

Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des hémopathies malignes

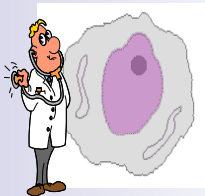
Bases fondamentales et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

Aliénor Xhaard

A


I

H



Association des Internes en Hématologie
Société Française d'Hématologie 2006

sfh

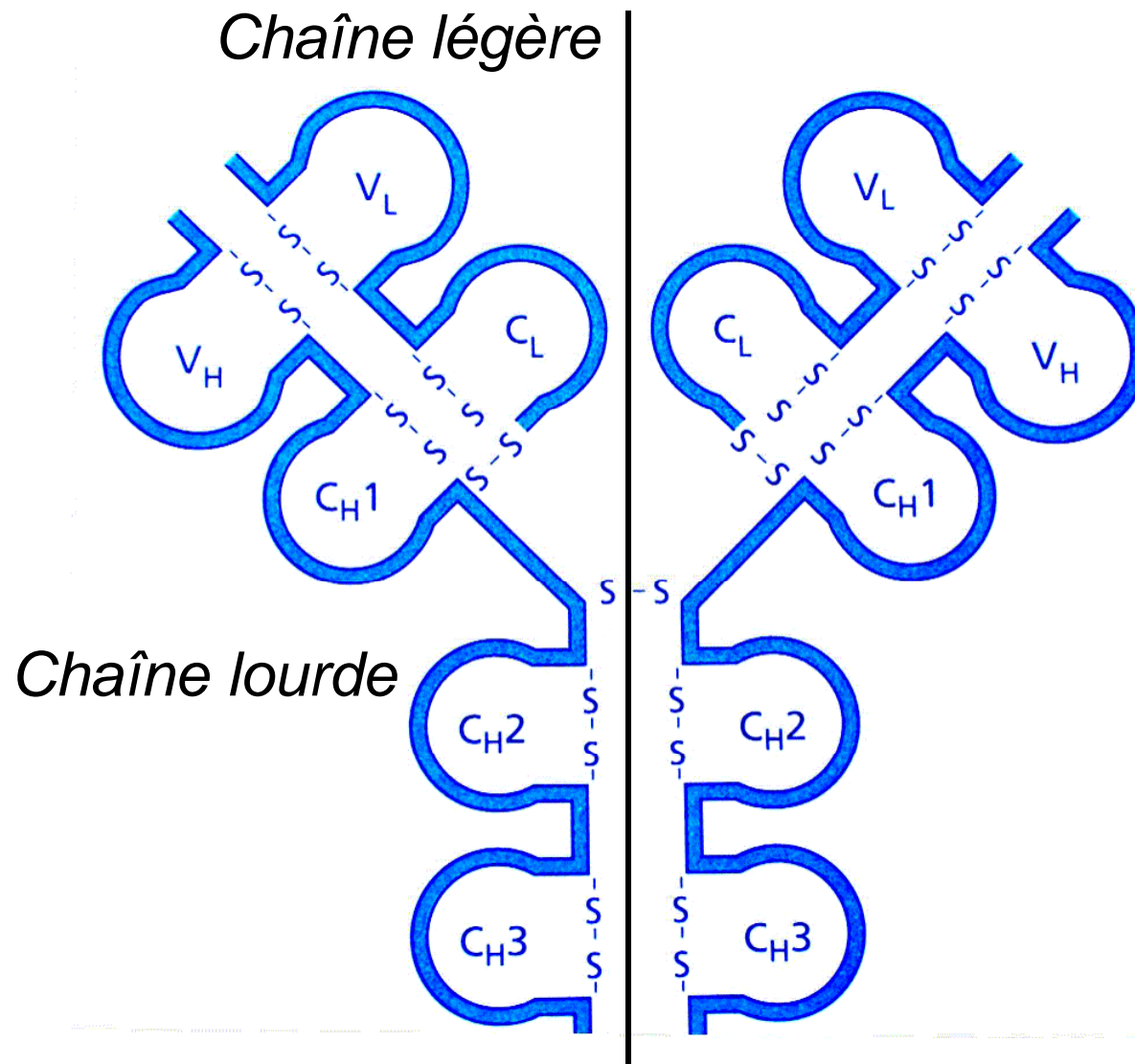
- 
- Rappel historique
 - Structure des anticorps
 - Mode d'action des Ac monoclonaux
 - Cibles des Ac monoclonaux en hématologie maligne
 - Ac seuls
 - Ac conjugués
 - Toxicités



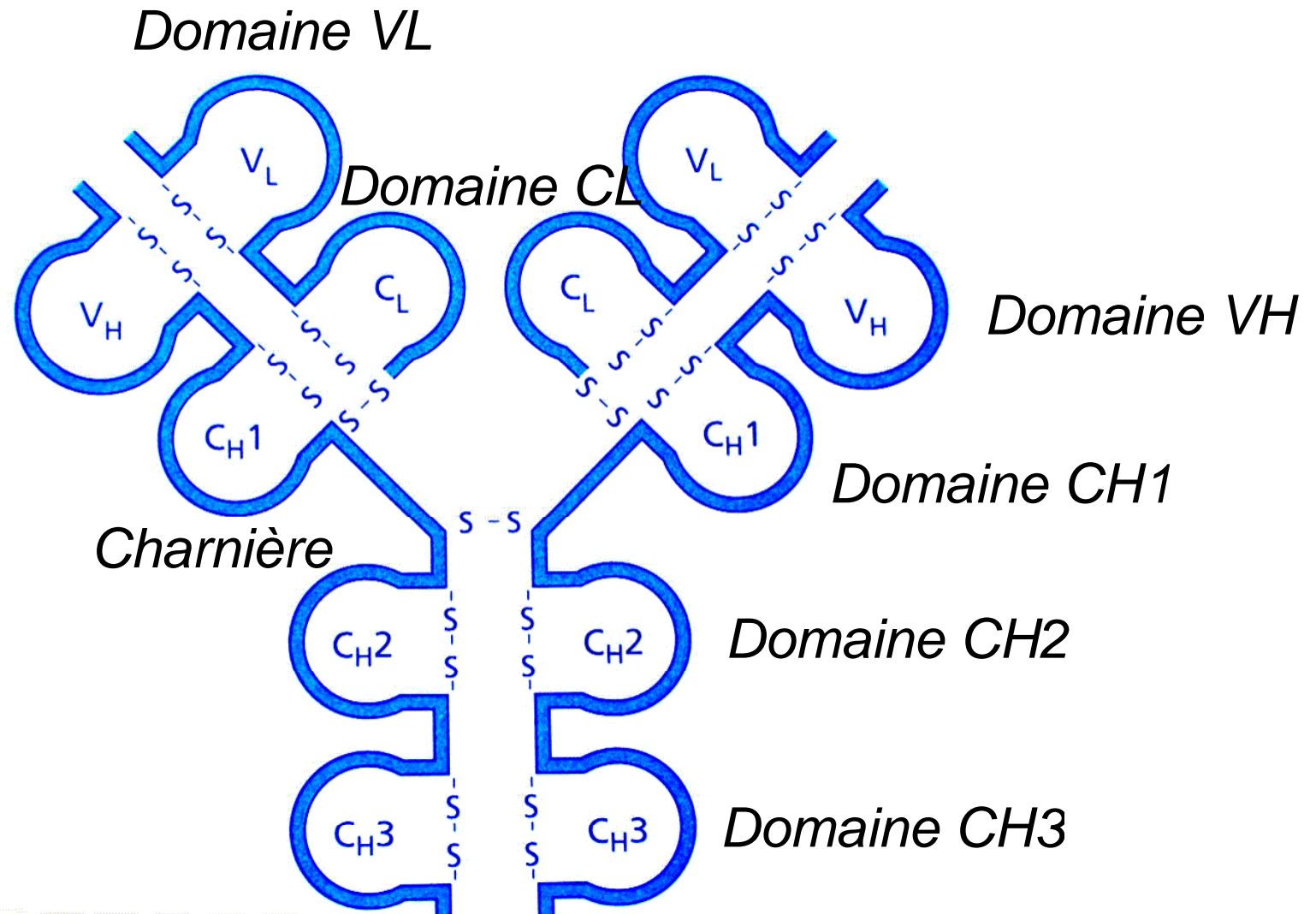
Historique

- **1975**: mise au point de la technique d'obtention des anticorps monoclonaux (Kohler et Milstein, *Nature*)
- **1984**: Ac monoclonaux chimériques souris/homme
- **1986**: premier Ac monoclonal mis sur le marché: Muromomab (anti-CD3)
- **1989**: Ac monoclonaux humanisés
- **1994**: production d'Ac monoclonaux humains par des souris transgéniques ou trans-chromosomiques

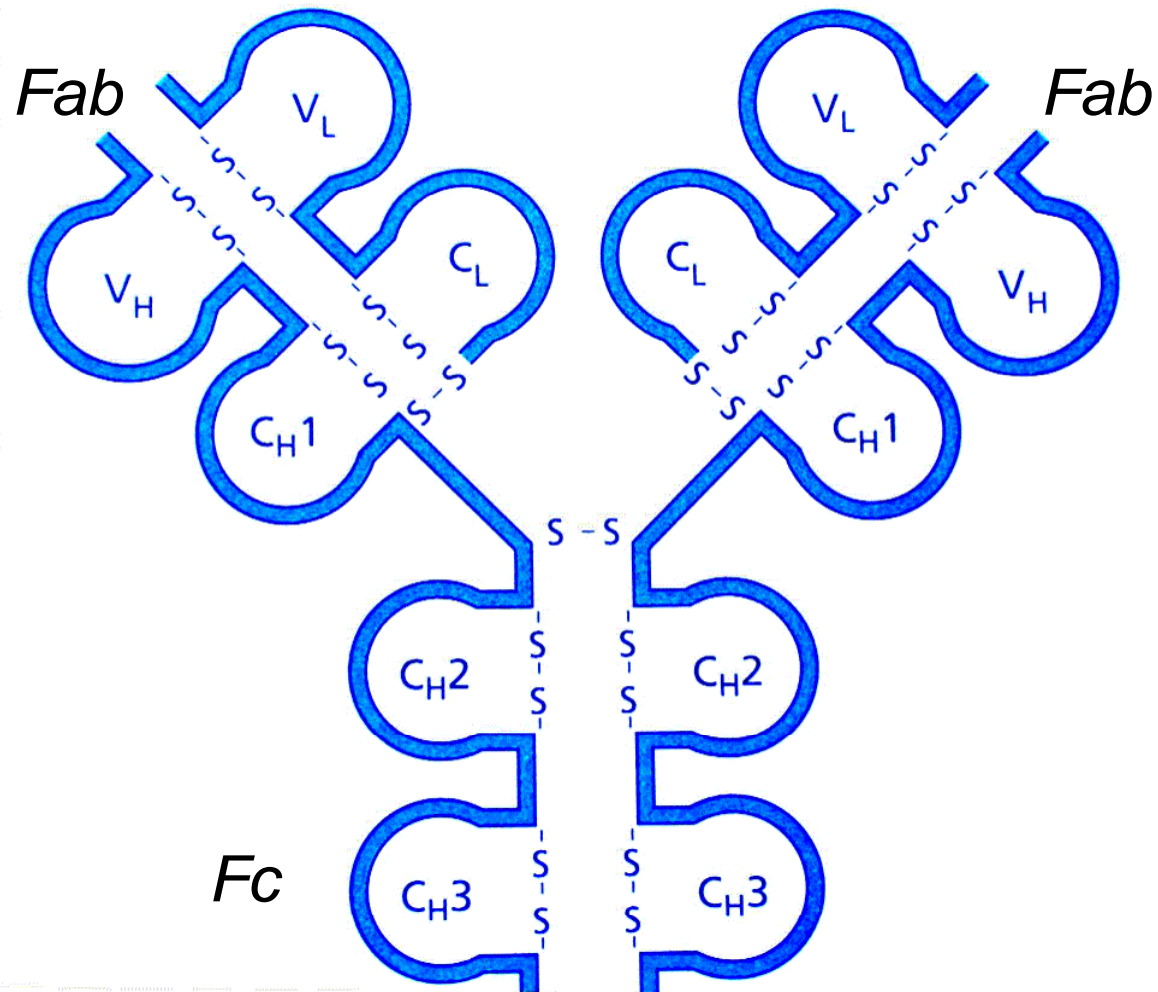
Structure de base d'un anticorps



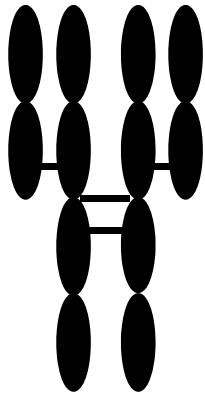
Organisation en domaines



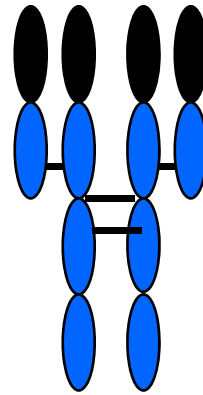
Dualité fonctionnelle



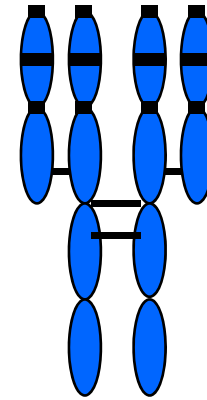
Ac chimériques et humanisés



Ac Mo de souris



Ac Mo chimérique



Ac Mo humanisé



Règles de lectures

- Ac monoclonaux: xxMOmab
ibritumomab

- Ac chimériques: xxXImab
rituximab

- Ac humanisés: xxZUmab
alemtuzumab, gemtuzumab



Conditions nécessaires à l'efficacité des Ac monoclonaux

■ Antigène

- Majorité des cellules tumorales
- Densité d'expression élevée
- Rôle essentiel pour les cellules
- Peu de libération dans le milieu extra-cellulaire
- Peu de modulation antigénique



Conditions nécessaires à l'efficacité des Ac monoclonaux

■ Anticorps

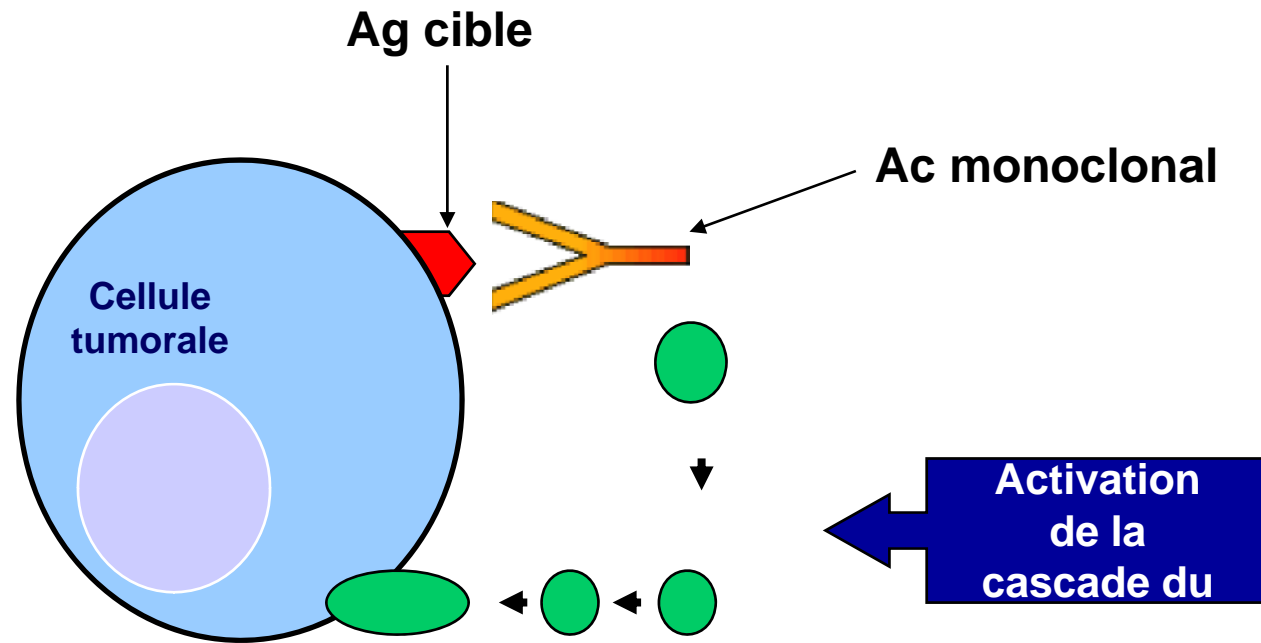
- Diffusion dans tout l'organisme
- Peu immunogène
- Immuno-stimulation



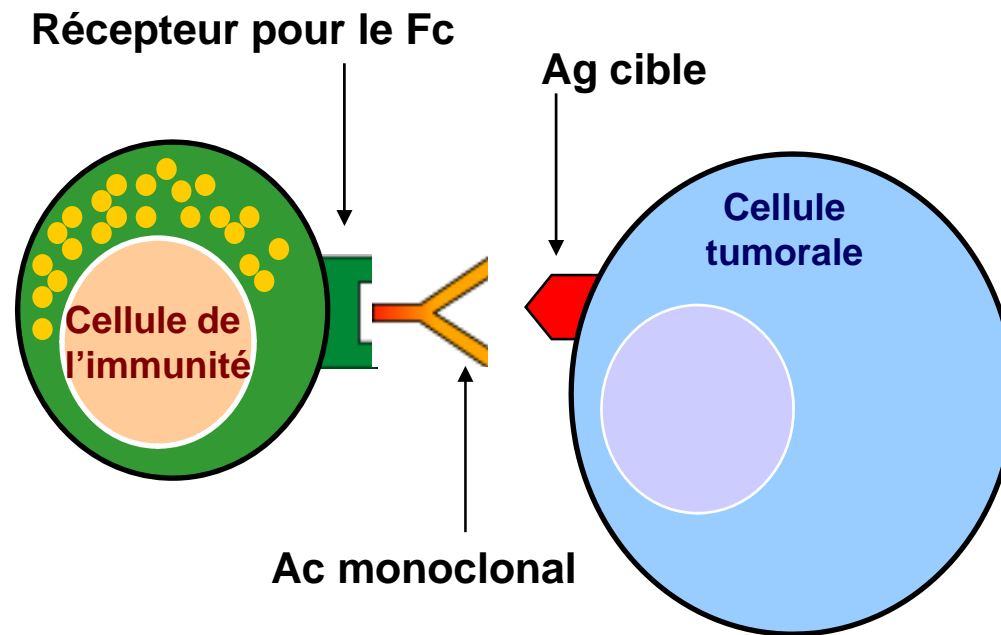
Mécanismes de cytotoxicité médiée par les Ac monoclonaux

- Toxicité directe
 - Induction de l'apoptose
 - Inhibition de la prolifération cellulaire
- Activation des mécanismes de défense de l'hôte:
 - Toxicité dépendante du complément (CDC)
 - Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC)

Toxicité dépendante du complément (CDC)




Toxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC)





Intérêt des Ac monoclonaux dans la prise en charge des hémopathies malignes

- Thérapeutique ciblée:
 - identification précise des cellules tumorales en utilisant des cibles antigéniques relativement ou totalement sélectives
- Immunothérapie passive +/- induction d'une immunité active
- Toxicité moindre



Cibles potentielles des Ac monoclonaux

- Facteurs de croissance
- Cytokines
- Récepteurs de la coagulation

- En hématologie maligne:
 - Molécules de surface des cellules tumorales



Cibles potentielles des Ac monoclonaux en hématologie maligne

- Hémopathies lymphoïdes:

- CD 52
- CD 80
- CD 25
- Molécules HLA de classe II

- Hémopathies lymphoïdes B:

- CD 19
- CD 20
- CD 22
- CD 23
- CD 40

- Hémopathies myéloïdes:

- CD 33
- CD 66

- Leucémies aiguës: CD 45



Anticorps seuls

Anticorps conjugués ou combinés

- Ac monoclonal seul

- Association de l'Ac monoclonal à d'autres molécules:
(majoration de la toxicité locale
limitation des effets secondaires systémiques)
 - toxines
 - chimiothérapie
 - radio-isotopes émetteurs de particules α ou β
(radio immunothérapie)



Anticorps seuls

Anti-CD 20 (rituximab, Mabthera®)

- Cibles: cellules lymphoïdes B
- Mécanismes d'action:
 - Effet anti-prolifératif
 - Induction de l'apoptose
 - Sensibilisation à la chimiothérapie
 - CDC
 - ADCC



Anticorps conjugués à des toxines

- Protéines inhibitrices des ribosomes
- Enzymes
- Fort potentiel (nécessité seulement de faible quantité de toxine)
- Pénétration intra-cellulaire obligatoire
- Soit liaison chimique des molécules (anticorps monoclonal et toxine)
- Soit fusion des gènes de la toxine et de l'anticorps et expression ultérieure de la protéine de fusion



Ac conjugués à des molécules de chimiothérapie

Ac anti-CD 33+ calichéamicine
(gemtuzumab-ozogamicin, Mylotarg®)

- internalisation de l'Ac conjugué après liaison au CD 33
- dissociation intra-lysosomale de l'Ac et de la calichéamicine
- diffusion intra nucléaire de la chimiothérapie
- liaison à l'ADN responsable de cassures irréversibles double brin: mort par apoptose



Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

■ Rayonnements α

- fortement ionisant
- trajet de diffusion court
- demi-vie courte

■ Rayonnements β

- moins ionisant
- trajet de diffusion long
- demi-vie longue

- effet « cross-fire »



Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

■ Rayonnements α

- moins de toxicité pour les tissus sains environnants
- cellules tumorales isolées ou en petits groupes
- LA

■ Rayonnements β

- plus de toxicité pour les tissus sains environnants
- fortes masses tumorales
- LNH



Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

■ Rayonnements α

- ^{213}Bi , ^{217}Bi , ^{211}At , ^{225}Ac

■ Rayonnements β

- ^{131}I , ^{90}Y , ^{188}Re

- conjugués à l'anti-CD20

- ^{90}Y -ibritumomab
tiuxetan (Zevalin®)

- ^{131}I -tositumomab
(Bexxar®)



Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

Ac anti- CD 20 (tositumomab) + ^{131}I (Bexxar®)

- Emission de rayonnements γ (dosimétrie, calcul de dose adaptée au patient) et β (effet cytotoxique)
- Radio-isotope facile d'emploi
- Pas d'internalisation de l'Ac conjugué
- Irradiation continue de la tumeur pendant toute la demi-vie du radio-isotope
- Peu de toxicité pour les tissus sains



Limitations, effets secondaires et indésirables

- Immunisation anti-anticorps monoclonal
- Syndrome de relargage cytokinique, syndrome grippal, syndrome de fuite capillaire, réaction d'hypersensibilité
- Taille de l'Ac monoclonal



Limitations, effets secondaires et indésirables

- Radioéléments:
 - toxicité pour les tissus sains environnants
 - radioprotection (rayons γ)

- Antigènes non spécifiques des cellules tumorales
 - déficit immunitaire (CD 52, CD 20)
 - foie (CD 33)



Conclusion

- Mécanisme d'action différent des thérapies anti-tumorales classiques
- Pas de résistance croisée
- Peu de toxicité ajoutée
- Place à définir dans le traitement des hémopathies malignes



Place des Ac monoclonaux dans la prise en charge des hémopathies malignes

- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphomes folliculaires et autres lymphomes indolents
- Hémopathies lymphoïdes agressives
- Hémopathies myéloïdes