

Les anticorps monoclonaux en oncologie médicale : un vieux rêve se réalise

Dr D. Pigué

« Une substance – une seule cible, et sans effets secondaires, s.v.p... ».

Voilà bien l'idéal que devrait réaliser l'outil thérapeutique en oncologie médicale. Hélas, la majorité des substances employées dans les traitements des cancers (cytostatiques; agents antihormonaux) sont grevées d'effets secondaires parfois délétères contrariant le but escompté et mettant même parfois la vie du patient en danger.

L'invention de la technologie permettant de produire une protéine unique dirigée contre une cible unique a mis plus de vingt ans à se concrétiser sous forme d'agents pharmacologiques employés de manière routinière dans le traitement des tumeurs malignes.

L'introduction d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique apporte une nouvelle ouverture aux traitements oncologiques; un enrichissement, mais aussi une variation par rapport aux cytostatiques classiques.

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique reprennent la structure fonctionnelle bien connue des anticorps: deux chaînes légères et deux chaînes lourdes associées dans une forme à Y. Deux régions: l'une, constante, définit la classe et module la réponse immunitaire; l'autre, variable, permet le lien spécifique avec l'antigène.

La majorité des anticorps ont une structure « chimérique »: on préserve une part majoritaire constante « humanisée », correspondant à la structure que l'organisme reconnaît comme propre à lui-même, et on y rajoute une partie unique, variable, spécifique, d'origine murine, responsable de reconnaître l'antigène unique contre lequel la substance est dirigée.

On dispose actuellement d'anticorps monoclonaux pour le traitement des

pathologies suivantes: lymphomes non-Hodgkin à cellules B, leucémies lymphatique chronique à cellules B, cancer du sein positif à l'Hercep-test, cancer colorectal, leucémie aiguë CD33 +.

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sont synthétisés de manière biologique grâce au génie génétique. On fait appel à des techniques complexes de cultures cellulaires lesquelles sont programmées à fabriquer une protéine unique qui sera récoltée par une sorte d'écrémage du bouillon de culture industriel.

Le mode d'action est souvent complexe: ce sont principalement la neutralisation pur et simple de l'antigène grâce au lien spécifique antigène-anticorps et une cytotoxicité médiée par le complément qui interviennent.

La difficulté qu'il y a à produire des anticorps actifs dans l'organisme humain est liée aux possibles réactions croisées, à l'apparition d'une réaction immunitaire de l'hôte contre l'anticorps administré et à l'absence d'un effet cytotoxique suffisant dans le corps.

Pour que les traitements par AM fonctionnent, l'antigène cible sur la cellule tumorale doit être exprimé fortement et de manière constante dans le temps, aussi bien sur la tumeur primaire que sur les métastases. La liaison doit se faire de manière spécifique et avec une haute affinité et sur des sites de fixation extracellulaires.

Les expériences cliniques dans le traitement avec AM seuls rapportent un taux de réponse entre 10 % et 20 % dans les tumeurs solides, supérieur à 50 % dans les lymphomes et la LLC. L'intérêt se situe surtout dans l'association AM/chimiothérapie, qui permet d'augmenter significativement l'importance du taux de réponse et surtout la durée dans le temps.

Enfin, un développement plus récent consiste à charger un AM soit avec une charge radioactive (iode ou yttrium) soit avec une toxine cellulaire (calicheamycine) dans le traitement des lymphomes malins ou de certaines leucémies myéloïdes. Ainsi se voit réalisée l'idée du « magic bullet » qui a vu le jour dans les années soixante.

L'espace à disposition ne permet guère que d'évoquer les possibilités thérapeutiques actuellement réalisées.

La star: le Rituximab (Mabthera), anticorps monoclonal anti-lymphocytes B (CD20+), utilisé dans le lymphome malin non-Hodgkin de bas degré de malignité et dans les lymphomes agressifs. AM utilisé depuis plus de sept ans et ayant apporté la preuve que l'association à la chimiothérapie améliore le pronostic à long terme. La notion de traitement d'entretien est également nouvelle; l'administration répétée à intervalles réguliers sur une durée d'une à deux ans prolonge significativement la durée de la rémission dans le lymphome peu agressif. Le Rituximab est également efficace dans le traitement d'autres hémopathies malignes telles que LLC, maladie de Waldenström et les leucémies à tricholeucocytes récidivantes.

Le Mabthera radioactif fait son entrée dans la clinique, actuellement surtout sous forme de traitement de consolidation chez des patients avec masse lymphomateuse résiduelle après traitement conventionnel.

L'herceptin, un atout considérable dans les cancers du sein métastatiques exprimant à la surface cellulaire le récepteur du facteur de croissance épidermique (hEGFR2). Peu efficace en monothérapie, il améliore clairement les taux de

réponse en association avec la chimiothérapie conventionnelle et est en investigation clinique pour les traitements adjuvants dans le cancer du sein Hercep2+ (« l'Herceptest » est le test de laboratoire permettant de prédire une éventuelle réponse).

Mabcampath, AM de niche, efficace dans le traitement de la LLC (B ou T), n'est utilisé que par les hématologues spécialisés dans ce domaine, car les risques infectieux liés à son emploi sont assez élevés.

Il est dirigé contre le marqueur de surface lymphocytaire CD52, présent aussi bien sur les lymphocytes B que T.

L'Erbix (Cetuximab), dirigé contre l'EGFR (epidermal growth factor receptor) a permis de rattraper des situations où des patients souff-

rant de cancer colorectal métastatique ne répondaient plus à la chimiothérapie. L'adjonction de l'Erbix permet d'obtenir à nouveau des réponses antitumorales, souvent avec exactement les mêmes substances. Effet secondaire très particuliers: atteinte cutanée acnéiforme. Les patients présentant cette complication semblent mieux répondre au traitement...

Avastin (Bevacizumab), le dernier venu sur le marché des AM, est utilisé en première ligne dans le cancer du colon métastatique. Il s'agit d'un AM qui neutralise le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et sera dès lors testé dans d'autres pathologies. C'est en inhibant la formation de nouveau vaisseaux, indispensables à la nutrition et à la croissance de la tumeur, que les cellules

tumorales sont censées partir en apoptose.

Effet secondaire le plus craint: perforation d'organe.

D'autres AM sont en voie de développement, en particulier dans les domaines cancer de la prostate, de l'ovaire et des lymphomes.

Ce bref aperçu poursuit le but modeste de dire que les choses bougent en oncologie, en plus de manière originale, et que des pathologies jusqu'alors réfractaires aux traitements retrouvent une sensibilité thérapeutique. Pour l'oncologue et les patients atteints de tumeurs métastatique, ces innovations ouvrent de nouvelles voies dans le sens d'une amélioration de l'efficacité et d'une diminution des effets secondaires, donc d'un meilleur respect de la qualité de vie.



L'aide au diagnostic par l'analyse médicale

Exabio, laboratoire d'analyses médicales, est installé au cœur de Neuchâtel depuis 1990. Exabio s'est bâti une réputation de sérieux auprès des médecins grâce à son organisation et à ses équipements tout en établissant des contacts privilégiés et personnalisés avec ses clients-partenaires.

**Exabio vous fait bénéficier des dernières technologies.
La rigueur des analyses, les services en plus.**

Exabio

20, rue de l'Hôpital
2000 Neuchâtel
Tél. 032 722 16 80

Heures d'ouverture:
Lundi à vendredi: 8h/18h non-stop
Samedi: 8h/12h

Centre de prélèvements

67, rue de la Serre
2300 La Chaux-de-Fonds
Tél. 032 913 20 21

Heures d'ouverture:
Lundi à vendredi: 8h/10h - 15h/16h30



Laboratoire d'analyses médicales