

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

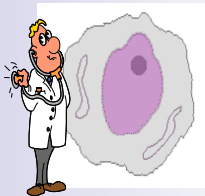
## Bases fondamentales et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

Aliénor Xhaard

A

I


H



*Association des Internes en Hématologie*

*Société Française d'Hématologie 2006*

**sfh**

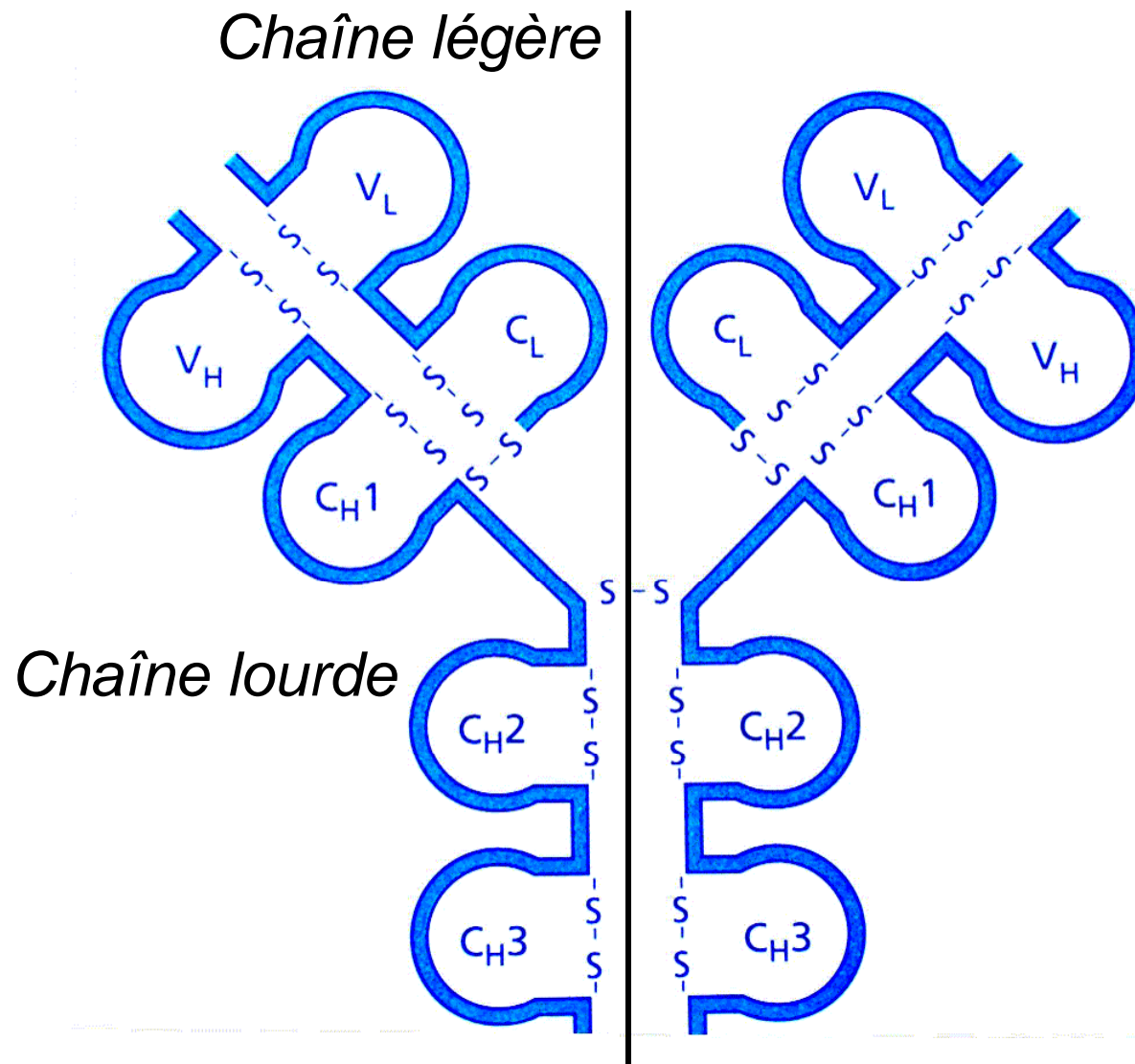
- 
- Rappel historique
  - Structure des anticorps
  - Mode d'action des Ac monoclonaux
  - Cibles des Ac monoclonaux en hématologie maligne
  - Ac seuls
  - Ac conjugués
  - Toxicités



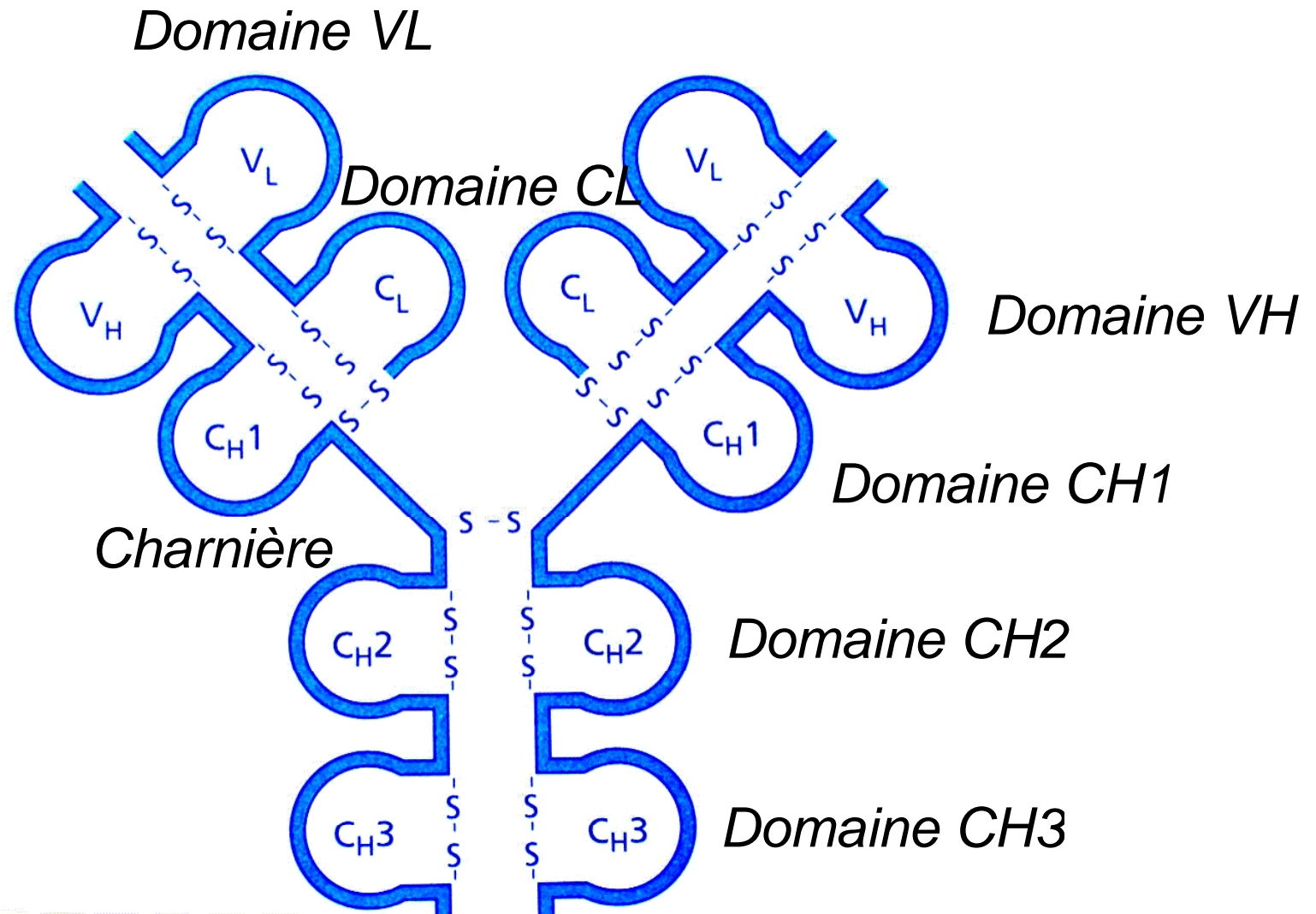
# Historique

- **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

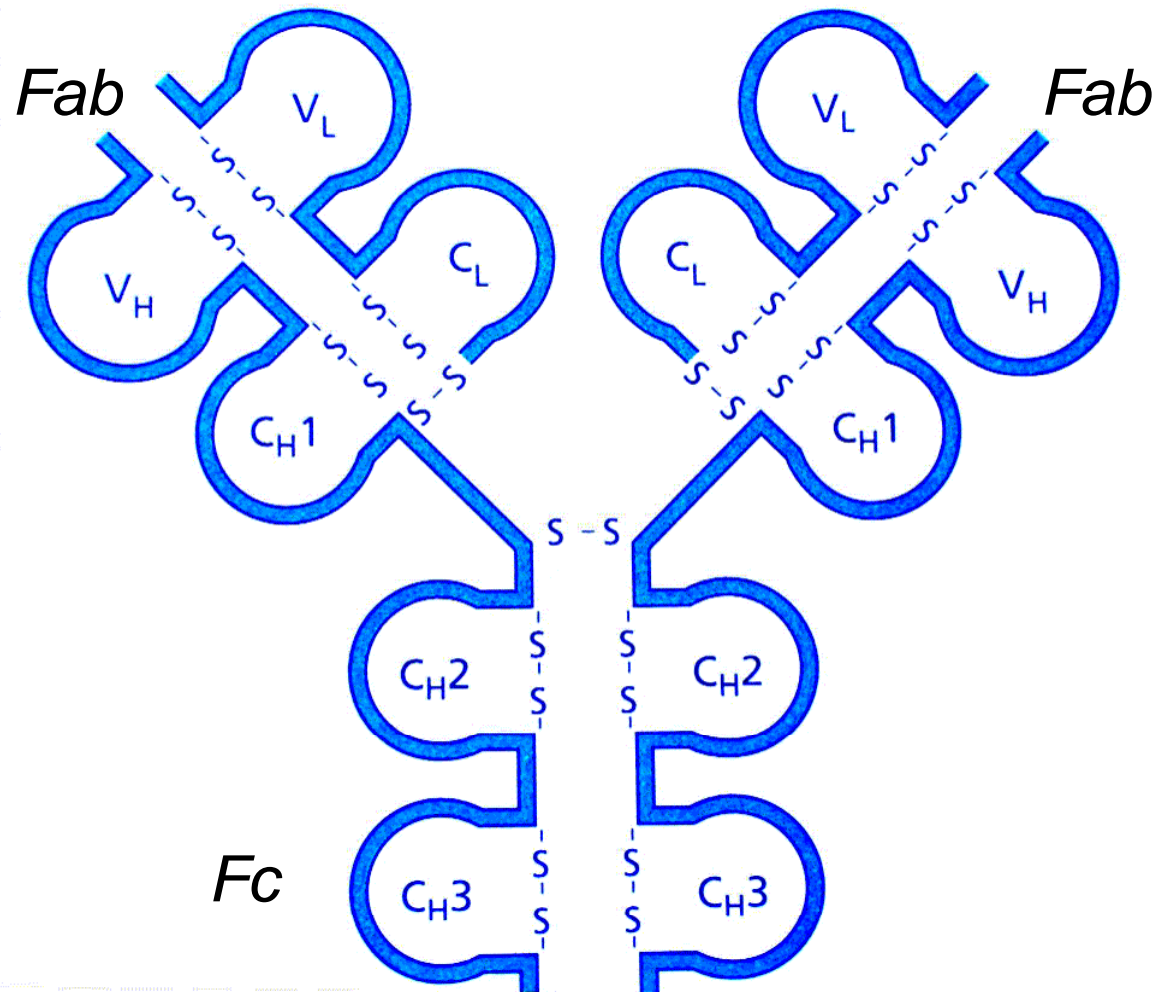
# Structure de base d'un anticorps



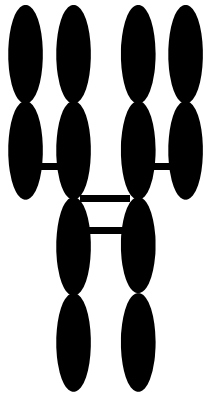
# Organisation en domaines



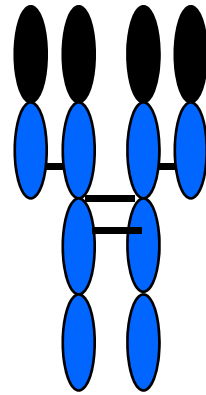
# Dualité fonctionnelle



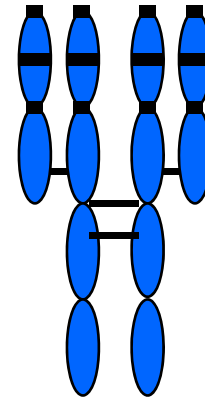
# Ac chimériques et humanisés



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

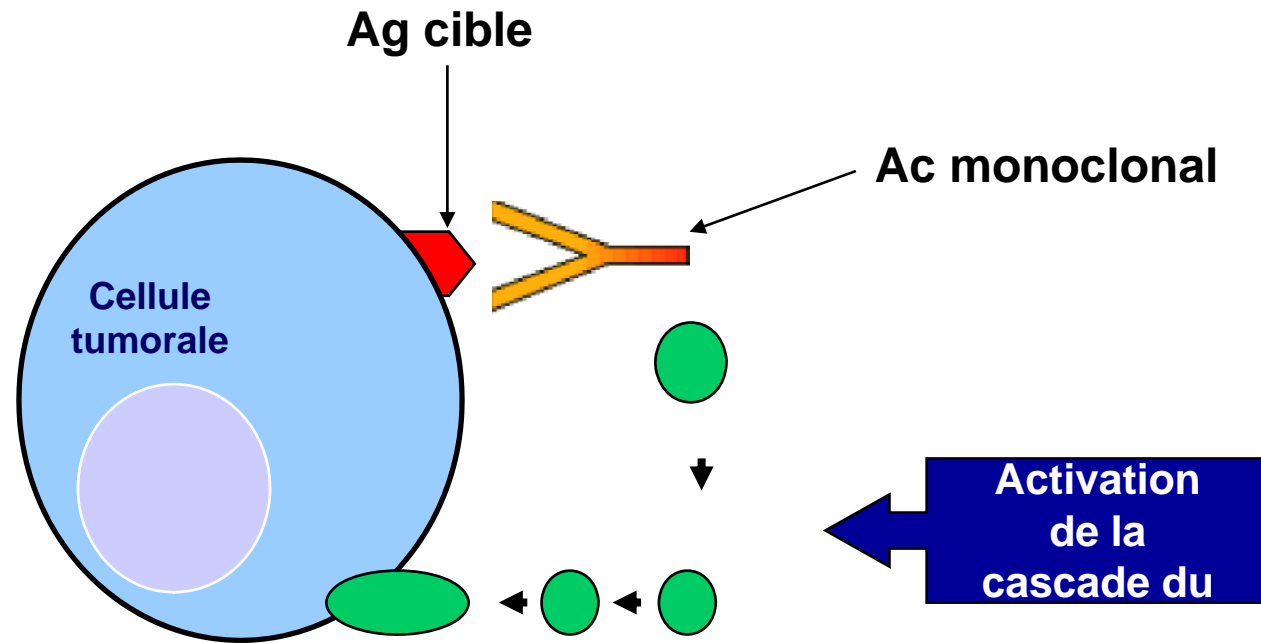
- Diffusion dans tout l'organisme
- Peu immunogène
- Immuno-stimulation



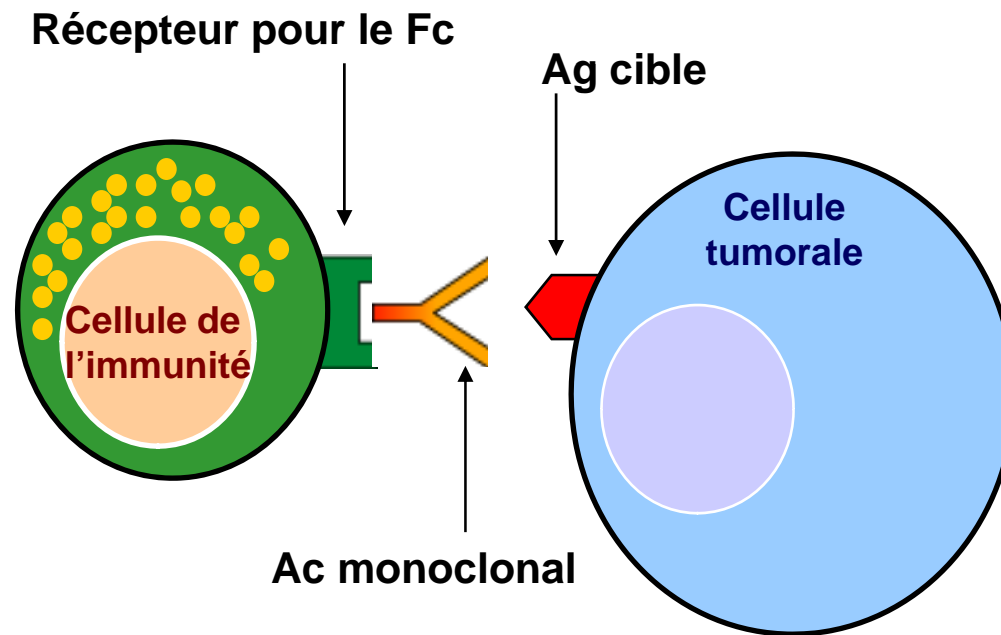
# Mécanismes de cytotoxicité médiée par les Ac monoclonaux

- 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  $\alpha$  ou  $\beta$   
(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 $\alpha$

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

## ■ Rayonnements $\beta$

- moins ionisant
- trajet de diffusion long
- demi-vie longue
  
- effet « cross-fire »



# Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

## ■ Rayonnements $\alpha$

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

## ■ Rayonnements $\beta$

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



# Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

## ■ Rayonnements $\alpha$

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

## ■ Rayonnements $\beta$

- $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$

- conjugués à l'anti-CD20

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

- $^{131}\text{I}$ -tositumomab  
(Bexxar®)



# Ac conjugués à des radio-isotopes: la radio immunothérapie

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

- Emission de rayonnements  $\gamma$  (dosimétrie, calcul de dose adaptée au patient) et  $\beta$  (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  $\gamma$ )
  
- 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