

Les anticorps monoclonaux

Bénédicte HANTRAYE
Docteur en pharmacie
Nicolas CLERE*
Maître de conférences
des Universités

UFR Santé,
département Pharmacie,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers cedex, France

Les anticorps monoclonaux sont les premières thérapies ciblées à avoir été mises sur le marché, à la fin des années 1990. Indiquées dans des formes avancées de cancer, ces molécules, non disponibles dans le circuit officiel, ont permis la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur le traitement de l'angiogenèse, processus majeur de la tumorigenèse permettant d'irriguer les tumeurs. En dépit d'une efficacité qui n'est plus à démontrer, les anticorps monoclonaux présentent de nombreux effets indésirables.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - angiogenèse ; anticorps monoclonal ; cancer ; effet indésirable ; iatrogénie ; thérapie ciblée

Monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies were the first targeted therapies to be placed on the market, at the end of the 1990s. Indicated in advanced forms of cancer, these molecules, not available from the community pharmacy, have enabled new therapeutic strategies to be developed based on the treatment of angiogenesis, a key process of tumorigenesis which serves to irrigate the tumours. Despite their proven efficacy, monoclonal antibodies present a number of adverse effects.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - adverse effect; angiogenesis; cancer; iatrogenesis; monoclonal antibody; targeted therapy

Les traitements anticancéreux ont considérablement évolué avec, à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle, l'essor de la radiothérapie, puis l'émergence de la chimiothérapie dans les années 1930. En raison d'un rapport bénéfice-risque insuffisant des molécules mises sur le marché, la recherche médicale s'est orientée vers des thérapies dites "ciblées" ayant pour objectif d'identifier des gènes ou des fonctions responsables d'apparitions de tumeurs cancéreuses et de les cibler à l'aide d'un traitement spécifique afin d'en bloquer les effets.

Ainsi, les premières molécules de thérapie ciblée mises sur le marché ont été les anticorps monoclonaux qui, pour la plupart, sont anti-angiogéniques, c'est-à-dire qu'ils ciblent et inhibent la croissance vasculaire tumorale.

Propriétés pharmacologiques et indications

S'agissant des anticorps monoclonaux, la stratégie de ciblage est extracellulaire, par le blocage d'un ligand ou d'un domaine extracellulaire d'un récepteur, ou encore par la reconnaissance d'un antigène de surface (figure 1). Ce ciblage est permis grâce à un anticorps monoclonal qui n'a pas la capacité d'être internalisé dans la cellule et qui, dans la majorité des cas, est administré par voie parentérale. Selon la structure de l'anticorps, ce dernier pourra exercer des propriétés cytolytique (rituximab, par exemple), antagoniste (cétuximab entre autres) ou neutralisante (bévacizumab notamment). Ces anticorps, non disponibles dans le circuit officiel, présentent différentes cibles pharmacologiques impliquées, pour la plupart, dans la régulation de l'angiogenèse.

Comme toutes thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux sont utilisés en seconde ligne, après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ou en association avec des chimiothérapies sur des tumeurs cancéreuses métastasées.

Bloqueurs d'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal growth factor receptor* [EGFR] ou *Human*

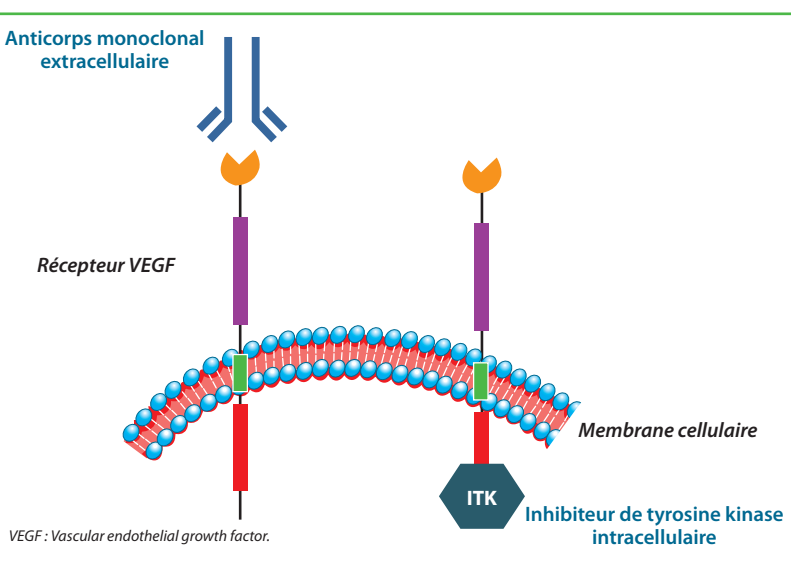


Figure 1. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
nicolas.clere@univ-angers.fr
(N. Clere).

Tableau 1. Principaux anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique antitumorale.

Indication	Molécule/ Cible pharmacologique	Spécialité	Posologie
Cancer colorectal	Panitumumab EGFR	Vectibix®	6 mg/kg toutes les deux semaines ou 2,5 mg/kg/sem
Cancer de la tête et du cou	Cétuximab EGFR	Erbix®	400 mg/m ² en dose de charge, puis 250 mg/m ² /sem
Cancer du sein (positif au récepteur HER)	Pertuzumab EGFR	Perjeta®	840 mg en dose de charge, puis 420 mg toutes les trois semaines
Cancer de l'estomac (positif au récepteur HER)	Trastuzumab EGFR	Herceptin®	IV : 4 mg/kg en dose de charge (semaine 1), puis 2 mg/kg/semaine ; IV : 8 mg/kg en dose de charge (cycle 1), puis 6 mg/kg toutes les trois semaines ; SC : 600 mg toutes les trois semaines
Cancer du rein avancé ou métastatique, cancer bronchique non à petites cellules métastatiques, cancer du rein métastatique (1 ^{re} ligne), cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stade avancé ou 1 ^{re} récurrence)	Bévacizumab VEGFR	Avastin®	5 à 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 à 15 mg/kg toutes les trois semaines
Cancer colorectal métastatique	Aflibercept VEGFR	Zaltrap®	4 mg/kg toutes les deux semaines
Lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire, lymphome non hodgkinien positif au CD20, folliculaire	Rituximab CD20	Mabthera®	375 mg/m ² toutes les une à huit semaines
Leucémie lymphoïde chronique	Ofatumumab CD20	Arzerra®	300 mg à la première perfusion, puis 2 g toutes les semaines pendant huit semaines (arrêt de quatre semaines, puis une injection/mois)

CD20 : Cluster of differentiation 20 ; EGFR : récepteur à l'Epidermal growth factor (EGF) ; HER : Human EGF receptor related ; IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; VEGFR : récepteur au Vascular endothelial growth factor (VEGF)

EGF receptor related [HER] selon la nomenclature) est impliqué dans le développement de nombreuses tumeurs épithéliales (sein, côlon, poumon, pancréas...). Les anticorps monoclonaux actuellement commercialisés sont le cétuximab et le panitumumab. Cette dernière molécule présente une structure d'origine humaine qui limite les réactions d'hypersensibilité qui peuvent être décrites avec le cétuximab qui est un anticorps chimérique.

Terminologie des anticorps monoclonaux

Le suffixe des anticorps monoclonaux permet de déterminer la nature et l'origine de ces derniers. Ainsi, les anticorps murins chimériques (30 % murins) ont le suffixe -imab, les anticorps humanisés (10 % murins) ont le suffixe -zumab et les anticorps totalement humains ont le suffixe -mumab.

Ces anticorps monoclonaux sont des inhibiteurs compétitifs du récepteur à l'EGF qui agissent en se fixant sur le site de liaison de l'EGF. Par ailleurs, le trastuzumab et le pertuzumab sont des anticorps monoclonaux anti-HER qui inhibent, respectivement, la transduction du signal et la prolifération cellulaire (tableau 1).

Bloqueurs des récepteurs au VEGF

Les récepteurs au *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) sont des récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la régulation de l'angiogenèse en favorisant la croissance et la maturation vasculaires. Parmi les molécules actuellement commercialisées (tableau 1) se distinguent le bévacizumab et l'aflibercept qui sont respectivement des anticorps monoclonaux et une protéine de fusion. Bien que leur structure soit différente, leur mécanisme d'action est identique, c'est-à-dire que ces médicaments se comportent comme des molécules neutralisant l'activité du VEGF, principal

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475201>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475201>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)