer en

raison de la persistance du virus dans des réservoirs latents. Plusieurs stratégies vaccinales sont en cours d'évaluation :

- **Vaccins à vecteurs viraux** : Le vaccin Tat Oyi cible la protéine Tat du VIH, qui favorise la persistance virale [30]. Le vaccin Tat Oyi est le premier vaccin thérapeutique à montrer des résultats prometteurs tant sur l'ARN que sur l'ADN du VIH lors d'un essai clinique de phase II. Il semble réduire l'ADN du VIH et potentiellement le nombre de cellules infectées par le VIH dans le sang périphérique [31]. Par ailleurs, le vaccin anti-Tat a démontré que l'immunisation

thérapeutique pouvait intensifier le traitement antirétroviral et entraîner une réduction de la charge d'ADN proviral [32].

Par ailleurs, les vaccins basés sur les vecteurs Ad26/MVA induisent une forte réponse T cytotoxique [33,34].

- **Vaccins à ARNm** : Le vaccin ARN contre le VIH eOD-GT8 60mer (mRNA-1644), développé par l'International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) en collaboration avec Moderna, est actuellement en phase I d'essai clinique pour évaluer sa sécurité et son immunogénicité. Ce vaccin vise à cibler les cellules progénitrices naïves des cellules B des centres germinatifs pour produire des anticorps neutralisants larges. Parallèlement, l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) évalue la sécurité et l'immunogénicité de trois autres vaccins ARN trimériques contre le VIH [35,36].

Vaccins contre l'hépatite B chronique (HBV)

L'hépatite B chronique touche environ 296 millions de personnes dans le monde. Les vaccins thérapeutiques visent à restaurer une réponse immunitaire efficace contre HBV. Ainsi, le GS-4774 est un vaccin composé de cellules de levure inactivées par la chaleur, exprimant l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), l'antigène du core du virus de l'hépatite B et la protéine X oncogénique du VHB sous forme de protéine de fusion. Son administration sous-cutanée stimule une réponse immunitaire significative des cellules T. Le GS-4774 s'est révélé sûr et bien toléré dans les essais cliniques de phase II, sans percée virologique ni effets indésirables graves. Cependant, malgré une forte stimulation de la réponse immunitaire, il n'a pas entraîné de diminution significative des niveaux de HBsAg ni permis d'atteindre une guérison fonctionnelle de l'hépatite B chronique. Ces résultats suggèrent que, bien que prometteur en tant qu'agent immunothérapeutique, le GS-4774 nécessite des améliorations ou des stratégies combinées pour améliorer son efficacité clinique [37,38].

Le vaccin recombinant HBVaxPro® contient l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg). Il est utilisé principalement pour la prévention de l'infection, mais son efficacité en tant que vaccin thérapeutique est actuellement explorée dans

certaines études en combinaison avec des antiviraux [39].

Le vaccin thérapeutique HeberNasvac® combine les antigènes HBsAg et HBcAg. Il est conçu pour être administré par voie intranasale et sous-cutanée, ce qui stimule à la fois l'immunité systémique et muqueuse. Il a montré des résultats prometteurs pour réduire la charge virale et améliorer la réponse immunitaire chez les patients atteints d'hépatite B chronique [40].

Vaccins contre la tuberculose latente

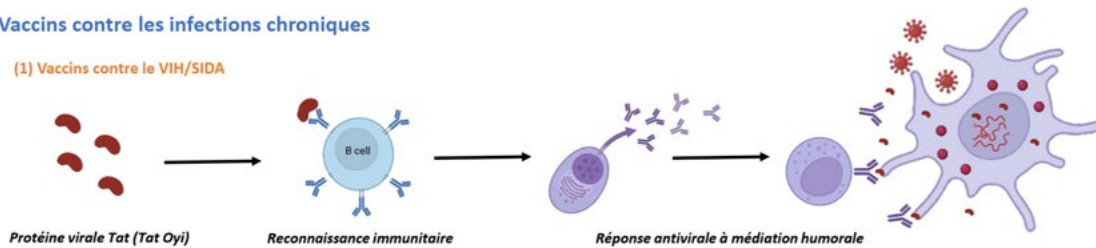
Le M72 + AS01E est un candidat vaccin recombinant à base de protéine de fusion. Les essais cliniques ont montré que l'administration de deux doses de M72/AS01E permettait de réduire de 50 % le développement de la tuberculose active. Des études ont également prouvé l'efficacité du vaccin (actuellement en phase III d'essais cliniques) en tant que thérapie adjuvante, montrant un effet curatif lorsqu'il est utilisé en complément du traitement antituberculeux [41].

Vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) et cancers associés

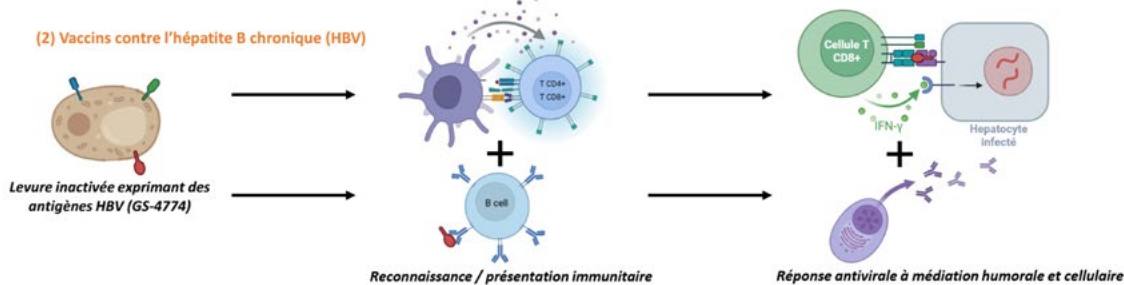
Le vaccin thérapeutique peptidique ISA101 cible les lésions précancéreuses associées au HPV+ ainsi que le cancer du col de l'utérus [42]. La combinaison de l'ISA101 avec la chimiothérapie ou l'immunothérapie, notamment le nivolumab, a montré des résultats prometteurs lors d'essais cliniques de phase II en renforçant la réponse des cellules T CD4+/CD8+ et en améliorant l'efficacité de la thérapie anti-PD-1 [43]. Par ailleurs, le TG4001 est un vaccin thérapeutique conçu pour être utilisé en combinaison avec un anti-PD-1 afin de traiter les cancers associés au HPV+ [44].

Vaccins contre les infections chroniques

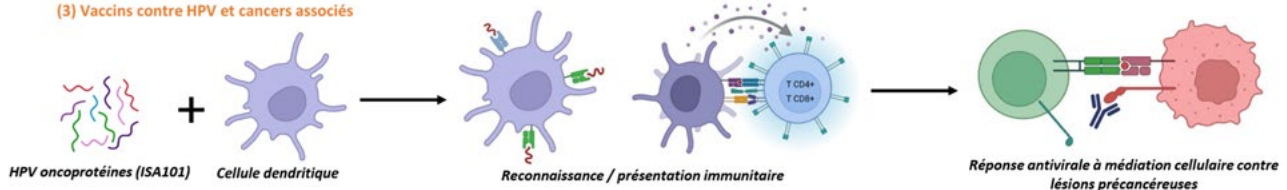
(1) Vaccins contre le VIH/SIDA



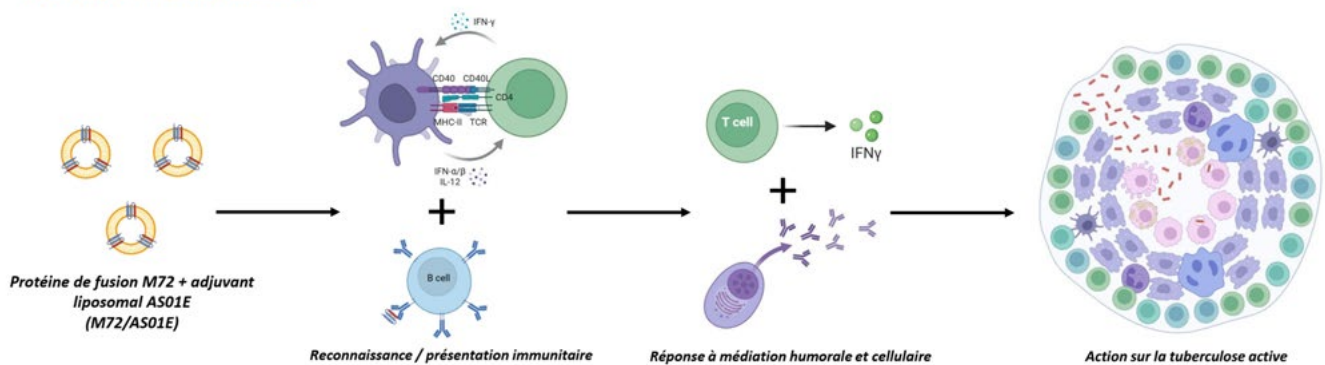
(2) Vaccins contre l'hépatite B chronique (HBV)



(3) Vaccins contre HPV et cancers associés



(4) Vaccins contre la tuberculose latente



La figure 2 illustre les différents types de vaccins contre les infections chroniques.

III.1.3. Vaccins pour les maladies auto-immunes

Certains vaccins visent à rétablir l'équilibre immunitaire en modulant l'action des lymphocytes T responsables de la destruction des cellules saines. Ces approches sont actuellement évaluées pour le traitement du diabète de type 1 [45] et de la sclérose en plaques [46].

Concernant le diabète de type 1, la vaccination par antigène des cellules bêta vise à induire une tolérance immunitaire en équilibrant les cellules T effectrices et régulatrices, ce qui pourrait réduire l'inflammation. Inspirées de l'immunothérapie contre les allergies, des méthodes comme l'insuline orale et les vaccins à base de peptides ont été testées, mais n'ont pas encore prouvé leur efficacité pour prévenir le diabète de type 1 chez l'humain, particulièrement chez les enfants prédisposés. Les

défis incluent des mécanismes mal compris, des problèmes d'optimisation des doses et l'absence de biomarqueurs pour guider le traitement [47,48].

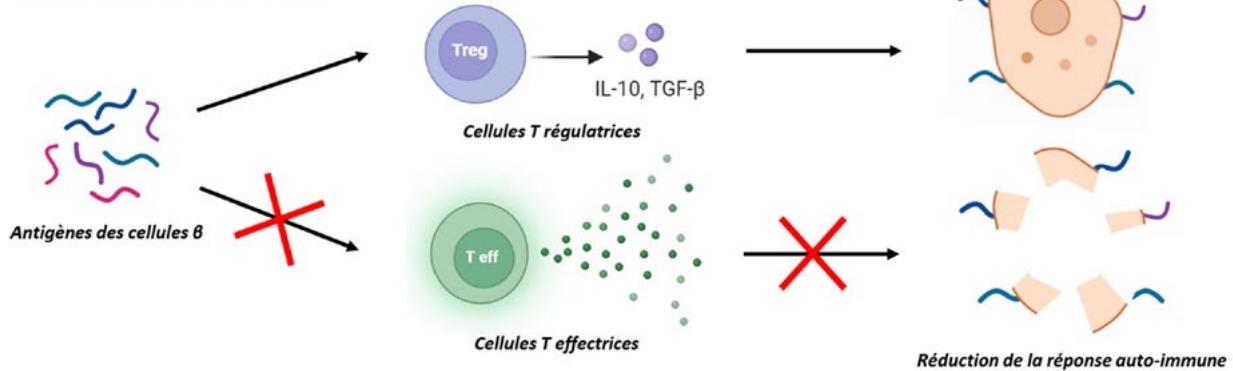
Par ailleurs, les traitements actuels des maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques (SEP), suppriment largement le système immunitaire, augmentant ainsi le risque d'infections. Une étude, réalisée sur un modèle murin de la SEP (encéphalomyélite auto-immune expérimentale, EAE), propose un vaccin thérapeutique à base de biomatériaux utilisant des nanoparticules mésoporeuses chargées d'auto-antigènes pour induire une tolérance immunitaire. Le vaccin a favorisé la génération de cellules T régulatrices, réduit les cellules immunitaires auto-réactives et supprimé l'activité des cellules présentatrices d'antigènes (APCs). L'ajout de nanoparticules de cérine (CeNP) éliminant les espèces réactives de

l'oxygène (ROS) a renforcé encore la tolérance et permis la récupération de la paralysie dans

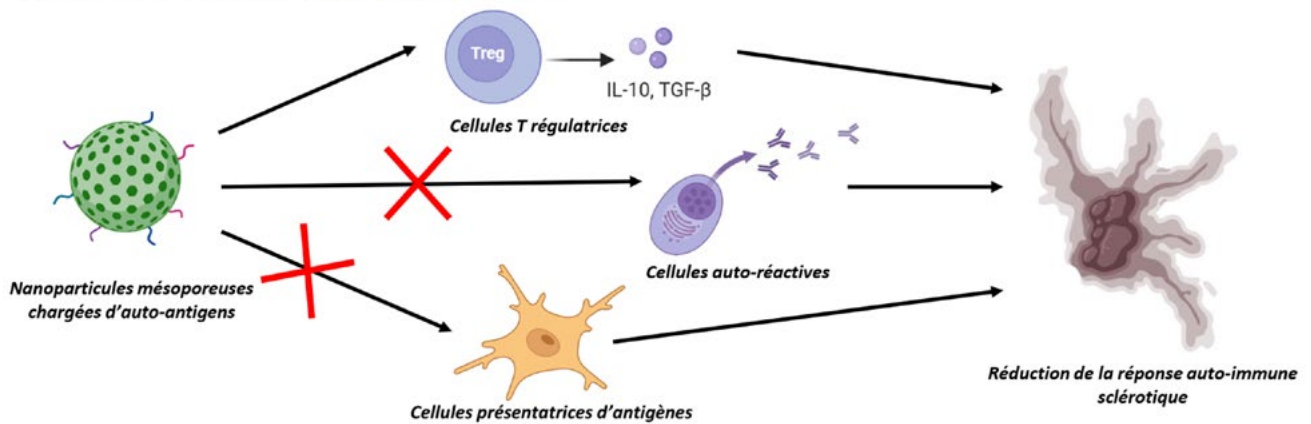
l'EAE chronique, suggérant un potentiel pour le traitement de la SEP [49].

Vaccins pour maladies auto-immunes

(1) Traitement du diabète de type 1



(2) Traitement de la sclérose en plaques (SEP) – modèle murin



La figure 3 illustre les différents types de vaccins pour les maladies auto-immunes.

Catégorie	Vaccin	Cible / Mécanisme	Statut des essais cliniques	Code de l'essai clinique
Vaccins contre le cancer				
Vaccins à base de peptides	NeuVax® (nelipepimut-S) ou E75	Peptides dérivés de HER-2 (prévention des récurrences du cancer du sein)	Phase II : Achevés	NCT02297698 NCT02636582 NCT01570036
	Vaxira® (racotumomab)	Ganglioside NGcGM3 (cancer du poumon non à petites cellules)	Phase II : Achevé	NCT02998983 NCT01240447
	TG4010	Antigène MUC1 (cancer du poumon)	Phase II: Achevé Interrompu	NCT02823990 NCT03353675 NCT00415818 NCT01383148 NCT00040170
Vaccins à ARNm	BNT116	ARNm pour le cancer du poumon non à petites cellules	Phase I / II : En cours	NCT05142189 NCT05557591
	mRNA-4157	ARNm personnalisé pour le cancer du poumon (avec anti-PD-1)	Phase II En cours Recrutant	NCT06307431 NCT06295809 NCT03897881 NCT06833073
			Phase III En cours Recrutant	NCT06295809 NCT05933577 NCT06077760 NCT06623422

Vaccins à cellules dendritiques	Provenge® (Sipuleucel-T)	Cellules dendritiques pour le cancer de la prostate	- Approuvé - 21 essais de phase II dont 17 achevés. - 6 essais de phase III dont 5 achevés.	
	DCVax®-L	Cellules dendritiques chargées avec des lysatstumoraux (glioblastome)	Phase III : en cours	NCT00045968
Vaccins contre les infections chroniques				
VIH/SIDA	Tat Oyi	Vaccin à vecteur viral ciblant Tat du VIH	Phase II : en cours	NCT01793818
	Ad26/MVA	Vaccins à vecteurs viraux contre le VIH	Phase II: En cours Recrutant	NCT02919306 NCT02564523 NCT05064956 NCT02315703 NCT04983030
	mRNA-1644 mRNA-1644v2-Core	Vaccins expérimentaux contre le VIH	Phase I	NCT05001373
Hépatite B (HBV)	GS-4774	Vaccin thérapeutique contre HBV	Phase II : Achevés	NCT01943799 NCT02174276
	HBVaxPro®	Vaccin contre l'hépatite B chronique	Phase III: Achevé	NCT03459521
Tuberculose latente	M72/AS01E	Vaccin pour prévenir la tuberculose active	Phase II: Achevés Phase III : Recrutant	NCT04556981 NCT01755598 NCT06062238
Papillomavirus (HPV) et cancers associés	ISA101	Vaccin peptidique contre les cancers HPV+	Phase II: Achevés	NCT02128126 NCT02426892
	TG4001	Vaccin thérapeutique contre les cancers HPV+	Phase II: En cours	NCT03260023

Le tableau 1 récapitule les essais cliniques notables conduits sur les vaccins thérapeutiques^[50].

III.1.4. Place des néoantigènes

Les néoantigènes sont des peptides dérivés de mutations somatiques spécifiques aux cellules tumorales d'un patient donné. Contrairement aux antigènes tumoraux classiques, qui peuvent être présents dans certains tissus sains, les néoantigènes sont entièrement absents des cellules normales. Cette spécificité réduit le risque d'auto-immunité et permet une meilleure reconnaissance par le système immunitaire, améliorant ainsi l'efficacité des vaccins thérapeutiques contre le cancer ^[51]. Cette approche prometteuse repose sur deux étapes clés : l'identification des mutations spécifiques via le séquençage et la conception de vaccins capables d'induire une réponse immunitaire efficace contre les cellules cancéreuses.

1. Séquençage du génome tumoral pour identifier les mutations spécifiques

L'identification des néoantigènes repose sur le séquençage du génome tumoral et l'analyse bio-informatique pour détecter les mutations somatiques présentes dans les cellules cancéreuses mais absentes des cellules normales. Ces mutations génèrent des protéines anormales, dont certaines peuvent être présentées à la surface des cellules tumorales par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Grâce aux avancées du séquençage à haut débit (NGS – Next Generation Sequencing) et des algorithmes de prédiction, il est

désormais possible de sélectionner les mutations les plus immunogènes pour chaque patient ^[52].

2. Conception de vaccins à base de peptides ou d'ARNm codant pour les néoantigènes

Deux principales stratégies vaccinales exploitent les néoantigènes identifiés :

- **Vaccins peptidiques** : Ils utilisent des fragments de protéines tumorales mutées pour induire une réponse immunitaire ciblée. Une fois injectés, ces peptides sont captés par les cellules dendritiques, qui activent les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques. Cette approche a montré un potentiel prometteur, bien que l'efficacité puisse être limitée par la faible stabilité des peptides et leur capacité à être reconnus par le CMH ^[53].
- **Vaccins à ARNm** : Ils codent pour plusieurs néoantigènes spécifiques à la tumeur du patient. Une fois injecté, l'ARNm est traduit en protéines mutées qui sont ensuite présentées au système immunitaire. Cette stratégie permet une réponse immunitaire plus robuste et durable, et a été popularisée par les succès des vaccins à ARNm contre la COVID-19. Des sociétés comme Moderna et BioNTech développent actuellement des vaccins personnalisés à base de néoantigènes contre différents types de cancer, notamment le mélanome et le cancer du poumon ^[54].

III.2. Nouvelles stratégies d'immunothérapies personnalisées

III.2.1. Thérapies cellulaires adoptives

Face à un pronostic néoplasique défavorable et aux options limitées de chimiothérapie, la recherche s'oriente vers des thérapies immunitaires et cellulaires. Les thérapies cellulaires adoptives, telles que les cellules CAR-T, consistent à prélever des cellules immunitaires du patient, les modifier génétiquement pour améliorer leur efficacité et les réinjecter. Les cellules CAR-T ont montré des taux de réponse élevés dans les cancers hématologiques [55]. Kymriah® (tisagenlecleucel) émerge comme un traitement clé pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B en rechute/réfractaire (r/r), notamment chez les patients pédiatriques et jeunes adultes à haut risque. Bien qu'encore à ses débuts, la thérapie CAR T ciblant CD19 montre des taux de réponse et de survie prometteurs, mais s'accompagne de toxicités potentiellement mortelles, nécessitant une prise en charge dans des centres spécialisés. Le tisagenlecleucel a déjà révolutionné le traitement de la LAL r/r et pourrait influencer les thérapies de première ligne avec des recherches supplémentaires [56].

III.2.2. Vaccins thérapeutiques personnalisés

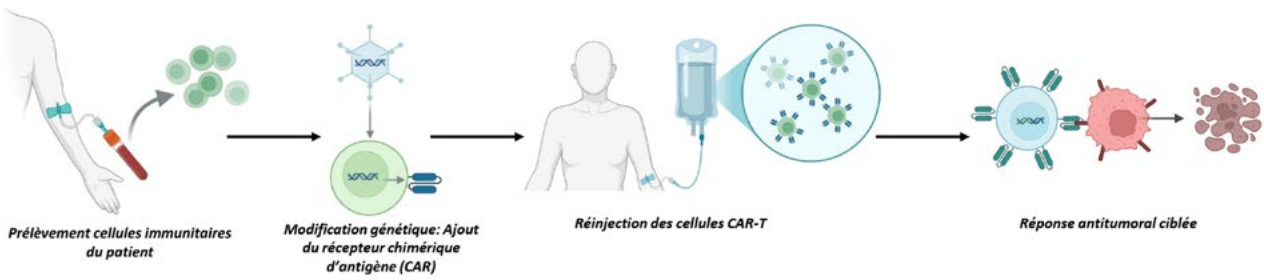
Les vaccins personnalisés ciblent les mutations spécifiques des tumeurs. Grâce aux avancées de l'ARNm, des vaccins sur mesure sont en cours d'évaluation, notamment pour le mélanome et le cancer du poumon [4]. Parmi les candidats vaccins personnalisés les plus prometteurs ayant fait l'objet d'essais cliniques de phase II, le mRNA-4157, le NCI-4650 et le CMV pp65-LAMP. Le vaccin mRNA-4157 en combinaison avec le pembrolizumab, a réduit le risque de récurrence de mélanome de 49% et celui de métastases distantes ou de décès de 62%. Des essais cliniques de phase III sont en cours de réalisation [50,57,58]. Le vaccin personnalisé à ARNm NCI-4650, testé pour différents types de cancers, a induit une forte réponse des cellules T spécifiques aux mutations, suggérant une synergie potentielle avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [59]. Le vaccin CMV pp65-LAMP testé en association avec le témozolomide chez des patients nouvellement diagnostiqués avec le glioblastome

a montré une survie sans progression médiane de 25,3 mois et une survie globale médiane de 41,1 mois. Ces chiffres surpassent les données de survie des témoins historiques appariés, qui avaient une survie sans progression médiane de 8,0 mois et une survie globale médiane de 19,2 mois [60]. Ces vaccins affichent des résultats cliniques prometteurs et une forte activation immunitaire, en faisant des candidats de choix pour des essais à plus grande échelle.

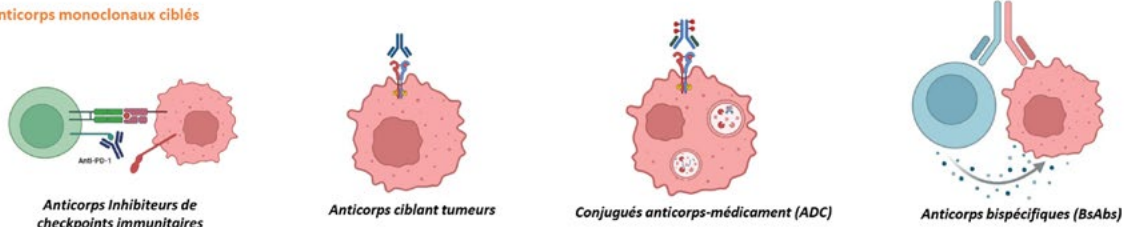
III.2.3. Anticorps monoclonaux ciblés

Les anticorps monoclonaux (AcM) utilisés en thérapie anticancéreuse se classent en plusieurs types selon leur mode d'action. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, tels que le pembrolizumab et le nivolumab, bloquent les points de contrôle immunitaires comme PD-1, PD-L1 et CTLA-4, permettant aux cellules T de renforcer leur réponse immunitaire contre les tumeurs [61]. Les AcM ciblant les tumeurs, comme le trastuzumab (ciblant HER-2 pour le cancer du sein) et le cetuximab (ciblant EGFR pour le cancer colorectal), bloquent les voies de signalisation des facteurs de croissance et inhibent directement la prolifération des cellules tumorales [62]. Les conjugués anticorps-médicament (ADC), tels que l'ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), associent des AcM à des agents cytotoxiques, permettant une administration ciblée de la chimiothérapie aux cellules cancéreuses tout en limitant les effets sur les tissus sains [63]. Les anticorps bispécifiques (BsAbs), conçus pour se lier simultanément à deux cibles différentes, renforcent l'engagement du système immunitaire en rapprochant les cellules immunitaires des cellules tumorales, augmentant ainsi l'efficacité de la destruction des cellules cancéreuses [64]. Ces différentes catégories d'AcM ont considérablement fait progresser l'immunothérapie contre le cancer, offrant des stratégies de traitement plus efficaces et ciblées, tout en réduisant la toxicité systémique.

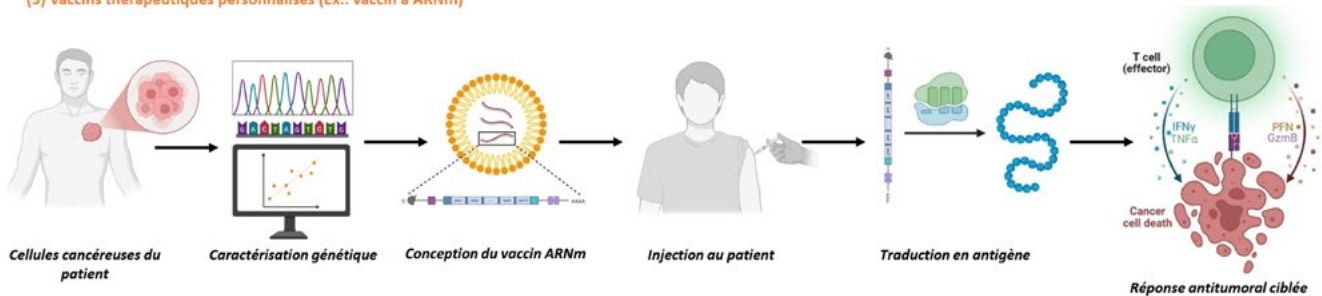
(1) Thérapies cellulaires adoptives (ex.: cellules CAR-T)



(2) Anticorps monoclonaux ciblés



(3) Vaccins thérapeutiques personnalisés (Ex.: vaccin à ARNm)



La figure 4 illustre les nouvelles stratégies d'immunothérapies personnalisées.

Le tableau 2 récapitule les essais cliniques notables conduits sur des approches immunothérapeutiques personnalisées.

Cible / Mécanisme		Statut des essais cliniques	Code de l'essai clinique
Vaccins à ARNm personnalisés			
mRNA-4157/V940	Cible des néoantigènes tumoraux et stimule une réponse immunitaire spécifique En combinaison avec le pembrolizumab	Phase II / III : En cours Recrutant	NCT06307431 NCT06295809 NCT03897881 NCT06833073
Thérapie CAR-T			
UCART CS1	Cible : CS1 Mécanisme : CAR-T allogénique ciblant l'antigène CS1, exprimé sur les cellules tumorales du myélome multiple.	Phase I : Arrêtée	NCT04142619
UCART 22	Cible : CD22 Mécanisme : CAR-T allogénique ciblant l'antigène CD22, présent sur les cellules de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).	Phase I / II : Recrutant	NCT04150497
UCART20x22	UCART20x22 Cible: CD20 et CD22 Mécanisme : CAR-T allogénique à double cible pour surmonter les mécanismes de résistance dans les lymphomes non hodgkiniens à cellules B.	Phase I / II : Recrutant	NCT05607420
CARVYKT [®] (Ciltacabtagene autoleucl)	Cible : BCMA (antigène de maturation des cellules B) Mécanisme : CAR-T autologue ciblant BCMA, exprimé sur les cellules du myélome multiple.	Approuvé en 2022 aux États-Unis et dans l'Union européenne pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins trois lignes de traitement. Phase III : En cours	NCT04181827 NCT04923893
AUCATZYL [®] (Obecabtagene autoleucl)	Cible : CD19 Mécanisme : CAR-T autologue ciblant l'antigène CD19, présent sur les cellules de la leucémie lymphoblastique aiguë.	Approuvé en 2024 aux États-Unis pour le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs B en rechute ou réfractaire. Phase II : En cours	NCT04404660

YESCARTA® (Axicabtagene ciloleucl)	Cible : CD19 Mécanisme : CAR-T autologue ciblant l'antigène CD19, présent sur les cellules de certains lymphomes à grandes cellules B.	Approuvé en 2017 aux États-Unis pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. Phase III : Achévé Recrutant	NCT03391466 NCT05605899 NCT05371093
Anticorps bispécifiques			
Amivantamab	Cible simultanément EGFR et MET pour bloquer la croissance tumorale dans le cancer du poumon non à petites cellules	Phase III : 4 essais en cours	NCT04988295 NCT04487080 NCT04538664 NCT05388669
Blinatumomab	Cible CD19 sur cellules B malignes et CD3 sur lymphocytes T pour recruter les cellules immunitaires contre la leucémie	Approuvé pour la leucémie aiguë lymphoblastique, efficacité confirmée dans plusieurs essais cliniques	

Tableau 2: État des lieux des essais cliniques notables sur les approches immunothérapeutiques personnalisées [50].

IV. DISCUSSION

Les vaccins thérapeutiques et les immunothérapies représentent une avancée majeure dans la lutte contre les maladies chroniques et le cancer. Toutefois, ces technologies innovantes font face à plusieurs contraintes. L'une des principales limitations est la complexité du microenvironnement tumoral, qui peut entraver l'efficacité des cellules T activées par ces thérapies. En effet, la présence de facteurs immunosuppresseurs, tels que les cellules T régulatrices et les macrophages associés aux tumeurs, limite la capacité du système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses efficacement [65].

En outre, la personnalisation des traitements constitue un défi majeur. Contrairement aux vaccins prophylactiques classiques, les vaccins thérapeutiques nécessitent une approche individualisée, notamment dans le cas des vaccins à néoantigènes. Cette personnalisation implique un séquençage du génome tumoral pour identifier les mutations spécifiques, une étape coûteuse et chronophage [66]. Malgré ces obstacles, plusieurs essais cliniques ont montré des résultats prometteurs. Par exemple, le vaccin à ARNm personnalisé mRNA-4157, en combinaison avec le pembrolizumab, a démontré une réduction significative du risque de récurrence dans le mélanome. De plus, plusieurs autres applications thérapeutiques, notamment pour le cancer du poumon, le carcinome à cellules rénales et le carcinome épidermoïde cutané, font actuellement l'objet d'essais cliniques [67].

Le coût élevé de ces thérapies constitue une autre barrière importante à leur accessibilité. Les traitements par cellules CAR-T, par exemple, nécessitent des infrastructures de production complexes et des protocoles de manipulation cellulaire

avancés. Bien que des progrès aient été réalisés pour réduire les coûts de production, l'accès à ces traitements reste limité dans de nombreux pays [68]. Par exemple, les thérapies CAR-T approuvées, comme Kymriah® (tisagenlecleucl) et Yescarta® (axicabtagene ciloleucl), coûtent entre 373 000 et 475 000 dollars par patient aux États-Unis [69]. Par ailleurs, les vaccins thérapeutiques, tels que le TG4001 contre les cancers HPV+, sont encore en phase de développement et nécessitent des études à plus grande échelle avant une mise sur le marché [50,70].

Sur le plan des effets secondaires, les immunothérapies ne sont pas dénuées de risques. L'activation excessive du système immunitaire peut entraîner des réactions auto-immunes, comme observé avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [71]. De plus, les patients traités par cellules CAR-T peuvent développer des syndromes inflammatoires graves, tels que le syndrome de relargage des cytokines, nécessitant une prise en charge médicale intensive [72]. Ces défis soulignent la nécessité d'un suivi rigoureux des patients et d'une amélioration des protocoles de traitement pour minimiser ces effets indésirables.

Malgré ces contraintes, les perspectives des vaccins thérapeutiques et des immunothérapies restent prometteuses. Les avancées en ingénierie génétique et en intelligence artificielle permettent aujourd'hui d'optimiser la sélection des antigènes les plus immunogènes, accélérant ainsi le développement de vaccins plus efficaces [73]. De plus, les collaborations entre entreprises biotechnologiques et laboratoires de recherche favorisent la mise en place d'essais cliniques innovants, comme en témoignent les partenariats dans le développement des vaccins personnalisés à ARNm.

L'essor des vaccins thérapeutiques et des immunothérapies repose également sur leur capacité à s'intégrer dans des stratégies de traitements combinés. Par exemple, les vaccins thérapeutiques peuvent être administrés en complément d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire afin d'amplifier la réponse des cellules T contre les tumeurs [74]. De même, les combinaisons de vaccins à vecteurs viraux et de vaccins à ARNm ont montré des résultats encourageants dans la lutte contre le VIH [75].

Enfin, l'un des défis futurs sera de garantir une accessibilité équitable à ces thérapies. Alors que les pays développés investissent massivement dans la recherche et le développement de ces traitements, leur disponibilité dans les pays à revenu faible et intermédiaire demeure incertaine. Des initiatives internationales seront nécessaires pour permettre une équité sanitaire et permettre à un plus grand nombre de patients de bénéficier de ces traitements innovants [76,77].

V. CONCLUSION

Les vaccins thérapeutiques et les immunothérapies ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement des maladies chroniques et du cancer. Toutefois, ces approches doivent encore surmonter plusieurs défis, notamment en termes d'efficacité, de personnalisation et de coûts. Les avancées technologiques, les initiatives de recherche collaborative et les stratégies de traitements combinés, permettront probablement d'améliorer leur efficacité et leur accessibilité dans les années à venir. À terme, ces avancées pourraient révolutionner la médecine et offrir de nouvelles perspectives aux patients atteints de pathologies graves.

Bibliographie

- Deyhimfar R, Izady M, Shoghi M, Kazazi MH, Ghazvini ZF, Nazari H, et al. The clinical impact of mRNA therapeutics in the treatment of cancers, infections, genetic disorders, and autoimmune diseases. *Heliyon* [Internet]. 2024 Mar 15 [cited 2025 Apr 3];10(5):e26971. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S2405844024030020>
- Barbier AJ, Jiang AY, Zhang P, Wooster R, Anderson DG. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol*. 2022 Jun 1;40(6):840–54.
- Tian Y, Hu D, Li Y, Yang L. Development of therapeutic vaccines for the treatment of diseases. *Molecular Biomedicine* [Internet]. 2022 Dec 8;3(1):40. Available from: <https://link.springer.com/10.1186/s43556-022-00098-9>
- Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* [Internet]. 2017 Jul 13;547(7662):217–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature22991>
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* (1979) [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2025 Apr 3];359(6382):1350–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar4060>
- Butterfield LH. Cancer vaccines. *The BMJ* [Internet]. 2015 Apr 22 [cited 2025 Apr 3];350:h988. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4707521/>
- Liau LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Apr 3];9(1):112–21. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2798847>
- Fukushima CM, de Groot J. Updates for newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a review of recent clinical trials. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2024 Dec [cited 2025 Apr 3];37(6):666–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39258745/>
- Clifton GT, Hale D, Vreeland TJ, Hickerson AT, Litton JK, Alatrash G, et al. Results of a Randomized Phase IIb Trial of Nelinepimut-S + Trastuzumab versus Trastuzumab to Prevent Recurrences in Patients with High-Risk HER2 Low-Expressing Breast Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Apr 3];26(11):2515–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071118/>
- Mittendorf EA, Lu B, Melisko M, Hiller JP, Bondarenko I, Brunt AM, et al. Efficacy and Safety Analysis of Nelinepimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 3];25(14):4248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036542/>
- Patel S, McWilliams D, Fischette CT, Thompson J, Daugherty FJ, Osborne CK, et al. A prospective, randomized, multicenter, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of the HER2/neu peptide GP2 + GM-CSF versus bacteriostatic saline/WFI placebo as adjuvant therapy after any trastuzumab-based therapy in HER2-positive women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2025 Apr 3];39(15_suppl):TPS604–TPS604. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS604
- Chick RC, Clifton GT, Hale DF, Vreeland TJ, Hickerson AT, Kemp Bohan PM, et al. Subgroup analysis of nelinepimut-S plus GM-CSF combined with trastuzumab versus trastuzumab alone to prevent recurrences in patients with high-risk, HER2 low-expressing breast cancer. *Clin Immunol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Apr 3];225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485895/>
- O'Shea AE, Clifton GT, Peoples GE. Results from a randomized trial combining trastuzumab with a peptide vaccine suggest a role for HER2-targeted therapy in triple-negative breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2025 Apr 3];12(23):2318. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8590818/>
- O'Shea AE, Clifton GT, Qiao N, Heckman-Stoddard BM, Wojtowicz M, Dimond E, et al. Phase II Trial of Nelinepimut-S Peptide Vaccine in Women with Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer Prevention Research* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Apr 3];16(6):333–42. Available from: <https://cancerpreventionresearch/article/16/6/333/726436/Phase-II-Trial-of-Nelinepimut-S-Peptide-Vaccine-in>
- Cáceres-Lavernia HH, Neninger-Vinageras E, Varona-Rodríguez LM, Olivares-Romero YA, Sánchez-Rojas I, Mazonra-Herrera Z, et al. Racotumomab in Non-Small Cell Lung Cancer as Maintenance and Second-Line Treatment. *MEDICC Rev* [Internet]. 2021 Aug 22;23(3–4). Available from: <https://medicreview.org/racotumomab-non-small-cell-lung-cancer-maintenance-treatment/>
- M H, E N, RA O, E S, K C, RM A, et al. Safety and Efficacy of Racotumomab-alum or Nimotuzumab versus Docetaxel as switch maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a Phase III open label randomized non-inferiority trial. *Global Surgery* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 3];7(1). Available from: <https://www.oatext.com/safety-and-efficacy-of-racotumomab-alum-or-nimotuzumab-versus-docetaxel-as-switch-maintenance-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung.php>
- Quiox E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouaid C, Papai Z, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): Results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Apr 3];17(2):212–23. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1470204515004830>
- Gote V, Bolla PK, Komineni N, Butreddy A, Nukala PK, Palakurthi SS, et al. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 2700 [Internet]. 2023 Jan 31 [cited 2025 Apr 3];24(3):2700. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2700/htm>
- eber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet* [Internet]. 2024 Feb 17 [cited 2025 Apr 3];403(10427):632–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38246194/>
- Gainor JF, Patel MR, Weber JS, Gutierrez M, Bauman JE, Clarke JM, et al. T-cell Responses to Individualized Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Alone or in Combination with Pembrolizumab in the Phase 1 KEYNOTE-603 Study. *Cancer Discov* [Internet]. 2024

- Nov 1 [cited 2025 Apr 3];14(11):OF1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39115419/>
- [21] Awad MM, Hao Y, Li S, Kaul M, Seebach F, Goncalves P, et al. 1503TIP A phase II study of cemiplimab plus BNT116 versus cemiplimab alone in first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression $\geq 50\%$. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Apr 3];34:S846. Available from: <https://www.annalsofncology.org/action/showFullText?pii=S0923753423033719>
- [22] Atmaca A, Alt J, Baz DV, Dziadziszko R, Moreno V, Pose V, et al. 1486 Preliminary results from LuCa-MERIT-1, a phase I trial evaluating BNT116, a fixed antigen mRNA vaccine, plus cemiplimab in advanced non-small cell lung cancer after progression on PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Apr 3];12(Suppl 3):A1716–A1716. Available from: https://jitc.bmj.com/content/12/Suppl_3/A1716
- [23] Santos PM, Butterfield LH. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines. *J Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 3];200(2):443. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5880540/>
- [24] Lee KW, Yam JWP, Mao X. Dendritic Cell Vaccines: A Shift from Conventional Approach to New Generations. *Cells* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Apr 3];12(17):2147. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10486560/>
- [25] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Jul 29 [cited 2025 Apr 3];363(5):411–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001294>
- [26] Mitsogiannis I, Tzelvel L, Dellis A, Issa H, Papatsoiris A, Moussa M. Prostate cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2022 May 4 [cited 2025 Apr 3];22(5):577–90. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2022.2027904>
- [27] oley CR, Swan SL, Swartz MA. Engineering Challenges and Opportunities in Autologous Cellular Cancer Immunotherapy. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2024 Jan 15 [cited 2025 Apr 3];212(2):188–98. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2300642>
- [28] Adhikary S, Pathak S, Palani V, Acar A, Banerjee A, Al-Dewik NI, et al. Current Technologies and Future Perspectives in Immunotherapy towards a Clinical Oncology Approach. *Biomedicines* 2024, Vol 12, Page 217 [Internet]. 2024 Jan 18 [cited 2025 Apr 3];12(1):217. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/1/217/htm>
- [29] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:261–79.
- [30] Leal L, Guardo AC, Moron-Lopez S, Salgado M, Mothe B, Heirman C, et al. Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection. *AIDS* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 3];32(17):2533–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289805/>
- [31] Loret EP, Darque A, Jouve E, Loret EA, Nicolino-Brunet C, Morange S, et al. Erratum to: Intradermal injection of a Tat Oyi-based therapeutic HIV vaccine reduces of 1.5 log copies/mL the HIV RNA rebound median and no HIV DNA rebound following cART interruption in a phase I/II randomized controlled clinical trial. *Retrovirology* [Internet]. 2016 May 9 [cited 2025 Apr 3];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160192/>
- [32] Cafaro A, Schietroma I, Sernicola L, Belli R, Campagna M, Mancini F, et al. Role of HIV-1 Tat Protein Interactions with Host Receptors in HIV Infection and Pathogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Apr 3];25(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38338977/>
- [33] van Duijn J, Stieh D, Fernandez N, King D, Gilmour J, Tolboom J, et al. Mosaic HIV-1 vaccination induces anti-viral CD8 + T cell functionality in the phase 1/2a clinical trial APPROACH. *J Virol* [Internet]. 2023 Oct 31 [cited 2025 Apr 3];97(10). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01126-23>
- [34] Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet* [Internet]. 2018 Jul 21 [cited 2025 Apr 3];392(10143):232–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047376/>
- [35] Matarazzo L, Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front Immunol*. 2023 Apr 24;14:1172691.
- [36] Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*. 2020 Aug 1;65:14–20.
- [37] Lok AS, Pan CQ, Han SHB, Trinh HN, Fessel WJ, Rodell T, et al. Randomized phase II study of GS-4774 as a therapeutic vaccine in virally suppressed patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 3];65(3):509–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210427/>
- [38] oni C, Janssen HLA, Rossi M, Yoon SK, Vecchi A, Barili V, et al. Combined GS-4774 and Tenofovir Therapy Can Improve HBV-Specific T-Cell Responses in Patients With Chronic Hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Apr 3];157(1):227–241.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930022/>
- [39] Horta D, Forné M, Agustí A, Raga A, Martín-Cardona A, Hernández-Soto JM, et al. Efficacy of Hepatitis B Virus Vaccines HBVaxpro40® and Fendrix® in Patients with Chronic Liver Disease in Clinical Practice. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Apr 3];10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016211/>
- [40] Aguilar J, León Y, Lobaina Y, Freyre F, Fernández G, Sanchez AL, et al. Five-year Follow-up of Chronic Hepatitis B Patients Immunized by Nasal Route with the Therapeutic Vaccine HeberNasvac. *Euroasian J Hepatogastroenterol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Apr 3];8(2):133–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828555/>
- [41] Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2025 Apr 3];381(25):2429–39. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1909953>
- [42] Ding H, Zhang J, Zhang F, Xu Y, Yu Y, Liang W, et al. Effectiveness of combination therapy with ISA101 vaccine for the treatment of human papillomavirus-induced cervical cancer. *Front Oncol*. 2022 Oct 10;12:990877.
- [43] Sousa LG De, Rajapakshe K, Rodriguez Canales J, Chin RL, Feng L, Wang Q, et al. ISA101 and nivolumab for HPV-16+ cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2022 Feb 22 [cited 2025 Apr 3];10(2):e004232. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9066369/>
- [44] Borcoman E, Lalanne A, Delord JP, Cassier PA, Rolland F, Salas S, et al. Phase Ib/II trial of tipapkinogene sovacivec, a therapeutic human papillomavirus16-vaccine, in combination with avelumab in patients with advanced human papillomavirus16-positive cancers. *Eur J Cancer*. 2023 Sep 1;191:112981.
- [45] von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Apr 3];64(5):1037–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595677/>
- [46] Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2025 Apr 3];97(4):742–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470968/>
- [47] Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, Casteels K, Danne T, Gündert M, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Apr 3];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256036/>
- [48] reenbaum C, Atkinson M, Baidal D, Battaglia M, Becker D, Bingley P, et al. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2025 Apr 3];318(19):1891–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164254/>
- [49] Nguyen TL, Choi Y, Im J, Shin H, Phan NM, Kim MK, et al. Immunosuppressive biomaterial-based therapeutic vaccine to treat multiple sclerosis via re-establishing immune tolerance. *Nature Communications* 2022 13:1 [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2025 Apr 3];13(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35263-9>
- [50] National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
- [51] Li X, You J, Hong L, Liu W, Guo P, Hao X. Neoantigen cancer vaccines: a new star on the horizon. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2023 Apr 15 [cited 2025 Apr 4];21(4):274–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38164734/>
- [52] Nguyen BQT, Tran TPD, Nguyen HT, Nguyen TN, Pham TMQ, Nguyen HTP, et al. Improvement in neoantigen prediction via integration of RNA sequencing data for variant calling. *Front Immunol*. 2023 Sep 4;14:1251603.
- [53] Buonaguro L, Tagliamonte M. Peptide-based vaccine for cancer therapies. *Front Immunol*. 2023 Aug 16;14:1210044.
- [54] Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Apr 4];23(10):e450–8. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1470204522003722>
- [55] Elmarasi M, Elkonaissi I, Elsabagh AA, Elsayed E, Elsayed A, Elsayed B, et al. CAR-T cell therapy: Efficacy in management of cancers, adverse effects, dose-limiting toxicities and long-term follow up. *Int Immunopharmacol*. 2024 Jun 30;135:112312.
- [56] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Apr 4];378(5):439–48. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709866>
- [57] Yao R, Xie C, Xia X. Recent progress in mRNA cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 4];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38282471/>

[58] Morgan S. mRNA Vaccine Slows Melanoma Recurrence. *Cancer Discov* [Internet]. 2023 Jun 2 [cited 2025 Apr 4];13(6):1278. Available from: /cancerdiscovery/article/13/6/1278/726966/mRNA-Vaccine-Slows-Melanoma-RecurrenceRNA-Vaccine

[59] Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, Hopson K, Levin N, Paria BC, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2025 Apr 4];130(11):5976-88. Available from: https://doi.org/10.1172/JCI134915.

[60] Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-Perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2025 Apr 4];23(8):1898-909. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411277/

[61] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2021 Jan 24 [cited 2025 Apr 4];16:223-49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197221/

[62] Liu L, Chen J. Therapeutic antibodies for precise cancer immunotherapy: Current and future perspectives. *Medical Review* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 4];2(6):555-69. Available from: https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/mr-2022-0033/html

[63] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond. *Trends Cancer* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 4];6(2):130-46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061303/

[64] van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* [Internet]. 2023 Jul 8 [cited 2025 Apr 4];402(10396):142-58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37271153/

[65] Ghebremedhin A, Athavale D, Zhang Y, Yao X, Balch C, Song S. Tumor-Associated Macrophages as Major Immunosuppressive Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Apr 4];16(19):3410. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11475569/

[66] Hao Q, Long Y, Yang Y, Deng Y, Ding Z, Yang L, et al. Development and Clinical Applications of Therapeutic Cancer Vaccines with Individualized and Shared Neoantigens. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 4];12(7):717. Available from: https://www.mdpi.com/2076-393X/12/7/717/html

[67] Galant N, Krzyżanowska N, Krawczyk P. mRNA vaccines in the treatment of cancer. *Oncology in Clinical Practice* [Internet]. 2024 Aug 6 [cited 2025 Apr 4]; Available from: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/101582

[68] Harrison RP, Zylberberg E, Ellison S, Levine BL. Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods. *Cytotherapy* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Apr 4];21(2):224-33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770285/

[69] Kamal-Bahl S, Puckett JT, Bagchi I, Miller-Sonet E, Huntington SF. Barriers and Solutions to Improve Access for Chimeric Antigen Receptor Therapies. *Immunotherapy* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 4];14(9):741-53. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/imt-2022-0037

[70] Zheng Q, He M, Mao Z, Huang Y, Li X, Long L, et al. Advancing the Fight Against Cervical Cancer: The Promise of Therapeutic HPV Vaccines. *Vaccines* 2025, Vol 13, Page 92 [Internet]. 2025 Jan 19 [cited 2025 Apr 4];13(1):92. Available from: https://www.mdpi.com/2076-393X/13/1/92/html

[71] Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. *Semin Cancer Biol*. 2020 Aug 1;64:93-101.

[72] Giavridis T, Van Der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Medicine* 2018 24:6 [Internet]. 2018 May 28 [cited 2025 Apr 4];24(6):731-8. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-018-0041-7

[73] Farzan R. Artificial intelligence in Immuno-genetics. *Bioinformation* [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2025 Apr 4];20(1):29. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10859949/

[74] Zanotta S, Galati D, De Filippi R, Pinto A. Enhancing Dendritic Cell Cancer Vaccination: The Synergy of Immune Checkpoint Inhibitors in Combined Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 7509 [Internet]. 2024 Jul 9 [cited 2025 Apr 4];25(14):7509. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7509/html

[75] Tarrés-Freixas F, Clotet B, Carrillo J, Blanco J. Nucleic Acid Vaccines Encoding Proteins and Virus-like Particles for HIV Prevention. *Vaccines* 2024, Vol 12, Page 298 [Internet]. 2024 Mar 12 [cited 2025 Apr 4];12(3):298. Available from: https://www.mdpi.com/2076-393X/12/3/298/html

[76] Medina-Olivares FJ, Gómez-De León A, Ghosh N, Qian L, Ataca Atilla P, Devarakonda S. Obstacles to global implementation of CAR T cell therapy in myeloma and lymphoma. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 4];14:1397613. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11294242/

[77] Gautam S, Gautam B, Shilpakar R, Sudhamshu KC, Kurmi OP. CAR-T cell therapy in developing countries: how long should we wait? *J Immunother Cancer* [Internet]. 2024 Dec 22 [cited 2025 Apr 4];12(12):e009611. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11664337/



Esomeprazole

Protection puissante de votre estomac



Réduit l'acidité gastrique
et soulage les brûlures



Traite les reflux
et l'œsophagite

LA GAMME
MESOPRAL



14 gélules
gastro-résistantes
Voie orale

20 mg



EFFICACITÉ
Cliniquement
prouvée



QUALITÉ
Normes internationales
de fabrication



CONFIANCE
Un engagement
pour votre santé



ACCESSIBILITÉ
Des solutions adaptées
à vos besoins



CARDIOTOXICITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE : MÉCANISMES, SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE.

Yasmina Bououdina

Auteur : Yasmina Bououdina, maître assistante en cardiologie CHU Beni messous, Alger,

Co auteur : Mohammed Chettibi, professeur chef de service de cardiologie du CHU Beni Messous Alger.

Abstract

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers en permettant une amélioration significative de la survie des patients atteints de tumeurs solides et hématologiques. Toutefois, elle n'est pas exempte d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires, qui peuvent compromettre son utilisation et affecter la qualité de vie des patients. La cardiotoxicité induite par l'immunothérapie, bien que rare, peut être sévère et nécessite une surveillance rigoureuse.

Mots-clés : Immunothérapie, cardiotoxicité, myocardite immuno-induite, troponines.

INTRODUCTION

L'immunothérapie par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICIs, pour Immune Checkpoint Inhibitors) représente une avancée majeure dans les thérapies anti-cancéreuses, ayant bouleversé la prise en charge de ces patients. Les ICIs se présentent sous forme d'anticorps monoclonaux bloquant des récepteurs inhibiteurs, ou ligands, sur les cellules T, permettant ainsi au système immunitaire de réagir plus fortement contre les cellules tumorales. L'impact majeur de cette nouvelle classe thérapeutique dans le traitement du cancer a par ailleurs été récompensé par le prix Nobel de médecine attribué aux deux immunologistes à l'origine des ICIs : James Allison et Tasuku Honjo [1]. Cependant, cette approche thérapeutique a été associée à un large éventail d'effets secondaires, parmi lesquels la cardiotoxicité. Bien que relativement rare, cette dernière émerge comme une complication significative et potentiellement fatale.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Mécanisme d'action des ICIs

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire,

tels que les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), de PD-L1 (atezolizumab) ainsi que les inhibiteurs de CTLA-4 (tremelimumab) et de LAG3, sont des agents qui amplifient l'activation du système immunitaire en empêchant la régulation négative du système immunitaire (figure 1). En effet, l'expression par la cellule tumorale de certains ligands de l'hôte tels que le PD-L1 inactivent les lymphocytes T et leur permettent ainsi d'échapper au système immunitaire. L'inhibition de ce contrôle négatif par les ICIs entraîne une activation des lymphocytes T qui peuvent alors cibler et détruire les cellules tumorales. [1].

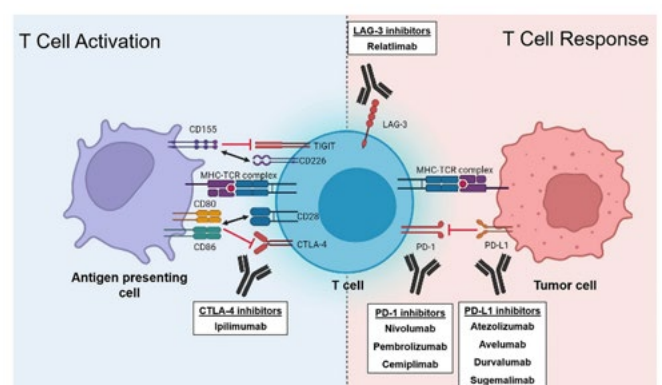


Figure 1 : Mécanismes d'actions des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

La réponse aux ICIs dépend de l'immunogénicité de la tumeur. Cela signifie que plus une tumeur sollicite

une réaction du système immunitaire de l'hôte, plus cette tumeur répondra aux ICIs. Parmi les tumeurs répondant le mieux à ces thérapeutiques, on cite le mélanome malin, ou encore les lymphomes. Ces molécules peuvent être utilisées seules, en combinaison avec d'autres ICIs ou avec d'autres molécules de chimiothérapie (figure 2).

Cependant, cette activation prolongée du système immunitaire, peut aussi entraîner des réactions

auto-immunes contre des tissus normaux, y compris le cœur. Les tissus les plus fréquemment touchés sont les tissus à exposition environnementale importante tels que l'appareil respiratoire, ou les tissus prédisposés à l'atteinte auto-immune tels que la thyroïde. Ces réactions immunitaires sont d'autant plus fréquentes si plusieurs ICIs sont combinés [2].

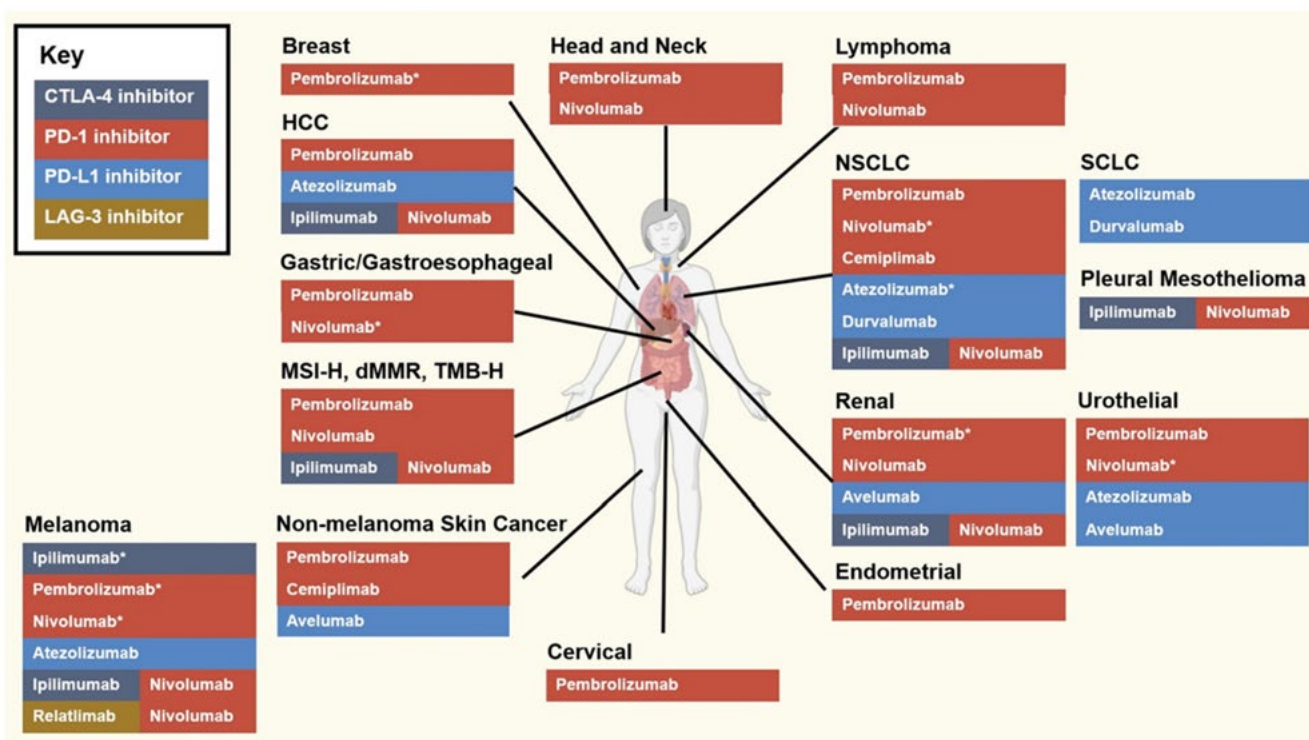


Figure 2 : Applications thérapeutiques des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires en oncologie.

Le mécanisme exact de la toxicité cardiaque liée aux ICIs n'est pas complètement élucidé, mais plusieurs hypothèses existent. Il semble que l'activation des lymphocytes T par les ICIs entraîne une réponse auto-immune dirigée contre les cellules du muscle cardiaque, notamment contre les cellules myocardiques, les fibres musculaires cardiaques et les cellules endothéliales des vaisseaux coronaires. Cela provoque une inflammation locale, une nécrose cellulaire et une altération de la fonction cardiaque [3].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Sur le plan cardiaque, la toxicité induite par les ICIs est rare, mais elle peut avoir des conséquences graves. En effet, les premiers essais sur les ICIs rapportaient une faible incidence de complications cardiovasculaires (< 1% des cas) [1]. Toutefois, ces complications, bien que rares, étaient fatales dans

la moitié des cas.

- **Myocardite** : dite immuno-médiée, est la complication la plus fréquente. Elle est caractérisée par une inflammation du myocarde pouvant entraîner une insuffisance cardiaque aiguë et des troubles du rythme. Elle peut être associée ou pas à une atteinte péricardique. Cette myocardite est en général à manifestation précoce (dans les 30 jours après le début du traitement), voire après les 4 premiers cycles d'ICIs, et est fréquemment fulminante [2].
- **Péricardite** : bien que peu fréquente, a déjà été décrite chez les patients sous ICIs. Elle peut se présenter avec ou sans épanchement péricardique.
- **Arythmies** : Elles sont représentées par les troubles de conductifs et les tachyarythmies.

Les tachyarythmies sont fréquentes chez les patients sous ICIs, mais leur apparition est rarement isolée et sont souvent associés à d'autres manifestations cardiaque (myocardites par exemple) ou extra cardiaque. Elles peuvent être fatales et entraîner le décès du patient. Les troubles conductifs, sont plus rares que les tachyarythmies mais peuvent être de haut grade et nécessitent alors une prise en charge urgente.

- **Insuffisance cardiaque :** résultant d'une dysfonction myocardique secondaire à l'inflammation et à l'atteinte endothéliale. Elle survient en général plus de 90 jours après le début du traitement.
- **Autres complications:** d'autres manifestations cardiovasculaires ont été décrites chez les patients sous ICIs telles que des dyslipidémies, une hypertension artérielle ou une athérosclérose accélérée chez ces patients.

DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE

La détection précoce des effets cardiaques indésirables liés aux ICIs est cruciale, car les signes de cardiotoxicité peuvent être subtils et se développer de manière insidieuse. La stratégie de prise en charge de ces patients repose alors sur une stratification du risque avant traitement et une surveillance rigoureuse en fonction de ce risque.

Évaluation du Risque Cardiaque

Avant d'initier une immunothérapie, une évaluation initiale du risque de cardiotoxicité doit être réalisée, en prenant en compte les facteurs de risque prédisposant à la cardiotoxicité aux ICIs. Parmi ces facteurs, on compte le traitement par ICIs combinés, le traitement associant ICIs et autre chimiothérapie cardiotoxique, la présence d'un effet indésirable non cardiaque des ICIs, ou encore les antécédents de maladies cardiovasculaires établies. Ces patients sont considérés à haut risque de développer une cardiotoxicité et doivent être surveillés de manière plus étroite ^[4].

Surveillance Clinique et électrique:

Avant l'initiation du traitement, un examen clinique et un ECG sont indiqués chez tous les patients en

baseline. Cela permettra de connaître le statut clinique du patient à l'initiation du traitement, et de pouvoir détecter toute nouvelle symptomatologie telle qu'une dyspnée ou l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs.

L'ECG enregistré avant le traitement permettra de distinguer une anomalie préexistante, d'un nouveau trouble conductif ou rythmique lié à une toxicité des ICIs. Cette surveillance se fait à chaque cycle, à 6 mois, puis chaque 12 mois.

Les biomarqueurs :

Dans le traitement par immunothérapie, une surveillance biologique régulière est cruciale. Elle repose principalement sur la surveillance du taux de troponines et des BNP. Une élévation de la troponine peut indiquer une myocardite, tandis qu'un taux élevé de BNP peut suggérer une insuffisance cardiaque. Cette surveillance se fait par des dosages effectués après le 2e cycle, le 3e cycle et le 4e cycle d'ICIs pour la troponinémie, et en début et fin de traitement pour les BNP. Toute augmentation des biomarqueurs alertera le clinicien sur une possible cardiotoxicité, et doit impérativement indiquer une échocardiographie d'évaluation ^[4].

L'imagerie : l'échocardiographie et l'IRM cardiaque

L'échocardiographie : est essentielle pour évaluer la fonction cardiaque. Elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et d'identifier toute trouble de la cinétique myocardique, comme c'est le cas lors d'une myocardite. Toutefois, elle n'est obligatoire en baseline que chez les patients considérés à haut risque. En cas d'élévation des troponines, une échocardiographie est nécessaire afin d'évaluer la FEVG ainsi que le strain par la mesure du GLS.

L'IRM cardiaque : est un examen clé en cas de suspicion de myocardite. Elle confirmera la présence de lésions myocardiques inflammatoires, notamment la présence d'œdème et de fibrose myocardique. Dans de très rares cas, l'IRM est insuffisante et une biopsie endomyocardique sera nécessaire afin de poser le diagnostic de cardiotoxicité ^[5].

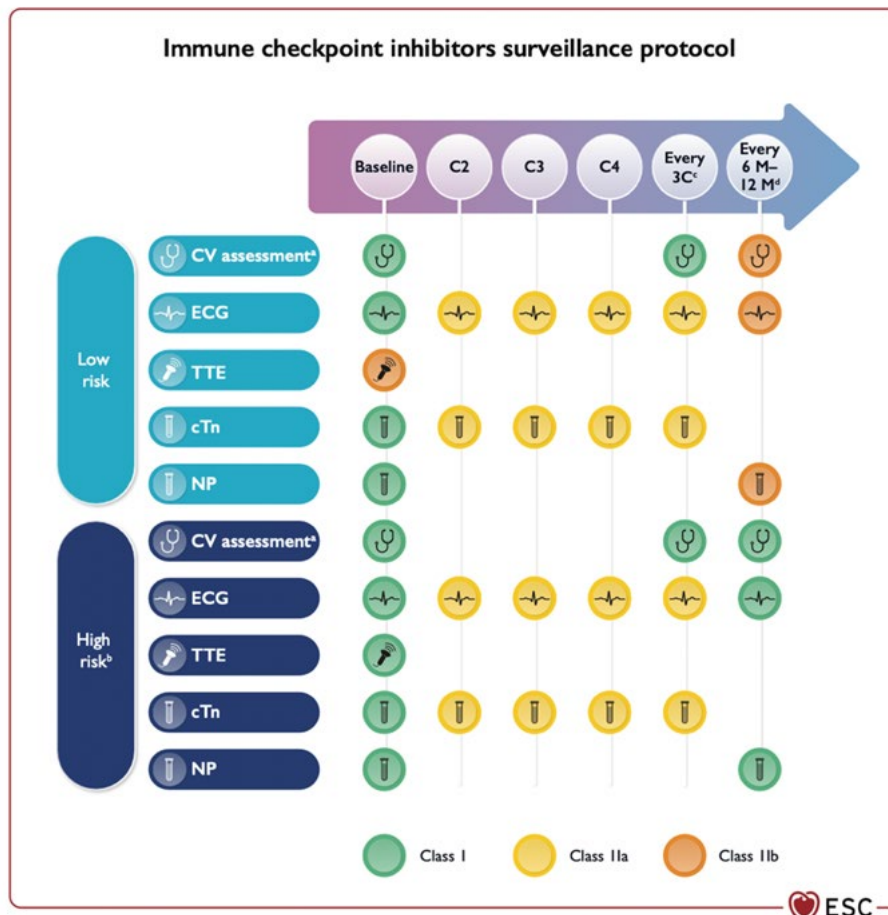


Figure 3 : Protocole de surveillance des patients sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

PRISE EN CHARGE DE LA CARDIOTOXICITÉ AUX ICIS:

Le traitement de la cardiotoxicité induite par les ICIs repose sur une approche précoce et agressive. Les recommandations de l'ESC de 2022 soulignent l'importance de l'arrêt immédiat de l'immunothérapie en cas de myocardite confirmée ou de signes d'insuffisance cardiaque.

Arrêt de l'Immunothérapie

Le traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire doit être interrompu dès la suspicion d'une cardiotoxicité, en particulier dans le cas d'une myocardite ou d'une dysfonction cardiaque significative. Cela permet de réduire l'aggravation de l'inflammation cardiaque et de prévenir des complications graves telles que la défaillance cardiaque. L'arrêt définitif ou temporaire de l'immunothérapie est discuté par une équipe multidisciplinaire en fonction de la gravité de l'atteinte et des options thérapeutiques s'offrant au patient.

Traitement Immunosuppresseur

Les corticostéroïdes représentent le traitement de première intention pour traiter la myocardite induite par les ICIs avec instabilité hémodynamique, présentant des arythmies ventriculaires ou des troubles conductifs. Selon les recommandations de l'ESC, une dose initiale de méthylprednisolone (1 mg/kg/jour) est généralement administrée, avec une réduction progressive en fonction de la réponse clinique du patient (figure 4).

Dans les cas résistants ou réfractaires, des traitements additionnels, tels que l'inflximab (un inhibiteur du TNF- α) ou d'autres agents immunosuppresseurs, peuvent être envisagés. Ces traitements visent à moduler la réponse immunitaire excessive et à prévenir la destruction myocardique [4,6].

Traitement Médical

Les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction ventriculaire gauche nécessitent un traitement médical constitué des piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, agissant d'une part sur les symptômes

et d'autres part sur le remodelage inverse du ventricule gauche. Ce traitement médical est composé d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des bêta-bloquants, des antagonistes minéralocorticoïdes, des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose (SGLT2) et des diurétiques. Dans les cas les plus graves, un support

mécanique à travers des dispositifs telle que les pompes de circulation extracorporelle (ECMO) peut être nécessaire, et sera instauré en fonction des recommandations en vigueur dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de gestion du choc cardiogénique [4,6,7].

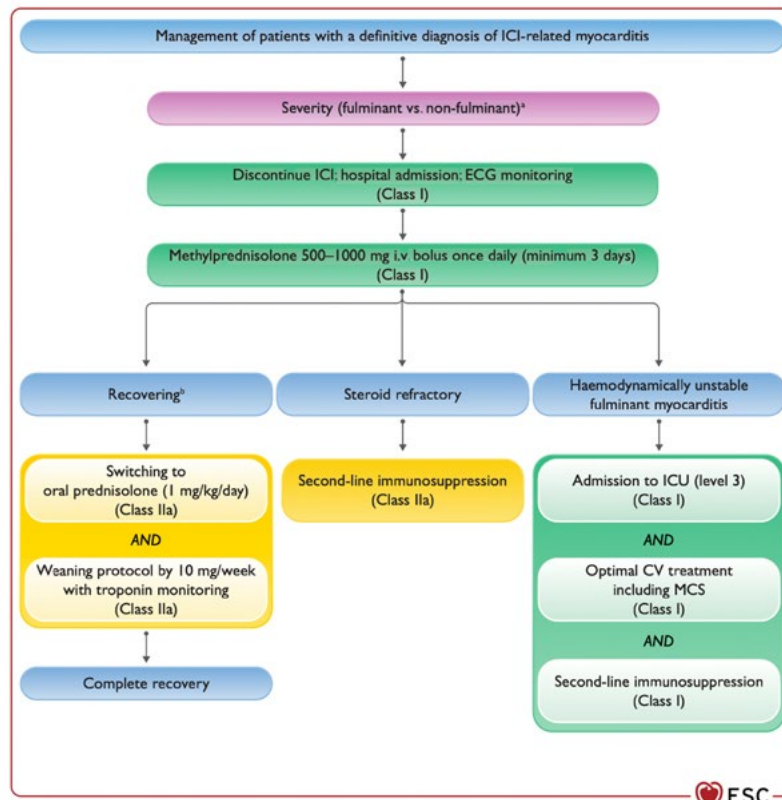


Figure 4 : Protocole de prise en charge en cas de cardiotoxicité induite par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

CONCLUSION

Bien que la cardiotoxicité induite par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire soit relativement rare, elle constitue une complication sérieuse, potentiellement fatale, pour les patients traités pour un cancer. La compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, ainsi qu'une surveillance précoce et continue, sont essentielles pour la gestion efficace de cette complication. En suivant les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2022, les cliniciens peuvent mieux détecter, prévenir et traiter ces effets indésirables, assurant ainsi la sécurité et l'efficacité du traitement anticancéreux tout en préservant la santé cardiaque des patients.

Références:

[1] Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Oncology: Current Uses and Future Directions. JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2022 Dec 20;4(5):579-597. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.004. PMID: 36636451; PMCID: PMC9830229.

[2] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol. 2018 Sep;19(9):e447-e458. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1. PMID: 30191849.

[3] Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, Nohria A. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. Curr Oncol Rep. 2021 May 3;23(7):79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6. PMID: 33937956; PMCID: PMC8088903.

[4] Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, Marianne C Aznar, Jutta Bergler-Klein, and al, ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022.

[5] Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail 2021;23:1725-1735.

[6] Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. Circ Heart Fail 2020;13:e007405.

[7] Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015;36:2921-2964.



علم و صحة
Science & Santé

RANIBIZUMAB SAIDAL®

10 mg/ml



Redonnez de l'éclat
à votre monde



Certificat N°021-DZ/24



Évaluation de la conformité des biosimilaires par rapport aux médicaments de référence : comparabilité physico-chimique et données cliniques.

Assessment of the conformity of biosimilars with reference medicines: physicochemical comparability and clinical data.

Pr BOUDIS Abdelhakim

Université des sciences de la santé.

Résumé

Les biosimilaires sont des médicaments biologiques développés pour être similaires à des produits de référence déjà autorisés. Contrairement aux génériques, leur nature complexe et les procédés de fabrication propres aux biomédicaments empêchent une copie exacte. L'évaluation de leur conformité est donc essentielle pour garantir leur efficacité et sécurité.

L'évaluation suit une démarche comparative en plusieurs étapes, débutant par une caractérisation approfondie des propriétés physico-chimiques et biologiques du biosimilaire. Des études non cliniques in vitro (et parfois in vivo) sont ensuite réalisées. Si nécessaire, des essais cliniques sont menés pour comparer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité entre le biosimilaire et le médicament de référence.

Les données générées dans cette approche permettent d'identifier toute différence potentielle. L'objectif n'est pas de réévaluer l'efficacité thérapeutique, mais de démontrer une absence de différence cliniquement significative. Les résultats des comparaisons doivent établir une équivalence stricte dans les paramètres critiques.

Cette approche garantit que les biosimilaires offrent une alternative thérapeutique fiable sans compromettre la qualité, la sécurité ou l'efficacité. L'analyse comparative détaillée permet une autorisation réglementaire fondée sur la similarité démontrée, assurant ainsi la confiance des professionnels de santé et des patients.

L'objectif de cet article est de clarifier les critères retenus pour l'évaluation de la conformité des biosimilaires, en s'appuyant à la fois sur les comparaisons physico-chimiques et sur les données cliniques disponibles.

Mots clefs : Biosimilaire, Comparabilité, Conformité règlementaire, Caractérisation physico-chimique, Études cliniques, Efficacité thérapeutique.

INTRODUCTION

Les médicaments biologiques similaires (ou biosimilaires) sont conçus pour être équivalents à un médicament biologique de référence en termes de qualité, sécurité et efficacité. Cependant, en raison de la complexité des biomolécules et des procédés de fabrication, leur évaluation ne peut se limiter à une simple conformité aux standards publics, tels que les monographies de pharmacopée ^[1].

Le développement d'un biosimilaire repose sur une démonstration rigoureuse de sa similarité avec un médicament de référence autorisé. Cette comparabilité est évaluée à travers une série d'analyses physico-chimiques avancées, des tests fonctionnels, ainsi que des études précliniques et cliniques. L'objectif est de garantir que d'éventuelles différences n'affectent pas l'efficacité thérapeutique ou la sécurité du produit ^[1-2].

Compte tenu de l'évolution de l'intérêt accordé

par l'investisseur algérien à cette gamme, au vu du nombre de projets validés, en cours de validation ou à l'étape préliminaire (sur dossier), il est primordial de mettre l'accent sur certaines pratiques techniques jugées essentielles pour la validation des biosimilaires, que ce soit par le fabricant ou par l'autorité compétente.

L'objectif de cet article est de clarifier les critères retenus pour l'évaluation de la conformité des biosimilaires, en s'appuyant à la fois sur les comparaisons physico-chimiques et sur les données cliniques disponibles.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Approche d'évaluation des biosimilaires

L'évaluation des biosimilaires repose sur une approche comparative rigoureuse qui vise à démontrer une haute similarité avec le médicament de référence. Cette approche, définie par les grandes agences de réglementation (EMA, FDA, ICH, OMS), suit un processus en plusieurs étapes intégrant des analyses physico-chimiques, fonctionnelles, précliniques et cliniques. L'objectif est de s'assurer que d'éventuelles différences n'ont pas d'impact significatif sur l'efficacité et la sécurité du produit. Les principes de cette évaluation s'appuient sur plusieurs lignes directrices internationales [1-8].

Sur la base de ces référentiels, l'évaluation des biosimilaires repose sur quatre piliers fondamentaux :

Comparabilité physico-chimique et structurale

- Analyse détaillée de la structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.
- Caractérisation des modifications post-traductionnelles et de la stabilité.
- Évaluation des propriétés physico-chimiques et biophysiques à l'aide de technologies de pointe [2,3,5].

Comparabilité fonctionnelle

- Études in vitro des propriétés biologiques du biosimilaire.
- Tests fonctionnels pour s'assurer de la conservation du mécanisme d'action du produit de référence [1,3,4].

Comparabilité préclinique (études in vivo)

- Évaluation de la toxicité et de l'immunogénicité selon les recommandations des lignes directrices [4,6].

Comparabilité clinique (essais cliniques)

- Études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparatives.
- Confirmation de l'équivalence en termes d'efficacité et de tolérance.
- Suivi post-commercialisation axé sur l'immunogénicité et la sécurité à long terme [6-8].

Comparabilité physico-chimique et structurale

L'évaluation de la comparabilité physico-chimique et structurale constitue l'une des étapes initiales de l'étude de la comparabilité d'un biosimilaire. Cette analyse repose sur des méthodes de pointe permettant d'examiner la structure et les propriétés du produit.

Caractérisation du médicament de référence

Avant d'évaluer un biosimilaire, il est impératif de définir précisément le médicament biologique de référence (RMP) en identifiant sa marque, sa formulation, son dosage, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et sa présentation. Le biosimilaire doit être comparé au RMP dans des conditions strictement équivalentes, notamment en termes de forme et de concentration. Il est essentiel d'analyser plusieurs lots du RMP pour prendre en compte les variations liées au procédé de fabrication, ainsi que les aspects relatifs à la stabilité et aux conditions de stockage. Par exemple, pour un anticorps monoclonal, cette approche permet d'évaluer la variabilité des profils de glycosylation, caractéristique critique influençant à la fois l'efficacité du traitement et son potentiel immunogène [6].

Comparabilité de la séquence primaire

L'évaluation de la séquence primaire est une étape fondamentale pour établir la comparabilité entre un

Masse moléculaire

L'analyse de la masse moléculaire est réalisée à l'état intact et après réduction chimique ou enzymatique. Cette caractérisation repose sur des techniques telles que la chromatographie d'exclusion de taille (SEC), l'électrophorèse sur gel (SDS-PAGE) et la spectrométrie de masse, permettant d'évaluer la masse exacte du biosimilaire et de vérifier son homogénéité par rapport au produit de référence. La figure 2 illustre l'exemple de l'évaluation de la masse moléculaire et des variants de taille par SDS-PAGE. Un lot de Fraven[®] provenant de chaque site de fabrication est comparé à un lot de Neupogen, mettant en évidence leur profil de masse et d'agrégation ^[10].

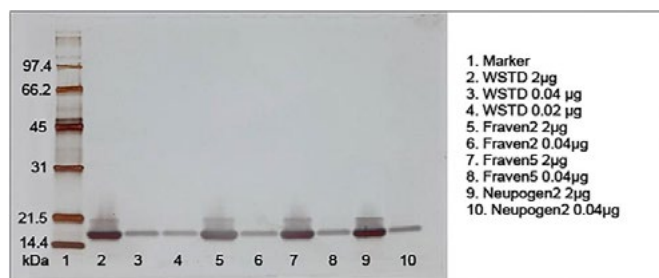


Figure 2 : Évaluation de la masse moléculaire et des variants de taille par SDS-PAGE. Un lot de Fraven[®] provenant de chaque site de fabrication et un lot de Neupogen[®].^[10]

Position des ponts disulfures

Les ponts disulfures sont déterminants pour la stabilité structurale et l'activité biologique des protéines thérapeutiques. Leur position et leur intégrité sont analysées par spectrométrie de masse, chromatographie en phase liquide et électrophorèse, permettant de s'assurer que les liaisons disulfures sont correctement formées et comparables à celles du produit de référence ^[11,27].

Établissement de la comparabilité de la séquence primaire

Une fois un lot représentatif du biosimilaire produit, sa séquence primaire est déterminée et comparée à celle du RMP. Cette comparaison est réalisée en suivant les mêmes approches analytiques que celles utilisées pour le RMP ^[6]. La présence d'une séquence identique confirme que l'expression du gène utilisé pour le biosimilaire est correcte et conforme à l'original.

DÉTERMINATION DE LA CONFIGURATION SPATIALE

Structure secondaire : elle est évaluée par spectroscopie, notamment le dichroïsme circulaire (CD) et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), permettant d'analyser la proportion des hélices, feuillets et structures aléatoires présentes dans la protéine.

Structure tertiaire : elle est étudiée par des techniques de spectroscopie UV-visible, de fluorescence intrinsèque et de résonance magnétique nucléaire (RMN). Ces approches permettent d'évaluer la conformation globale de la protéine et d'identifier d'éventuelles différences entre le biosimilaire et le produit de référence.

Structure quaternaire : qui concerne l'assemblage des sous-unités protéiques, est étudiée par des techniques telles que la chromatographie d'exclusion de taille couplée à la diffusion de la lumière multi-angle (SEC-MALS) et l'ultracentrifugation analytique (SV-AUC). Ces analyses permettent d'identifier d'éventuelles modifications dans l'organisation spatiale des protéines, pouvant impacter leur activité biologique ^[12,13].

MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES

Glycosylation

Les protéines glycosylées nécessitent une évaluation détaillée de leurs profils de glycosylation. Cette analyse comprend :

- **Profil des glycoformes** : étude des variantes de glycosylation par chromatographie liquide et spectrométrie de masse.
- **Composition en monosaccharides** : détermination des sucres présents (ex. glucose, mannose, galactose, acides sialiques).
- **Sites de N-glycosylation et O-glycosylation** : localisation des résidus glycosylés à l'aide de techniques enzymatiques et spectrométriques ^[14].

Autres modifications post-traductionnelles

D'autres modifications peuvent influencer la

stabilité et l'activité biologique du biosimilaire :

- **Oxydation** : affectant principalement les résidus méthionine et tryptophane, analysée par spectrométrie de masse.
- **Désamination** : conversion des résidus asparagine en acide aspartique, influençant la charge de la protéine et détectée par chromatographie et spectrométrie.
- **Méthylation** : modification influençant l'interaction avec les récepteurs, détectée par RMN et spectrométrie de masse.
- **Sialylation** : impactant la demi-vie du produit, étudiée par analyse des oligosaccharides et spectrométrie de masse.
- **Modifications terminales (C-terminal et N-terminal)** : impactant la stabilité et l'efficacité du produit, analysées par séquençage et chromatographie ^[14,15].

Pureté et hétérogénéité

Variabilité de charge : Les différences de charge entre un biosimilaire et son produit de référence sont généralement évaluées par focalisation isoélectrique capillaire (icIEF) et chromatographie échangeuse d'ions (IEC). Ces techniques permettent d'identifier des isoformes chargées susceptibles d'affecter l'activité biologique et l'immunogénicité.

Variabilité de taille (agrégats) : L'agrégation des protéines peut entraîner des réactions immunogènes. L'analyse des agrégats est réalisée par SEC-MALS et ultracentrifugation analytique (SV-AUC), afin de détecter les agrégats solubles et insolubles.

Isoformes : Les isoformes résultant de modifications post-traductionnelles sont évaluées par électrophorèse et chromatographie en phase liquide. Une variation excessive entre le biosimilaire et le produit de référence peut impacter la comparabilité et la fonctionnalité du produit ^[16].

IMPURETÉS

Les impuretés présentes dans un biosimilaire proviennent du procédé de fabrication et doivent être rigoureusement contrôlées afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du produit. Parmi les impuretés critiques figurent l'ADN et les protéines résiduelles

des cellules hôtes ainsi que les protéines issues du procédé de purification.

Host Cell DNA

L'ADN résiduel des cellules hôtes constitue une impureté potentiellement immunogène et oncogène, dont la présence doit être strictement contrôlée afin de répondre aux exigences des agences réglementaires. Sa quantification est réalisée par qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction), une méthode ultrasensible permettant de quantifier avec précision les traces d'ADN hôte dans un échantillon, et par hybridation par Southern blot, utilisée pour détecter des fragments spécifiques d'ADN en complément de la qPCR ^[19,25].

Host Cell Protein (HCP)

Les protéines issues des cellules hôtes utilisées pour la production du biosimilaire peuvent provoquer des réponses immunitaires indésirables. Leur quantification repose principalement sur deux méthodes. La première est l'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), une technique de référence qui permet la détection et la quantification des protéines résiduelles grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques. La seconde méthode est la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS), qui permet d'identifier et de quantifier individuellement les protéines des cellules hôtes (HCP), tout en offrant une sensibilité élevée par rapport à l'ELISA ^[19,25].

Leached Protein A

Utilisée couramment dans la purification des anticorps monoclonaux, la protéine A peut subsister sous forme d'impureté résiduelle et engendrer une réponse immunogène. Sa détection repose sur deux techniques principales : l'ELISA spécifique, qui reste la méthode la plus répandue pour mesurer les traces de cette protéine dans les produits finis, et la LC-MS, qui offre une sensibilité élevée ainsi qu'une capacité à distinguer la protéine A intacte de ses fragments dégradés. ^[20,26]

COMPARABILITÉ FONCTIONNELLE

L'évaluation de l'activité biologique d'un biosimilaire

est un élément fondamental pour démontrer sa comparabilité avec le produit de référence. Cette activité est généralement évaluée à l'aide de tests fonctionnels spécifiques qui mesurent l'interaction du biosimilaire avec sa cible biologique et son efficacité fonctionnelle.

Test d'affinité

L'affinité du biosimilaire pour sa cible reflète la capacité de la molécule à interagir de manière spécifique et efficace avec son récepteur ou son ligand. Elle est généralement mesurée par **Biacore (Surface Plasmon Resonance, SPR)**, une technique qui permet une évaluation en temps réel des interactions biomoléculaires, fournissant des paramètres tels que l'affinité (K_d), l'association (K_a) et la dissociation (K_d), ou par la **calorimétrie de titration isotherme (Isothermal Titration Calorimetry, ITC)**, utilisée pour mesurer les variations thermodynamiques associées aux interactions moléculaires et déterminer les constantes d'affinité sans nécessiter de marquage [17,18,26].

POTENCY

La puissance (potency) constitue une mesure quantitative essentielle de l'activité d'un biosimilaire, permettant de déterminer sa capacité à induire une réponse biologique spécifique. Son évaluation repose sur des tests *in vitro* ou *in vivo*, choisis en fonction du mécanisme d'action du produit. Parmi ces méthodes, on retrouve les tests fonctionnels cellulaires, qui s'appuient sur des lignées cellulaires exprimant la cible biologique du biosimilaire afin d'apprécier son activité fonctionnelle, telle que la prolifération cellulaire ou l'induction de voies de signalisation. Pour les anticorps thérapeutiques, des tests de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et de cytotoxicité dépendante du complément (CDC) sont mis en œuvre afin d'évaluer leur capacité à induire la lyse cellulaire via l'activation des effecteurs du système immunitaire. Enfin, lorsque les mécanismes d'action sont complexes, des essais *in vivo* utilisant des modèles animaux peuvent être requis pour confirmer l'activité pharmacologique du biosimilaire [18].

ÉVALUATION DE LA COMPARABILITÉ CLINIQUE : ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

L'évaluation clinique des biosimilaires repose sur une approche en plusieurs étapes visant à comparer leurs propriétés pharmacocinétiques (PK), pharmacodynamiques (PD), leur efficacité, leur sécurité et leur immunogénicité avec le médicament biologique de référence. Cette démarche suit une méthodologie rigoureuse qui vise à démontrer l'absence de différences cliniquement significatives entre le biosimilaire et le produit biologique de référence.

Études de Pharmacocinétique (PK) et Pharmacodynamique (PD)

L'objectif des études PK et/ou PKPD est de démontrer la similarité entre le biosimilaire et le médicament de référence en termes d'exposition systémique et d'effet pharmacologique.

Études de Pharmacocinétique (PK)

Les études de pharmacocinétique (PK) sont généralement conduites en phase I chez des sujets sains recevant une dose unique du produit. Ce modèle est privilégié car il permet une évaluation plus précise des paramètres PK en minimisant la variabilité interindividuelle.

La conception de l'étude peut être croisée ou parallèle, en fonction de la demi-vie du médicament. L'administration se fait sous forme d'une dose unique, administrée sous surveillance clinique afin d'assurer la sécurité des participants et la fiabilité des données recueillies.

Les principaux critères d'évaluation incluent la C_{max} , correspondant à la concentration plasmatique maximale, ainsi que l'AUC, c'est-à-dire l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps. Une comparaison des intervalles de confiance à 90 % du ratio des moyennes géométriques des paramètres PK est ensuite réalisée, avec un intervalle de bioéquivalence pré-spécifié par les autorités réglementaires [6,24].

Études de Pharmacodynamique (PD)

Lorsque des biomarqueurs pertinents sont disponibles, une étude de pharmacodynamie (PD) peut être réalisée en complément des études de pharmacocinétique (PK). Ces études permettent d'évaluer l'effet biologique du produit à travers un paramètre PD adapté.

La conception de l'étude dépend de la nature du biomarqueur. Elle peut inclure des sujets sains, ce qui est généralement préférable, ou des patients lorsque cela est nécessaire. L'objectif est d'évaluer un paramètre PD pertinent, permettant de mesurer l'effet pharmacologique du produit étudié.

Par exemple, dans le cas d'une insuline biosimilaire, le paramètre PD analysé est le Glucose Infusion Rate (GIR), qui reflète l'activité hypoglycémiante de l'insuline [6,24].

Études d'Efficacité, de Sécurité

L'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité des biosimilaires est généralement réalisée dans une seule étude de phase III, qui permet de comparer le biosimilaire au médicament de référence dans une population de patients appropriée [21].

Évaluation de l'Efficacité

L'objectif est de démontrer que le biosimilaire offre une efficacité comparable au produit de référence dans une population de patients cliniquement sensible. La population cible est sélectionnée en fonction des indications du produit et de la sensibilité de l'effet thérapeutique à détecter. Un essai de bioéquivalence est généralement préféré, car il permet une extrapolation des résultats à d'autres indications du produit de référence. Des paramètres cliniques sensibles sont définis comme critères d'évaluation afin de détecter d'éventuelles différences d'efficacité entre le biosimilaire et le produit de référence [6,23].

Évaluation de la Sécurité

La sécurité du biosimilaire est analysée tout au long de son développement clinique, incluant les études de PK, PD et de phase III. L'objectif est

de comparer le type, la gravité et la fréquence des effets indésirables entre le biosimilaire et le produit de référence [22].

Évaluation de l'Immunogénicité

L'évaluation de l'immunogénicité est un aspect critique de la comparabilité clinique. Elle repose sur le dosage des anticorps anti-médicaments (ADA) à 1 mois, puis à 6 mois d'exposition. L'analyse inclut également la détection des anticorps neutralisants, susceptibles d'altérer l'efficacité du traitement ou d'induire des réactions immunitaires indésirables [21].

RÉSULTATS

L'évaluation des biosimilaires repose sur une analyse approfondie des critères de comparabilité définis par les principales agences réglementaires. Cette comparabilité est évaluée selon un cadre strict établi par l'ICH, l'EMA, la FDA et l'OMS. L'approche adoptée est progressive et comprend plusieurs étapes, allant de la caractérisation physico-chimique aux études cliniques.

La caractérisation physico-chimique et structurale constitue une première étape essentielle. L'analyse de la séquence primaire permet de vérifier l'identité du biosimilaire et d'écarter toute modification pouvant altérer son efficacité. Les structures secondaire, tertiaire et quaternaire sont également examinées afin d'évaluer la conformation et l'intégrité globales du produit. De plus, les profils de glycosylation et les modifications post-traductionnelles sont analysés pour détecter d'éventuelles variations susceptibles d'influencer l'activité biologique.

L'évaluation fonctionnelle et biologique repose sur des tests *in vitro* destinés à examiner les interactions moléculaires du biosimilaire et à confirmer la conservation de son mécanisme d'action. Par ailleurs, des analyses de pureté et de stabilité sont menées pour s'assurer de l'absence d'agrégats ou d'impuretés qui pourraient nuire à la tolérance du produit.

Enfin, la comparabilité clinique est établie à travers des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, qui permettent de démontrer une exposition systémique et un effet thérapeutique similaires entre le biosimilaire et son médicament de référence. L'analyse des données cliniques disponibles vise à confirmer une efficacité équivalente ainsi qu'un

profil de sécurité comparable.

DISCUSSION

L'évaluation de la comparabilité des biosimilaires repose sur une approche intégrée combinant des analyses analytiques approfondies et une confirmation clinique ciblée. La caractérisation physico-chimique et fonctionnelle constitue une étape essentielle pour démontrer la similarité structurelle et biologique avec le médicament de référence. Grâce aux techniques avancées de spectrométrie de masse, de chromatographie et de tests fonctionnels *in vitro*, il est possible d'identifier d'éventuelles différences et d'en évaluer leur impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité du produit.

Certaines propriétés biologiques complexes, telles que l'immunogénicité, ne peuvent être totalement prédites par ces seules analyses. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent d'évaluer l'exposition systémique et la réponse biologique du biosimilaire, tandis que les études cliniques visent à confirmer l'absence de différences significatives en termes d'efficacité et de tolérance.

L'approche réglementaire actuelle privilégie une démonstration analytique robuste, qui permet de réduire l'ampleur des essais cliniques, tout en maintenant un niveau d'exigence élevé pour garantir la sécurité des patients. La mise en place d'une surveillance post-commercialisation reste néanmoins importante pour détecter d'éventuels écarts non identifiés lors de l'évaluation initiale.

CONCLUSION

L'évaluation des biosimilaires vise à établir leur équivalence avec les médicaments de référence en s'appuyant sur des critères scientifiques et réglementaires précis. L'analyse des propriétés physico-chimiques, fonctionnelles et cliniques permet d'assurer que d'éventuelles variations n'affectent ni leur efficacité ni leur sécurité. L'acceptation de ces alternatives thérapeutiques repose sur une démarche méthodique, complétée par une surveillance continue afin de garantir leur bon usage en pratique clinique.

Références

- [1] European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products. EMA/CHMP/437/04 Rev 1. 2014.
- [2] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products. 2005.
- [3] European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues. 2014.
- [4] European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. 2015.
- [5] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q6B: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. 1999.
- [6] World Health Organization (WHO). Guidelines on evaluation of biosimilars [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 9];(977):1–44. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3—who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars—s-j-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2_1&download=true
- [7] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. 2015.
- [8] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product: guidance for industry. 2015.
- [9] Lee N, Lee JAJ, Yang H, Baek S, Kim S, Kim S, et al. Evaluation of similar quality attribute characteristics in SB5 and reference product of adalimumab. *MAbs* [Internet]. 2019;11(1):129–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1530920>
- [10] Bor Tekdemir Z, Seckin AI, Kacar T, Yilmaz E, Bekiroglu S. Evaluation of structural, biological, and functional similarity of biosimilar granulocyte colony stimulating factor to its reference product. *Pharm Res*. 2020;37(11):1–12.
- [11] Kim W, Kang KH, Suh JK. Characterization of biopharmaceuticals focusing on antibody therapeutics. *Biopharmaceuticals*. 2018.
- [12] Beck A, Guillaume D, Fleury-Souverain S, Bodier-Montagutelli E, Respaud R. Anticorps monoclonaux biosimilaires. *Médecine/Sciences*. 2019;35(12):1146–52.
- [13] Cho IH, Lee N, Song D, Jung SY, Bou-Assaf G, Sosis Z, et al. Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB4, a biosimilar of etanercept. *MAbs* [Internet]. 2016;8(6):1136–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2016.1193659>
- [14] Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci* [Internet]. 2015;104(6):1866–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24444>
- [15] Jefferis R. Posttranslational modifications and the immunogenicity of biotherapeutics. *J Immunol Res*. 2016;2016.
- [16] D'Attri V, Imiotek M, Quinn C, Finny A, Lauber M, Fekete S, et al. Size exclusion chromatography of biopharmaceutical products: from current practices for proteins to emerging trends for viral vectors, nucleic acids and lipid nanoparticles. *J Chromatogr A*. 2024;1722(Apr).
- [17] Wang W, Thiemann S, Chen Q. Utility of SPR technology in biotherapeutic development: Qualification for intended use. *Anal Biochem*. 2022 Oct. doi:10.1016/j.ab.2022.114804.
- [18] Frasca V. Biophysical characterization of antibodies with isothermal titration calorimetry. *J Appl Bioanal*. 2016;2(3):90–102.
- [19] Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):iv14–29.
- [20] Bloom JW, Wong MF, Mitra G. Detection and reduction of Protein A contamination in immobilized Protein A purified monoclonal antibody preparations. *J Immunol Methods*. 1989;117(1):83–9.
- [21] European Medicines Agency (EMA). Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 2017.
- [22] McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):405–17.
- [23] Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87.
- [24] International Council for Harmonisation (ICH). ICH E10: Choice of control group in clinical trials. 2000.
- [25] European Medicines Agency (EMA). CPMP position statement on DNA and host cell proteins (HCP) impurities, routine testing versus validation studies. CPMP/BWP/382/97. 1997 Jun 10.
- [26] World Health Organization (WHO). Guidelines for the production and quality control of monoclonal antibodies and related products intended for medicinal use: Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 822. 2022;(822).
- [27] European Medicines Agency (EMA). Guideline on development, production, characterisation

KETOSKIN[®]

Kétoconazole



24^H

Posologie simple
(1 à 2 applications
par jour)



Antifongique
à large spectre



Tolérance
et pénétration
optimale

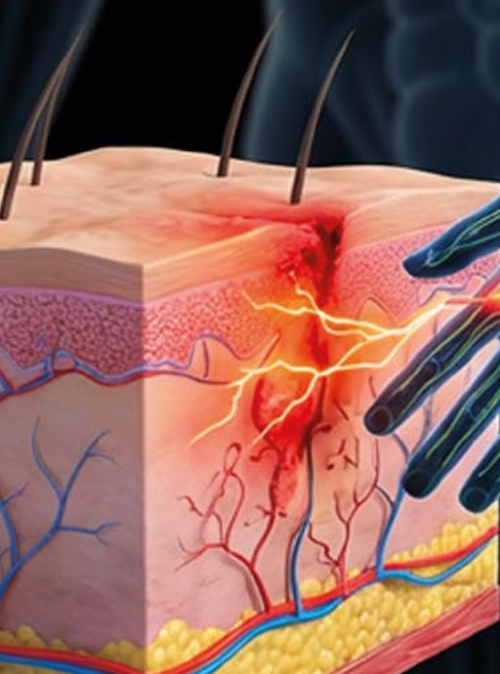
***Frappez Fort
Contre les Mycoses!***



صيدال
SAIDAL



Une SOLUTION aux douleurs nociceptives





MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : AVANTAGES ET DEFIS

Pr A. TEBAIBIA

N. ABDELGHAFOUR ⁽¹⁾, A. TEBAIBIA ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de médecine interne EPH DJILALI BELKHENCHIR EL BIAR ex. BIRTRARIA

⁽²⁾ Université des Sciences de la Santé, Alger, Algérie

Abstract en français

Les médicaments biosimilaires représentent une avancée stratégique pour les systèmes de santé, offrant des alternatives économiques aux biomédicaments innovants tout en maintenant des standards élevés de sécurité et d'efficacité. En Algérie, leur introduction s'inscrit dans un contexte de pression budgétaire croissante, notamment dans des domaines comme l'oncologie et les maladies inflammatoires chroniques, où les coûts des traitements pèsent lourdement sur les finances publiques. Bien que le pays ait aligné son cadre réglementaire sur les directives européennes (EMA) depuis 2016, l'absence de législation spécifique sur l'interchangeabilité et la substitution génère un débat persistant parmi les professionnels de santé. Les autorités exigent des études comparatives rigoureuses pour l'approbation des biosimilaires, tout en intégrant des mesures locales de traçabilité et de pharmacovigilance renforcée. Cependant, la méfiance persiste quant aux risques théoriques d'immunogénicité et à la généralisation des données d'extrapolation entre indications thérapeutiques. La transition vers les biosimilaires soulève des questions éthiques et pratiques, notamment sur la responsabilité médicale en cas de substitution et la nécessité d'une information transparente des patients. Les défis majeurs restent l'absence de données locales à long terme sur la sécurité et la pharmacovigilance, la faible sensibilisation des médecins aux spécificités des biosimilaires. Ces limites appellent à une réglementation nationale dédiée, clarifiant les conditions d'interchangeabilité et renforçant la confiance des prescripteurs, tout en capitalisant sur les succès économiques pour élargir l'accès aux thérapies innovantes. Cette mise au point synthétise les données actuelles sur leur développement, leur validation et leur intégration dans les systèmes de santé.

Mots-clés : Biomédicaments, Biosimilaires, Réglementation, Interchangeabilité, Pharmacovigilance, Immunogénicité, Oncologie, Économie

Abstract in English

Biosimilars represent a strategic advancement for healthcare systems, offering cost-effective alternatives to innovative biologics while maintaining high standards of safety and efficacy. In Algeria, their introduction is part of a context of increasing budgetary pressure, particularly in fields such as oncology and chronic inflammatory diseases, where treatment costs weigh heavily on public finances. Although the country has aligned its regulatory framework with European directives (EMA) since 2016, the absence of specific legislation on interchangeability and substitution generates ongoing debates among healthcare professionals. Authorities require rigorous comparative studies for biosimilar approval while integrating local traceability measures and enhanced pharmacovigilance. However, skepticism persists regarding the theoretical risks of immunogenicity and the extrapolation of data between therapeutic indications. The transition to biosimilars raises ethical and practical questions, including medical liability in cases of substitution and the need for transparent patient communication. Major challenges remain, including the lack of long-term local safety data and pharmacovigilance, as well

as low awareness among physicians about the specificities of biosimilars. These limitations call for dedicated national regulations to clarify interchangeability conditions and build prescribers' trust, while capitalizing on economic successes to expand access to innovative therapies. This synthesis highlights current developments in their validation, integration, and impact on healthcare systems.

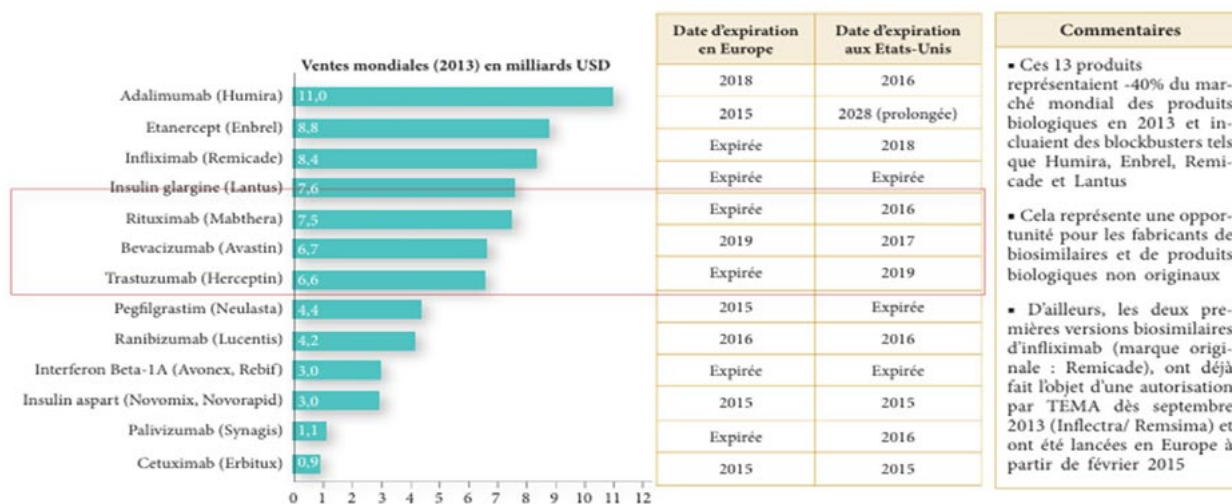
Key words: Biomedicines, Biosimilars, Regulation, Interchangeability, Pharmacovigilance, Immunogenicity, Oncology, Economy

1-INTRODUCTION

Les médicaments biosimilaires incarnent une avancée thérapeutique majeure dans le paysage pharmaceutique contemporain. Développés postérieurement à l'expiration des brevets des biomédicaments de référence, ces produits biologiques complexes reproduisent fidèlement les propriétés thérapeutiques des médicaments originaux, tout en garantissant une réduction significative des coûts de traitement. Leur émergence répond à des exigences réglementaires strictes, démontrant une équivalence en termes de qualité, sécurité et efficacité, validée par des études comparatives rigoureuses [1]. Cette dynamique s'inscrit dans un contexte de croissance exponentielle du marché des biosimilaires, notamment en Algérie,

où leur adoption progressive pourrait optimiser la gestion des ressources sanitaires. En proposant des alternatives jusqu'à 30 % moins coûteuses que les princeps, les biosimilaires permettent de libérer des budgets hospitaliers, essentiels pour financer des innovations thérapeutiques coûteuses ou élargir la couverture des soins [2]. Ce phénomène, couplé à des politiques incitatives (comme la substitution en officine), devrait renforcer leur accessibilité, particulièrement dans des domaines à forte demande comme l'oncologie, où les traitements innovants restent financièrement exclusifs. Ainsi, ces médicaments contribuent à concilier viabilité économique des systèmes de santé et équité d'accès aux thérapies de pointe.

Principales expirations des brevets biologiques



Sources: «Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics», IMS, 2013
Evaluate Pharma World Preview 2014, outlook to 2020-Analyses Smart Pharma Consulting

Au cours de la dernière décennie, les différentes autorités sanitaires ont établi des lignes directrices spécifiques pour démontrer la comparabilité clinique entre les biosimilaires et leurs princeps. La complexité intrinsèque de la structure des anticorps, l'hétérogénéité introduite par des changements subtils dans la fabrication des produits et les complications potentielles associées à l'introduction des biosimilaires sur le marché doivent faire l'objet

d'un débat critique.

Bien qu'issus de sources biologiques modifiées par génie génétique, les biosimilaires ne constituent pas des copies identiques aux produits de référence. Leur mise sur le marché repose sur une évaluation rigoureuse de leur similitude, conformément aux exigences réglementaires strictes. Cependant, des incertitudes persistent concernant leur immunogénicité potentielle ou la généralisation de

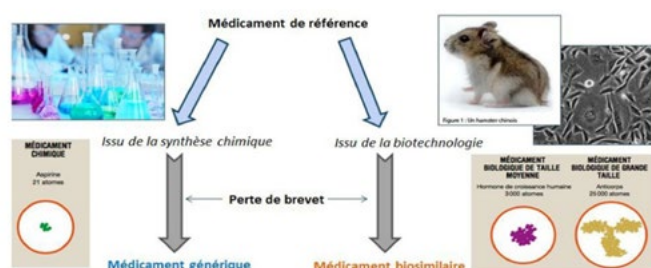
leur équivalence à toutes les indications, posologies et populations cibles. Ces lacunes scientifiques incitent les prescripteurs à adopter une approche prudente lors de la prescription initiale ou du passage à un biosimilaire.^[3]

2-DEFINITIONS

2-1-Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Les biosimilaires se distinguent à la fois des médicaments biologiques d'origine et des génériques en termes de développement et de processus d'approbation réglementaire^{[4], [5]}. Cette spécificité a conduit à l'émergence d'un vocabulaire dédié pour décrire leur conception, évaluation et/ou validation. Un biosimilaire est un produit biologique approuvé grâce à un ensemble de données prouvant sa « haute similarité » avec un produit biologique déjà autorisé « de référence », concernant sa structure, ses fonctions, sa qualité, ainsi que son efficacité et sa sécurité cliniques^{[4], [5], [6]} cela se fait en s'appuyant sur des études comparatives exhaustives.

Contrairement aux médicaments chimiques de synthèse, dont la structure peut être entièrement reproduite pour créer des génériques, les produits biologiques sont des molécules complexes de grande taille, issues de sources naturelles (protéines, acides nucléiques, cellules, tissus, etc.), et sujettes à des modifications post-traductionnelles entraînant une hétérogénéité intrinsèque^{[4], [5], [7]}. Ces caractéristiques font que les biosimilaires ne peuvent être considérés comme des équivalents génériques directs des produits de référence : une caractérisation approfondie est nécessaire pour confirmer leur équivalence clinique^{[4], [5], [7]}.



15/10/18

Beck M et al. de S. 2018 Comité Régional des experts

Le processus de développement et d'approbation des biosimilaires diffère également de celui des nouvelles entités moléculaires. Les essais cliniques

se concentrent sur la comparaison des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, ainsi que de l'efficacité et de la sécurité à court terme avec le produit de référence, sans nécessiter de redémontrer le mécanisme d'action ou la preuve de concept^{[4], [5]}. Par ailleurs, comme les procédés de fabrication des produits de référence sont protégés, les développeurs de biosimilaires doivent recourir à des analyses poussées et à l'ingénierie inverse pour reproduire ces molécules complexes. En raison de cette complexité structurale, les réglementations d'approbation des biosimilaires ne suivent pas les mêmes modalités que celles des génériques chimiques, qui se limitent généralement à prouver la bioéquivalence.

2-2-Quelques définitions utiles

Médicament biologique

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique, et utilisé dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de maladies. Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite d'un organisme vivant, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimio-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Les médicaments biologiques peuvent être des anticorps, des interleukines, des vaccins ou encore des facteurs de la coagulation.

En Algérie « On entend par produit pharmaceutique d'origine biologique tout produit extrait ou préparé à l'aide d'un produit d'origine humaine ou animale, y compris les produits obtenus par hémisynthèse à partir d'un tel produit »^[9].

En Europe "Tout médicament dont la substance active 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle"^[9].

Médicament biologique de référence

Un médicament biologique de référence est un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier

d'enregistrement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité ^[10].

Médicament biologique similaire dit "biosimilaire"

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ^[10].

Term	Country of use
Biosimilars	EU, Japan, Jordan, Malaysia, Saudi Arabia, Singapore, S. Africa, S. Korea, Turkey, USA
Similar biotherapeutic products (SBP) Reference biotherapeutic products (RBP)	WHO guidance
Similar biologics	India
Similar biological medicinal products (SBMP)	Australia
Subsequent entry biologics (SEB)	Canada in 2010 revised in Nov 2016 with biosimilars
Biocomparables	Mexico
Biogenerics	Iran

Heinemann. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 741-54; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. *État des lieux sur les médicaments biosimilaires. 2016*

Médicament bio-identique

Même médicament biologique commercialisé sous plusieurs noms par une ou plusieurs firmes différentes (exemples : Remsima Celltrion et Inflectra Hospira (influximab), Binocrit et EPO Sandoz (époétine alfa)) ^[10].

Médicament bio-supérieur

Alors que les médicaments biosimilaires se positionnent comme des copies de médicaments biologiques, les médicaments dits bio-supérieurs (ou "bio-better") sont des médicaments recombinants qui appartiennent à la même classe qu'un produit de référence tout en y apportant une amélioration (profil de glycosylation différent, modifications du

fragment Fc, augmentation de la demi-vie, baisse de l'immunogénicité par exemple...). Le processus réglementaire d'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années de protection administrative des données assortie ou non d'une période d'exclusivité commerciale complémentaire de deux ou trois ans (hors médicaments orphelins qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation) ^[10].

Extrapolation

Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions ^[10].

Interchangeabilité

Le prescripteur peut remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer un médicament de référence par un médicament biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un biosimilaire par un autre biosimilaire avec le même objectif thérapeutique ^[10].

Substitution

Le pharmacien peut directement substituer un médicament à celui prescrit, à condition que les deux médicaments soient interchangeables, sans en référer au prescripteur, et sous condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. ^[10].

3-DIFFERENCE ENTRE BIOSIMILAIRE ET GÉNÉRIQUE

3-1-Pourquoi les brevets des médicaments expirent-ils ? et comment y remédier ?

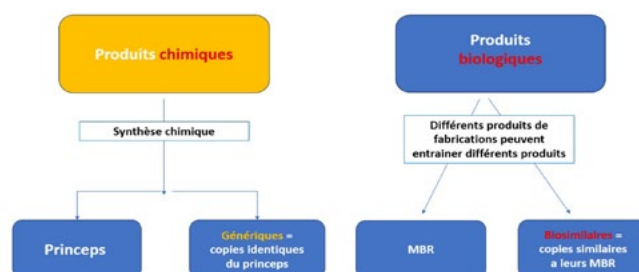
Les brevets de médicaments expirent principalement pour équilibrer innovation et accès aux soins. Un brevet pharmaceutique offre une protection légale

pendant 20 ans, période durant laquelle l'entreprise détentrice bénéficie d'un monopole commercial pour rentabiliser ses investissements en recherche et développement (R&D). Cette exclusivité est cruciale car le processus de création d'un médicament est long (10 à 15 ans en moyenne) et coûteux. Cependant, cette protection temporaire vise aussi à éviter des barrières permanentes à l'accès aux traitements. À l'expiration du brevet, les médicaments génériques entrent sur le marché, proposant des versions moins chères du principe actif, ce qui réduit les coûts pour les systèmes de santé et les patients. Pour maintenir un brevet valide, des annuités doivent être payées régulièrement à l'Institut national de la propriété industrielle, mais même en cas de paiement, la durée maximale reste fixée à 20 ans. Certains mécanismes, comme les certificats complémentaires de protection (CCP), peuvent prolonger cette période jusqu'à deux ans supplémentaires pour compenser les délais réglementaires. En revanche, les biosimilaires sont soumis à des règles spécifiques, car leur reproduction est plus technique que celle des génériques. Leur développement nécessite des études cliniques supplémentaires pour démontrer leur équivalence thérapeutique. L'expiration des brevets encourage donc la concurrence et la diffusion des innovations, tout en stimulant de nouvelles recherches. Par exemple, le réexamen périodique des médicaments par les autorités sanitaires, garantit que les génériques et biosimilaires respectent les normes de sécurité. Ainsi, le système de brevets temporaire permet de concilier progrès scientifique et justice sociale, même si des débats persistent sur l'impact des monopoles sur les prix des médicaments. Les biosimilaires et les génériques donc représentent des solutions séduisantes à l'expiration des brevets des médicaments biologiques.

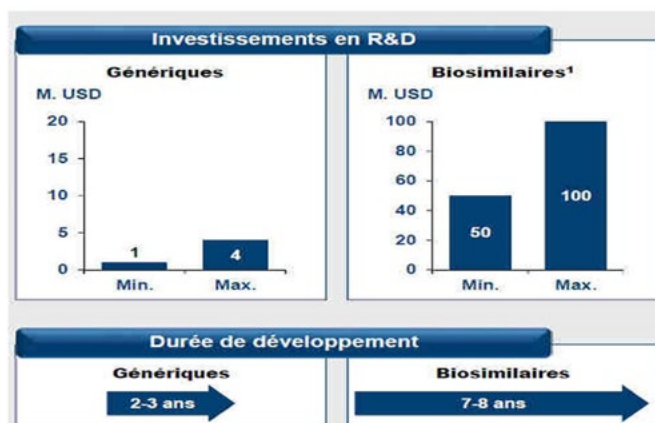
3-2-Biosimilaires VS Génériques

Dans le monde pharmaceutique, un effort constant est déployé pour fournir aux patients des alternatives moins coûteuses aux médicaments de marque. Deux termes reviennent souvent dans ce contexte : les « biosimilaires » et les « médicaments génériques ». Ces deux catégories, non brevetées, proposent des versions moins onéreuses de traitements existants. La distinction fondamentale réside dans leur composition : les biosimilaires sont des médicaments à grosses molécules, issus de sources biologiques

et utilisés pour des produits complexes (vaccins, thérapies géniques). Leur structure moléculaire étant difficile à reproduire avec précision, ils ne sont pas identiques au médicament de référence, mais sans différence clinique significative en termes de sécurité ou d'efficacité. Leur coût, environ un tiers moins élevé que les produits biologiques de marque, en fait une option attractive. Les génériques, en revanche, sont à petites molécules, fabriqués à partir de composés chimiques synthétiques (comme l'aspirine) et reproduisant exactement le principe actif du médicament original. Bien que leur prix soit réduit de 80 à 85 %, leur efficacité reste identique. Leur développement est moins coûteux et plus rapide (1 à 4 millions de dollars sur deux ans), car ils n'exigent pas d'essais cliniques approfondis. Les biosimilaires, moins stables, nécessitent une chaîne de froid et ont une durée de conservation plus courte, ce qui complexifie leur distribution. Leur développement coûte entre 100 millions de dollars et huit ans de durée. Enfin, l'emballage joue un rôle clé : les biosimilaires (souvent en crème ou liquide) exigent des solutions spécialisées, tandis que les génériques (comprimés) utilisent des formats standardisés [11-15].



Kessler et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(Suppl5): v9-12; Schellekens. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(Suppl4): iv31-6; Schellekens. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 174-8; Schellekens et al. Trends Pharmacol Sci 2002; 23(3): 119-21; Krämer. J Endocrinol Invest 2008; 31: 479-



www.smart-pharma.com, février 2025

4-INTERET DES BIOSIMILAIRES : AVANTAGES ET INCONVENIENTS

4-1-Avantages potentiels des biosimilaires

Cout moindre

Les biosimilaires pourraient offrir des économies significatives, avec des coûts initiaux inférieurs d'au moins 20 à 30 % par rapport aux biologiques de référence, selon ExpressScripts . Zarxio (Sandoz), commercialisé 15 % moins cher que Neupogen, illustre cette tendance . Cependant, certains experts, estiment que l'impact global sur les dépenses de santé reste limité (moins de 1 %) en raison de la faible fréquence des incidences des pathologies dites rares concernées. Les prix ne baisseront significativement qu'avec une concurrence accrue, comme en Europe . ^[16-17-18]

Disponibilité et options thérapeutiques

En cas de pénurie de biologiques, les biosimilaires pourraient pallier a ces ruptures. Leur disponibilité élargirait aussi les choix thérapeutiques pour les médecins.

4-2-Inconvénients et risques

La réglementation de la FDA reste déterminante. Des directives trop laxistes pourraient accroître les risques, notamment en matière de dénomination . Des noms non distinctifs compliquent l'identification des produits en cas d'effets indésirables. La FDA propose désormais des suffixes basés sur le fabricant (ex. Zarxio-sndz), améliorant la traçabilité .

Conservation

Les biosimilaires du fait de leurs bio-structures instables et le risque de dénaturation lors de l'exposition a des états biophysiques extrêmes (température, acidité...etc) exigent des procédés de conservation et un suivi rigoureux de la chaîne de froid pour garantir une préservation d'une efficacité optimale

Extrapolation des indications

L'hypothèse selon laquelle un biosimilaire serait efficace pour toutes les indications du biologique de référence est controversée. Des études, comme celle sur Inflectra (biosimilaire de Remicade), montrent des résultats moins bons (29 % de chirurgies contre 0 % avec Remicade) . Les associations de patients, dont l'Alliance for Patient Access, exigent des essais cliniques spécifiques par indication, craignant une généralisation hâtive.

Efficacité et sécurité

Des écarts d'efficacité existent : l'étude irlandaise sur Inflectra révèle une augmentation des protéines C-réactives chez 93 % des patients, contre une diminution avec Remicade ^[19]. Des incidents comme le retrait de Razumab (Intas Biopharmaceuticals), lié à des inflammations oculaires, soulèvent des inquiétudes quant au contrôle des fabricants par la FDA ^[20]

Substitution et interchangeabilité

Les pharmaciens ne peuvent substituer un biologique à un biosimilaire sans avis médical, ces produits n'étant pas interchangeables. La FDA n'a approuvé aucun biosimilaire comme interchangeable à ce jour, un enjeu critique pour les patients à risque d'effets immunogènes (ex. hémophiles)

Immunogénicité

Cette immunogénicité est source de perte d'efficacité par la présence d'Ac neutralisants ou par la précipitation de la clearance des complexes immuns, des réactions d'hypersensibilités (types I / III rarement de type IV) ^[45-46-47]

Cette immunogénicité est d'origine multifactorielle ^[48-49-50-51] :

- **Inhérentes à la protéine elle-même** : Taille, Structure primaire et spatiale de la molécule active, Le caractère étranger de la protéine thérapeutique par apport à l'organisme
- **Inhérentes procédé de fabrication** : Contaminants l'ADN bactérien, les endotoxines, agrégats et autres impuretés de fabrication, formulation
- **Inhérentes patients ou à la maladie** : pathologies initiales, ombre d'injection, voie d'administration, durée du traitement

4-3-Pourquoi faut-il aller vers les biosimilaires

L'un des principaux avantages réside dans la réduction des coûts : en comparaison avec les médicaments de référence, les biosimilaires sont généralement commercialisés à des prix inférieurs, ce qui génère des économies substantielles pour les systèmes de santé. Ces économies libèrent des ressources financières, permettant de prendre en charge davantage de patients ou de financer des thérapies innovantes. Par ailleurs, la baisse des prix facilite l'accès aux soins, notamment pour des traitements onéreux comme ceux du cancer ou des maladies inflammatoires, réduisant les inégalités d'accès. Les hôpitaux jouent un rôle clé dans cette dynamique, étant souvent les premiers prescripteurs de biosimilaires, ce qui accélère leur adoption et optimise les budgets hospitaliers.

Sur le plan réglementaire, les biosimilaires sont soumis à des évaluations rigoureuses, renforçant la confiance des professionnels de santé. Enfin, leur essor contribue à limiter les ruptures d'approvisionnement, en diversifiant les sources de production des médicaments biologiques. Ainsi, les biosimilaires incarnent une solution durable pour concilier innovation thérapeutique, viabilité économique et équité dans l'accès aux soins. ^[21]

5-MEDICAMENTS QUI FONT L'OBJET DE DEVELOPPEMENT DE BIOSIMILAIRES

Le corps humain produit en permanence des enzymes, des hormones, des anticorps et d'autres substances endogènes essentielles à son fonctionnement. Depuis des décennies, la recherche pharmaceutique cherche à compenser, via des approches ciblées, les déficits observés dans certaines pathologies.

Les médicaments biologiques présentent une structure nettement plus complexe et volumineuse que les petites molécules chimiques. Aujourd'hui, ils se répartissent en trois catégories principales :

1. Substituts d'éléments endogènes (ex. : insuline, hormones de croissance, enzymes) ;
2. Anticorps monoclonaux (AcM) bloquant des cibles solubles ou membranaires pour inhiber

des voies de signalisation cellulaire ;

3. Protéines ingénierisées mimant des récepteurs solubles, des antagonistes ou des protéines de fusion.

On les retrouve notamment sous forme d'hormones (insuline, déficits hormonaux), d'AcM (maladies auto-immunes, cancers), de dérivés sanguins (hémophilie), d'immunomodulateurs (interféron bêta), d'enzymes (fibrinolytiques) ou de vaccins. ^[22]

6-CARECTERISTIQUE STRUCTURALES ET PROCESSUS DE FABRICATION : UN DEFI BIOTECHNOLOGIQUE

6-1-Caractéristiques structurales et différences avec médicaments de référence

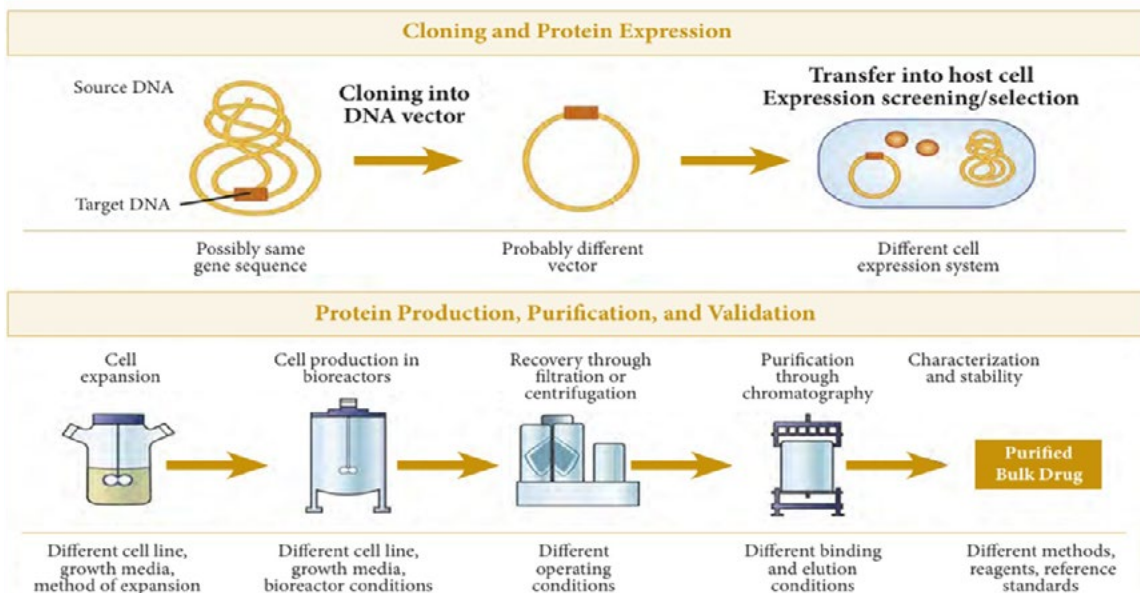
Un médicament biosimilaire se définit comme une reproduction hautement similaire d'un biomédicament approuvé de référence, développé après expiration de sa protection intellectuelle. Contrairement aux génériques (copies identiques de molécules chimiques simples) (<500 Da), les biosimilaires présentent une variabilité contrôlée inhérente à leur production biologique. Cette variabilité, inférieure à 0.1%, résulte de : La complexité structurale des protéines thérapeutiques (>150 kDas), les modifications post-traductionnelles (glycosylation, ponts disulfures), l'utilisation de systèmes vivants de production (cellules CHO, E. coli). La bioéquivalence fonctionnelle prime sur l'identité structurale absolue, nécessitant des méthodes analytiques avancées (spectrométrie de masse, résonance plasmonique) pour comparer les profils de qualité ^[23]

6-2-Processus de fabrication

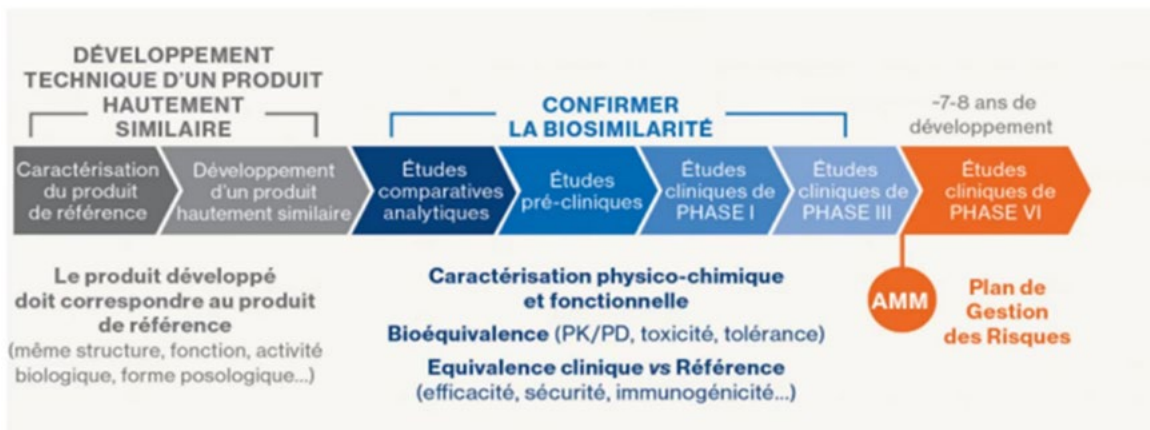
La production des biosimilaires s'appuie sur un processus rigoureux et complexe, débutant par une caractérisation approfondie du produit de référence via des analyses structurales (spectrométrie de masse, chromatographie HPLC/UPLC, électrophorèse) et fonctionnelles (tests in vitro/in vivo) pour identifier les attributs critiques (séquence peptidique, glycosylations, activité biologique). Cette étape initiale guide le développement d'une lignée

cellulaire productrice (CHO ou HEK293), obtenue par insertion du gène cible dans un vecteur d'expression, transfection, et sélection de clones optimisés pour leur stabilité et productivité dans des milieux sans sérum. La culture en bioréacteurs (1 000 à 20 000 L) suit, avec un contrôle strict des paramètres (température, pH, oxygénation) et un suivi en temps réel de la viabilité cellulaire et du métabolisme. Le surnageant est ensuite purifié lors du downstream processing, combinant chromatographie d'affinité (protéine A pour les anticorps), échange ionique, inactivation virale (pH bas, solvant/détergent), et ultrafiltration pour atteindre une pureté supérieure à 99,5 %. La formulation stabilise la protéine dans un environnement pharmaceutique adapté, étape cruciale pour préserver son intégrité. Des analyses comparatives multiniveaux (structurales, fonctionnelles, immunogéniques) sont réalisées selon les guidelines réglementaires (EMA, FDA)

pour démontrer la similarité avec le produit de référence. Enfin, des études cliniques abrégées (phases I à III) évaluent la pharmacocinétique et l'efficacité, avant la soumission d'un dossier réglementaire (CTD/eCTD) pour approbation. Ce processus, long (8 à 10 ans) et coûteux, exige une expertise multidisciplinaire (génie génétique, bioprocédés, contrôle qualité) et une conformité stricte aux normes de traçabilité, reflétant la devise « le processus définit le produit ». Chaque lot subit jusqu'à 250 tests qualité pour minimiser la variabilité inter-lots, soulignant la rigueur nécessaire pour maîtriser l'hétérogénéité des biomolécules. Cette complexité, bien supérieure à celle des génériques, s'explique par la nature biologique des molécules, où la moindre variation dans les étapes de production (UPS pour la phase amont, DSP pour la purification, F&F pour la formulation) peut altérer les propriétés thérapeutiques. [22] [24]



Différentes étapes de fabrication de produits biologiques. *Cancer Medicine*, Volume : 3, Issue : 4, Pages : 889-899, First published : 09 May 2014, DOI : (10.1002/ cam4.258)



7-EFFICACITE ET TOLERANCE DES BIOSIMILAIRES : DONNEES PROBABANTES ISSUES D'ETUDES PIVOT ET RECENTES

L'efficacité et la tolérance des biosimilaires sont solidement étayées par des essais cliniques randomisés et des études en vie réelle, couvrant diverses classes thérapeutiques. Par exemple, l'étude **NOR-SWITCH (2017)**, menée sur 482 patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite), a démontré que le passage de l'infliximab (Remicade®) à son biosimilaire CT-P13 (Inflectra®) n'entraînait aucune différence significative en termes d'efficacité (taux de poussées à 52 semaines : 26,2 % vs 29,6 %) ou de tolérance (effets indésirables graves : 10 % vs 9,5 %)^[25]. Dans le domaine des anticorps monoclonaux anti-TNF α , **l'étude EGALITY (2017) sur le biosimilaire SB5** (Hadlima®), comparé à l'adalimumab (Humira®) dans le psoriasis en plaques, a confirmé une équivalence thérapeutique (PASI 75 à 16 semaines : 84 % vs 82 %) et un profil de sécurité superposable, y compris pour l'immunogénicité (anticorps anti-médicaments : 4,1 % vs 3,8 %).^[26]

Les données récentes renforcent ces conclusions. Une méta-analyse de 2022 (Annals of the Rheumatic Diseases), incluant 45 études sur des biosimilaires d'anti-TNF α et d'anti-VEGF, a souligné une similarité clinique dans plus de 95 % des cas, avec des intervalles de confiance chevauchants pour les critères primaires. Par ailleurs, l'étude de phase III sur le SB11 (2023), biosimilaire du ranibizumab (Lucentis®) dans la DMLA néovasculaire, a montré une équivalence en acuité visuelle (+8,1 lettres vs +8,3 lettres à 8 semaines) et un taux d'œdème maculaire comparable. En oncologie, le biosimilaire trastuzumab SB3 (Ontruzant®) a validé, dans une étude de suivi à 5 ans (2021), une survie globale identique à celle du Herceptin® (85 % vs 84 %) chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2+.^[27-28]

Concernant la tolérance, les études post-commercialisation confirment l'absence de signal de risque accru. **L'enregistrement français BIOBADASER (2022)**, incluant 1 200 patients sous biosimilaires d'anti-TNF α , n'a pas relevé de différence significative dans les infections graves ou les réactions immunitaires par rapport aux

originaux. Une revue systématique de 2023 (Clinical Pharmacology & Therapeutics) souligne également que les taux d'anticorps anti-médicaments (ADA) restent bas et comparables (ex. < 5 % pour les biosimilaires de l'étanercept)^[29]. Ces données, alignées avec les exigences de l'EMA et de la FDA, valident le profil bénéfice-risque des biosimilaires, soutenant leur utilisation en clinique pour élargir l'accès aux thérapies innovantes.

À ce jour, les données spécifiques à l'Algérie sur l'efficacité et la tolérance des biosimilaires restent limitées, reflétant un champ de recherche encore émergent dans le pays. Quelques études observationnelles et rapports institutionnels suggèrent une adoption croissante des biosimilaires, notamment dans le traitement des maladies inflammatoires et en oncologie, motivée par leur coût réduit et leur inclusion dans les protocoles nationaux. Par exemple, une **étude rétrospective menée au CHU Mustapha d'Alger (2024)** sur l'utilisation du biosimilaire d'infliximab (CT-P13) au cours de MICI ayant rapporté des taux de réponse clinique comparables à ceux du produit de référence, ou un enregistrement rétrospectif a été effectué avec une date de début de 6 mois. Les résultats démontrent qu'aucun changement significatif de l'activité de la maladie, définie par HBI

pour la MC et MAYO pour la RCH, n'a été observé après ce passage. 69% des patients atteints de MC et 73% des patients atteints de RCH sont restés en rémission pendant toute la durée du suivi avec un profil de tolérance similaire^[30].

Les **rapports de pharmacovigilance** algériens (2020-2023) n'ont pas identifié de signal d'alerte spécifique aux biosimilaires, bien que des défis persistent quant à la traçabilité des effets indésirables rares. Des enquêtes éparses menées en pays maghrébins soulignent que les médecins perçoivent majoritairement les biosimilaires comme une alternative fiable, mais soulignent le besoin de formations spécifiques et d'études locales pour évaluer leur impact à long terme.

En conclusion, bien que les données algériennes soient encore parcellaires, les observations cliniques et les retours d'expérience soutiennent l'efficacité et la sécurité des biosimilaires dans le contexte national, alignés sur les conclusions internationales. Cependant, la réalisation d'études prospectives

multicentriques et le renforcement des systèmes de pharmacovigilance sont essentiels pour confirmer ces tendances et optimiser leur utilisation dans le système de santé algérien. [31-32].

8-ASPECTS RÉGLEMENTAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

8-1-Exigences d'approbation

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament de référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique. Le moyen le plus sensible pour y parvenir dicté par L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) impose un dossier réglementaire complet structuré en trois volets :

Analyses physico-chimiques

Les attributs de qualité du médicament candidat biosimilaire seront comparés extensivement à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les

éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques, compte tenu d'un procédé de production différent; cette étape va comprendre :

Cartographie peptidique – Profilage de glycosylation par électrophorèse capillaire – Études de stabilité accélérée, comparaison approfondie des structures moléculaires

Données précliniques

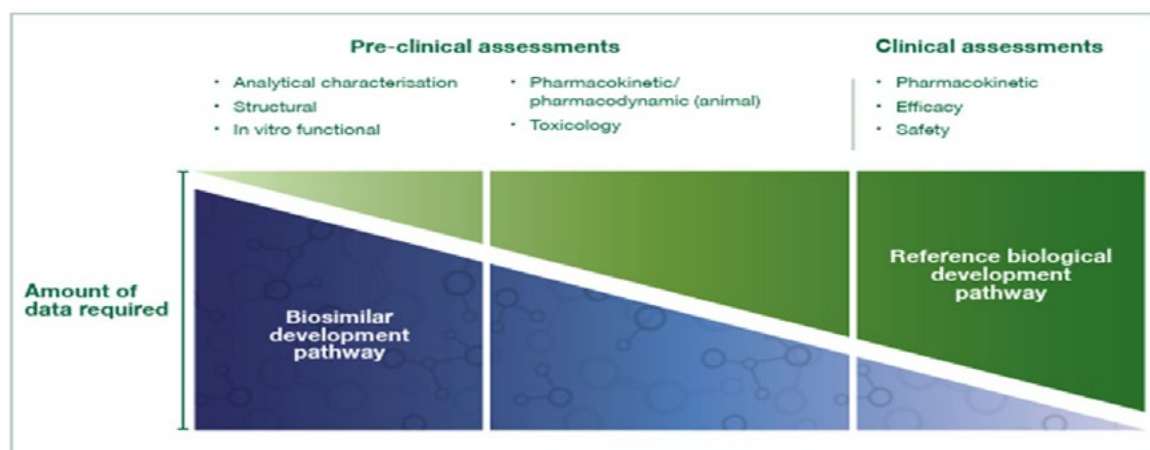
Les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études in vitro et in vivo, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques). Cette étape comprendra : des études in vitro et in vivo – Tests de liaison aux récepteurs cibles – modèles animaux de pharmacodynamie

Essais cliniques pivot

Comprenant des études de pharmacocinétique chez volontaires sains et des essais d'équivalence thérapeutique dans l'indication la plus sensible.

Enfin, un dossier clinique doit être remis comportant une preuve d'efficacité clinique et de tolérance [10].

Comparison of the development pathway of reference biological vs biosimilar medicines



Adapted from Bui et al (2016). Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discovery Today* 20(3):3-15

8-2-Pharmacovigilance et suivi des médicaments biosimilaires

Les médicaments biologiques provoquent fréquemment une réponse immunitaire avec production d'anticorps chez l'être humain, cette propriété a été observée pour des molécules comme

la streptokinase, l'interféron, le GM-CSF, l'hirudine, l'interleukine-2, l'érythropoïétine, ou certains facteurs antihémophiliques. Des anticorps endogènes peuvent aussi cibler des anticorps monoclonaux thérapeutiques, compromettant. La fréquence et les propriétés de ces anticorps varient selon les traitements. La variabilité interindividuelle prime sur

l'uniformité : chaque réponse immune est spécifique à l'individu. À l'instar de tout traitement, la sécurité des biosimilaires fait l'objet d'une surveillance post-AMM. Les laboratoires doivent mettre en œuvre un dispositif de pharmacovigilance pour leurs produits.

Les données précliniques et cliniques pré-AMM ne suffisent généralement pas à identifier les effets rares. Une surveillance rigoureuse post-autorisation s'impose donc pour les biosimilaires. Le titulaire de l'AMM doit présenter un système de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques (PGR) conforme au cadre européen. Ce PGR doit intégrer les risques connus et potentiels du produit de référence, en précisant leur maîtrise en conditions réelles. Les autorités sanitaires analysent les données de pharmacovigilance issues des déclarations spontanées et des systèmes laboratoires. En cas de signal sécurité, des investigations sont menées et des mesures prises.

Plan de gestion des risques

Aucune différence significative en termes de nature, gravité ou fréquence des effets indésirables n'a été observée entre biosimilaires et produits de référence ces 15 dernières années. Leur suivi pharmaco-vigilant reste donc identique. Les biosimilaires participent aux études post-AMM du produit de référence, et peuvent faire l'objet de nouvelles études. En cas d'effet indésirable suspecté, l'identification précise du lot (marque et numéro) est cruciale pour l'analyse.

Triangle noir

Symbole d'une surveillance renforcée, le triangle noir inversé apparaît sur les notices des biosimilaires et autres biologiques. Il ne signale pas un danger particulier, mais un besoin de données complémentaires. Les professionnels et patients sont invités à déclarer systématiquement tout effet indésirable suspecté ^[10].

8-3-Particularités régionales

L'Union européenne a été pionnière dans la réglementation des biosimilaires par une autorisation centralisée via EMA depuis 2006, traduit sur le plan pratique par l'approbation de 78 biosimilaires en fin 2024. La ligne directrice de l'OMS sur l'évaluation des biosimilaires publiée en 2009 était un repère

important de cette réglementation à travers le monde en publiant des lignes directrices globales pour harmoniser les standards, encourageant les pays émergents à développer leurs propres cadres. Aux États-Unis le Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCI Act), intégré à la réforme de la santé de 2010, a permis à la FDA d'approuver en 2015 le Zarxio® (filgrastim), premier biosimilaire américain, la réglementation est superposable à l'EMA néanmoins des exigences supplémentaires d'études d'interchangeabilité pour la substitution automatique ont été exigé ^[33]. D'autres pays comme le Japon (2009), la Corée du Sud (2009) et le Canada (2010) ont adapté leurs réglementations, souvent inspirées des modèles européen et américain.

La réglementation dans la région MENA et en Afrique reste hétérogène, avec des progrès variables selon les pays. Dans la région MENA, des pays comme l'Arabie Saoudite et les Émirats Arabes Unis ont adopté des cadres inspirés des standards internationaux (UE et FDA). L'Arabie Saoudite, via la Saudi Food and Drug Authority (SFDA), a publié des lignes directrices en 2018, exigeant des études de comparabilité et de pharmacovigilance. La Tunisie, quant à elle, a entamé récemment des efforts structurés : en 2020, l'Agence Nationale de Contrôle des Médicaments et des Produits de Santé (ANMIP) a initié des discussions pour élaborer des règles spécifiques aux biosimilaires, s'appuyant sur les recommandations de l'OMS et de l'EMA. Un projet pilote a été lancé en 2023 pour évaluer des biosimilaires comme le rituximab, avec l'objectif de réduire les coûts des traitements contre le cancer. Cependant, la réglementation tunisienne reste en construction, avec des défis persistants liés à l'infrastructure technique et à la formation des professionnels.

Le Maroc a également progressé avec des directives alignées sur l'EMA depuis 2019. Cependant, la majorité des pays africains dépendent encore de procédures simplifiées ou d'approbations par reconnaissance mutuelle.

Concernant l'Algérie, l'évolution de ce dispositif s'est structurée autour de trois périodes clés entre 2006 et 2021, marquées par des avancées significatives dans la consolidation des procédures documentaires. Depuis 2016, les autorités algériennes s'appuient sur les recommandations de l'EMA, de l'USFDA et de l'OMS pour évaluer ces produits, sans qu'aucun

texte législatif spécifique n'ait été promulgué au niveau local. Néanmoins, l'expérience accumulée des dernières années par l'agence nationale dans la gestion de ces produits laisse entrevoir la possibilité d'une réglementation adaptée aux réalités locales, dans les années à venir ^[34].

la réglementation des biosimilaires est encore embryonnaire. Le pays s'appuie principalement sur la Direction de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) pour évaluer les médicaments biologiques, mais sans cadre spécifique aux biosimilaires. Les autorités algériennes autorisent l'importation de biosimilaires approuvés en Europe ou aux États-Unis, comme l'infliximab ou l'étanercept, mais sans exigences locales claires en matière d'études de similarité. L'absence de législation sur l'interchangeabilité et le manque de politiques incitatives freinent l'adoption.

Des initiatives récentes, comme le développement d'un plan national pour les biotechnologies (2022), laissent entrevoir une future évolution, mais la production locale de biosimilaires reste inexistante, malgré un secteur générique dynamique. ^[35]

Les défis réglementaires persistent, notamment la complexité de démontrer la similarité sans répéter toutes les études cliniques, les divergences sur l'interchangeabilité et les conventions de dénomination (suffixes distincts aux États-Unis contre noms de marque dans l'UE).

Aujourd'hui, les biosimilaires jouent un rôle clé dans la réduction des coûts des systèmes de santé, bien que leur adoption soit freinée par des enjeux de confiance, de propriété intellectuelle et de formation



Références schéma : 36-37-38-39-40-41-42

8-4-Position des différents organismes sur l'interchangeabilité

En Europe, bien que l'EMA ait instauré une voie réglementaire simplifiée pour les biosimilaires, elle ne dispose pas de cadre juridique spécifique encadrant leur interchangeabilité. Cette responsabilité est déléguée aux autorités nationales ^[9]. En France, un rapport publié par la Haute Autorité de Santé, HAS propose trois axes pour encadrer l'interchangeabilité : l'information des patients, la surveillance des traitements, et l'assurance de la traçabilité des produits biosimilaires. Aux États-Unis, la FDA distingue les biosimilaires « interchangeables » des « non interchangeables », exigeant que les premiers produisent le même résultat clinique que le produit de référence, sans risque accru pour la sécurité ou l'efficacité (FDA, critères d'interchangeabilité). En Algérie, la réglementation autorise la substitution par le pharmacien depuis 2006, conformément

au décret 92-27a (article 145), sans distinction entre médicaments chimiques ou biologiques, bien que les biosimilaires ne soient pas explicitement mentionnés (Décret 92-27a, 1992). ^[43]

9-BON USAGE DES BIOSIMILAIRES

Extrapolation

Les biosimilaires sont généralement approuvés pour les mêmes pathologies que le médicament de référence. Si une équivalence clinique est établie dans une indication jugée représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications validées pour le médicament original peut être considérée sous réserve de critères spécifiques. Cependant, un biosimilaire peut présenter moins d'indications que le produit de référence, notamment en raison :

- D'un manque de données probantes pour certaines pathologies,
- De brevets actifs sur des indications spécifiques,
- Ou de choix stratégiques du laboratoire développeur.

Par exemple, les biosimilaires de Mabthera® (rituximab) n'ont pas nécessairement les mêmes indications que le médicament original, et les formulations sous-cutanées de Mabthera® (1400 mg/1600 mg) n'ont actuellement pas de biosimilaire équivalent. Inversement, le biosimilaire Remsima® (infiximab) autorise une administration intraveineuse ou sous-cutanée, contrairement à son produit de référence Remicade®, limité à la voie intraveineuse

Posologie

La biosimilarité implique que les schémas posologiques et les modes d'administration soient identiques à ceux du médicament de référence. Il est néanmoins essentiel de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour identifier d'éventuelles divergences avant prescription

Traçabilité

Une traçabilité rigoureuse des lots est cruciale pour tous les médicaments, en particulier pour les produits biologiques (références et biosimilaires), en raison de leur variabilité inter-lots. Cette exigence permet d'identifier clairement chaque produit (via sa dénomination commune internationale ou sa substance active) pour détecter tout risque d'immunogénicité ou de problème de sécurité spécifique. La traçabilité (nom et numéro de lot du produit administré) est d'ailleurs rappelée dans les mentions légales (section 4.4 du RCP) de tous les médicaments biologiques

Interchangeabilité

Les experts soulignent que les médicaments biologiques, en raison de leur complexité, ne sont pas aisément interchangeables. Leur substitution comporte des risques, notamment immunologiques, qu'il s'agisse de passer du médicament de référence à un biosimilaire ou inversement.

Un médicament biologique interchangeable garantit une équivalence en termes d'efficacité et de sécurité avec un autre produit biologique.

Pour les traitements répétés, les risques liés à l'alternance entre produits interchangeables ne doivent pas excéder ceux d'une utilisation continue du même médicament. ^[44]

Conditions d'interchangeabilité :

- Information du patient :** Un consentement éclairé est requis avant toute substitution.
- Surveillance clinique :** Un suivi renforcé est nécessaire pendant le traitement.
- Traçabilité :** L'enregistrement précis des produits utilisés est obligatoire

10-LISTE DES BIOSIMILAIRES DISPONIBLES EN ALGERIE

L'arrivée des biosimilaires en Algérie a débuté en 2016 avec l'introduction de molécules comme l'insuline Glargine , produite localement pour répondre aux besoins en traitement du diabète.

En 2020 , le pays a marqué une étape clé avec le lancement de ENOXAPARINE SODIQUE, un anticoagulant de la famille des héparines de bas poids moléculaire, premier biosimilaire entièrement produit localement

En 2022, des avancées significatives ont permis la fabrication de biosimilaires d'anticorps monoclonaux, notamment le rituximab et le trastuzumab, utilisés en oncologie pour les lymphomes et les cancers du sein

En 2023, l'Algérie a accru son portefeuille de biosimilaires avec des molécules comme le bévacizumab, employé dans le traitement des cancers colorectaux et pulmonaires

À ce jour, une dizaine de biosimilaires sont disponibles, couvrant des pathologies auto-immunes, oncologiques et endocriniennes, avec une production locale de plus en plus renforcée

11-EXPERIENCE D'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES A L'EPH EL BIAR

L'introduction des biosimilaires (AMGEVITA et REMISIMA) à l'EPH El Biar a marqué un tournant dans la gestion des biothérapies pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les données recueillies entre 2021 et 2024 révèlent

une réduction significative des coûts, avec un coût unitaire de l'Adalimumab passant de 55 462,60 DA (HUMIRA) à 11 463,16 DA (AMGEVITA) en 2022, soit une économie de près de 80%. Pour l'Infliximab, le biosimilaire REMISIMA a permis une baisse de 60% par rapport à REMICADE. Ces économies ont allégé la pression sur le budget hospitalier, libérant des ressources pour d'autres priorités thérapeutiques.

Sur le plan financier, l'impact des anti-TNF alpha (Adalimumab et Infliximab) sur le budget annuel chapitre XIII (médicaments) a diminué progressivement, passant de 11% en 2021 à 5% en 2024. Cette tendance s'explique par l'alignement stratégique des prix des biosimilaires sur ceux des biothérapies de référence, soutenu par la loi 18-11 de 2018 et les directives ministérielles. Cette politique a non seulement préservé les finances de l'établissement, mais aussi renforcé l'accessibilité aux traitements pour les patients atteints de MICI, conformément à l'objectif national d'équité en santé.

Sur le plan clinique, l'expérience de l'EPH El Biar valide l'efficacité et la tolérance des biosimilaires, utilisés selon des protocoles stricts de dispensation nominative réservée aux spécialistes. Les registres de suivi des patients n'ont relevé aucun signal d'alerte, confirmant leur sécurité d'emploi. Par ailleurs, leur utilisation en ambulatoire (notamment pour la dose d'entretien de l'Adalimumab) a optimisé la prise en charge des patients sans surcharger les services hospitaliers.

Cette transition vers les biosimilaires s'est appuyée sur une gestion centralisée via la Pharmacie Centrale Hospitalière (PCH) et un cadre réglementaire rigoureux, incluant la circulaire de 2018 sur la dispensation ambulatoire. Ces mécanismes ont assuré traçabilité et sécurité, tout en facilitant l'adoption des biosimilaires.

Enfin, cette expérience souligne l'importance des politiques de régulation des prix et d'intégration des biosimilaires dans les stratégies de santé publique. Elle illustre comment concilier qualité des soins et contraintes budgétaires, notamment pour les pathologies chroniques coûteuses comme les MICI. Ces résultats offrent un modèle transposable à d'autres établissements en Algérie et dans des contextes similaires, où l'équilibre entre innovation thérapeutique et viabilité économique reste un enjeu majeur.

12-CONCLUSION

Les médicaments biosimilaires représentent une avancée stratégique pour les systèmes de santé, offrant une alternative économique aux biomédicaments innovants tout en maintenant des standards élevés de sécurité et d'efficacité. En Algérie, leur introduction a permis de réduire significativement les coûts des traitements en oncologie et en maladies inflammatoires chroniques, comme en témoigne l'expérience de l'EPH El Biar. Ces résultats soulignent leur potentiel pour optimiser les ressources sanitaires et élargir l'accès aux thérapies innovantes. Cependant, des défis persistants limitent leur pleine intégration : l'absence de législation spécifique sur l'interchangeabilité et la substitution, les incertitudes liées à l'immunogénicité, et le manque de données locales à long terme sur la sécurité. Par ailleurs, la méfiance persistante des professionnels de santé et les lacunes en matière de pharmacovigilance, appellent à un renforcement des dispositifs de surveillance et de formation. À ces obstacles s'ajoute la nécessité d'harmoniser les pratiques d'extrapolation des indications thérapeutiques, actuellement limitées par des données probantes fragmentaires. Pour surmonter ces freins, une réglementation nationale dédiée, intégrant les spécificités des biosimilaires et clarifiant les conditions d'interchangeabilité, s'impose. Elle devrait s'accompagner de campagnes de sensibilisation ciblant les prescripteurs et les patients, ainsi que du développement de partenariats public-privé pour stimuler la production locale et réduire la dépendance aux importations. En capitalisant sur les succès économiques et cliniques actuels, l'Algérie pourrait positionner les biosimilaires comme un levier clé pour une médecine interne plus équitable et durable, tout en répondant aux défis croissants de la demande thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Iskit AB. Key concepts in biosimilar medicines: What physicians must know. *North Clin Istanbul*. 2022 Feb 10;9(1):86-91. doi: 10.14744/nci.2021.84669. PMID: 35340312; PMCID: PMC8889217.
- [2] Mezones-Holguin E, et al. Efficacy and Safety in the Continued Treatment With a Biosimilar Drug in Patients Receiving Infliximab: A Systematic Review in the Context of Decision-Making From a Latin-American Country. *Front Pharmacol*. 2019;10:1010. doi:10.3389/fphar.2019.01010
- [3] Liu, Y., Wang, Y., Wang, M. et al. Evaluating biosimilars: safety, efficacy, and regulatory considerations in clinical studies. *Int J Clin Pharm* 47, 232–236 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01825-8>
- [4] World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, Switzerland. 2009 (last update 23 Oct 2009). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_

- therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf Accessed 17 Mar 2016. [Ref list]
- [5] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). European Medicines Agency, London. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Accessed 11 May 2016. [Ref list]
 - [6] US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Silver Spring, MD. 2015. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>. Accessed 20 May 2015. [Ref list]
 - [7] Ventola CL. Evaluation of biosimilars for formulary inclusion: factors for consideration by P&T committees. *P T*. 2015;40:680-689
 - [8] l'arrêté n°006/MSP/MIN du 20janvier 1997 relatif à la sécurité virale des produits pharmaceutiques d'origine biologiques
 - [9] Directive EU Dir. 2001/83 amendée par la directive 2003/63
 - [10] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires février 2022
 - [11] PDF, Download. "The Benefits and Drawbacks of Biosimilars." Hematology Oncology, www.hematologyandoncology.net/archives/october-2015/the-benefits-and-drawbacks-of-biosimilars/. Accessed 8 Dec. 2023.
 - [12] Center for Drug Evaluation and Research. "Generic Drugs: Questions & Answers." U.S. Food and Drug Administration, FDA, www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/generic-drugs-questions-answers. Accessed 8 Dec. 2023.
 - [13] Biosimilars Info Sheet – U.S. Food and Drug Administration, U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov/media/154912/download. Accessed 8 Dec. 2023.
 - [14] Sonia T. Oskoueï, PharmD. "Five Key Things Pharmacists Need to Know as Insulin Biosimilars Come to Market." Pharmacy Times, Pharmacy Times, 29 July 2021, www.pharmacytimes.com/view/five-key-things-pharmacists-need-to-know-as-insulin-biosimilars-come-to-market.
 - [15] Skerrett, Patrick J. "Generic Drugs: Don't Ask, Just Tell." Harvard Health, 8 Jan. 2013, www.health.harvard.edu/blog/generic-drugs-dont-ask-just-tell-201301075766#:~:text=Up%20to%20half%20of%20physicians,their%20patients%20ask%20for%20it.
 - [16] ExpressScripts. The \$250 Billion Potential of Biosimilars. Accessed at [lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-\\$250-billion-potential-of-biosimilars](http://lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-$250-billion-potential-of-biosimilars).
 - [17] Novartis Launches First U.S. 'Biosimilar' Drug at 15 Percent Discount. Reuters, Sept. 3, 2015.
 - [18] Blackstone EA and Joseph PF. The Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Benefits*, 6(8), 469-47
 - [19] European Crohn's and Colitis Organisation. P505 Biosimilar But Not the Same. Accessed at www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2015/item/p505-biosimilar-but-not-the-same.html.
 - [20] Dandekar V. Intas Cuts Razumab Supplies After Adverse Eye Reactions. *The Economic Times*, Aug. 21, 2015. Accessed at economictimes.indiatimes.com/2015-08-21/news/65706153_1_cold-chain-lucentis-inflammation.
 - [21] Burrone E, Gotham D, Gray A, de Joncheere K, Magrini N, Martei YM, et al. Patent pooling to increase access to essential medicines. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):575-7.
 - [22] Mascarenhas-Melo F, Diaz M, Gonçalves MBS, Vieira P, Bell V, Viana S, Nunes S, Paiva-Santos AC, Veiga F. An Overview of Biosimilars-Development, Quality, Regulatory Issues, and Management in Healthcare. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Feb 11;17(2):235. doi: 10.3390/ph17020235. PMID: 38399450; PMCID: PMC10892806.
 - [23] Windisch, Jörg. (2015). [Biosimilars versus original biologics : Similarities and differences from development to approval]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 74. 10.1007/s00393-014-1486-9.
 - [24] EMA. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals
 - [25] (Jørgensen, K. K. et al. (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, 389(10086), 2304-2316. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
 - [26] Griffiths, C. E. M. et al. (2017). The EGALITY study: A confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2017, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 176(4), 928-938. DOI: 10.1111/bjd.15152.
 - [27] Kaiser, P. K. et al. (2023). Efficacy and Safety of Biosimilar SB11 versus Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase III Randomized Trial. *Ophthalmology*, 130(3), 301-310. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.11.015.
 - [28] Pivot, X. et al. (2021). 5-Year Survival Analysis of the Phase III Study of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) versus Reference Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 7(6), 895-900. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0047.
 - [29] Gossec, L. et al. (2022). Safety of TNF α Biosimilars in Rheumatology: Real-World Data from the French BIOBADASER Registry. *RMD Open*, 8(1), e002123. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002123.
 - [30] inflammatory bowel disease within the gastroenterology department of CHU Mustapha Pacha.. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*. 11. 430-434. 10.48087/BJMSoA.2024.11405.
 - [31] Société Algérienne de Rhumatologie (2021). Recommandations pour l'utilisation des biosimilaires dans les maladies inflammatoires chroniques. *Revue Algérienne de Rhumatologie*, 15(2), 45-52.
 - [32] A. Mhiri, M. Khemakhem, N. Kalboussi, B. Kacem, Connaissances et perceptions des médicaments biosimilaires par les professionnels de santé en Tunisie, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 80, Issue 3, 2022, Pages 327-339, ISSN 0003-4509, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.08.001>.
 - [33] Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Apr;76:199-208. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.12.013. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26732800.
 - [34] Mohammed Amin Benahzil, Hssene Merièm Hadjaz, Kamal Mansouri, Le Cadre Réglementaire des Biosimilaires : Efforts de l'Algérie et Progrès Réalisés de 2006 à 2021, Volume 926, Issue 4, 10/2021, Pages 259-355, ISSN 0003-4509, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.002>([http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003-4509\(21\)00161-9](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003-4509(21)00161-9))
 - [35] Alkhatib NS, Halloush S, Abraham I. The status and preparation for the next decade of biosimilars in the Middle Eastern and North African region. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Jul-Dec;23(8):671-677. doi: 10.1080/14712598.2023.2241346. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493610.
 - [36] EMA biosimilar guidelines: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp. Accessed 12 Nov 2016;
 - [37] WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
 - [38] TGA guideline on Evaluation of biosimilars: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-argpm-biosimilars-11.htm>. Accessed 12 Nov 2016;
 - [39] Health Canada's Guidance FOR SPONSORS: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs): http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applc-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf. Accessed 11 MNov2016;
 - [40] Mexico's guideline on biosimilars, Ley general de medicamentos biotecnológicos: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009. Accessed 12 Nov 2016;
 - [41] Saudi Arabia's guideline on biosimilars, Drug Master Requirements for the registration of biosimilars: <http://www.sfda.gov.sa/en/drug/news/Documents/DrugMasterFileRequirementsforRegistrationofBiosimi.pdf>. Accessed 12 Nov 2016;
 - [42] Japan biosimilar guidelines: Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics: <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/PFSB-ELD-0304007.pdf>. Accessed 12 Nov 2016;
 - [43] Décret 92-27a (Algérie).
 - [44] Agence nationale du médicament. Définition des médicaments biologiques [document en ligne]. Paris : ANSM ; 2023. Disponible à : <https://www.ansm.sante.fr>.
 - [45] Breslin S.; Cytokine-Release Syndrome: Overview and Nursing Implications; *Clinical Journal of Oncology Nursing* ;2007 ; 11
 - [46] Schellekens H., Factors Influencing the Immunogenicity of Therapeutic Proteins ; *Nephrology Dialysis, Transplantation* ; 2005 Jun ; 20 Suppl 6:vi3-9.
 - [47] Baker M., Reynolds H., Lumericis B., Bryson C.; Immunogenicity of protein therapeutics : The key causes, consequences and challenges ; *Landes Bioscience* ; December 2010 ; 1:4, 314-322
 - [48] A.S. de Grootet D. W. Scott, *TRENDS in Immunology*, 27 octobre 2007, Vol. 28.
 - [49] US FDA Guidance for industry: Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. Août 2014 A.S. de Grootet D. W. Scott, *TRENDS in Immunology*, 27 octobre 2007, Vol. 28
 - [50] Schellekens H, *Nature Rev*. 22; 1 / 457-462
 - [51] Shanker G et coll., *APPS J*; 2014;16 US FDA des professionnels de santé. Le paysage réglementaire continue d'évoluer.



سیدال
SAIDAL

Produits de Chimiothérapie



علم و صحة
Science & Santé

[f](#) [@](#) [x](#) [v](#) [in](#) www.saidalgroup.dz



Certificat N°021-DZ/24

NOUVELLE IDENTITÉ, MÊME EFFICACITÉ.

Paralgan adopte une nouvelle identité visuelle.

La formule, le dosage et l'efficacité
restent **rigoureusement les mêmes.**

ANCIEN PACKAGING



NOUVEAU PACKAGING



Paralgan se réinvente, votre soulagement reste le même

PARALGAN®

1000 mg Paracétamol

La référence contre la **douleur** et la **fièvre.**

SAIDAL

SANTÉ

علم و صحة
Science & santé

© Sidal Sante, 2026

Direction Marketing et Information Médicale - SAIDAL

Zone Industrielle. Route de Baraki – El Harrach, Alger

Tél/Fax : 023 75 69 49 – www.saidalgroup.dz

