

Thérapies ciblées et immunothérapie : effets systémiques

Dr Caroline JOYAU – Pharmacien
Centre Régional de Pharmacovigilance
Service de Pharmacologie Clinique
CHU de Nantes
28/03/2024

Plan

- Introduction
- Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?
- Grandes familles de thérapies ciblées
 - Voie IV : anticorps monoclonaux (AcM)
 - Voie orale : inhibiteurs des protéines kinases (IPK)

Introduction

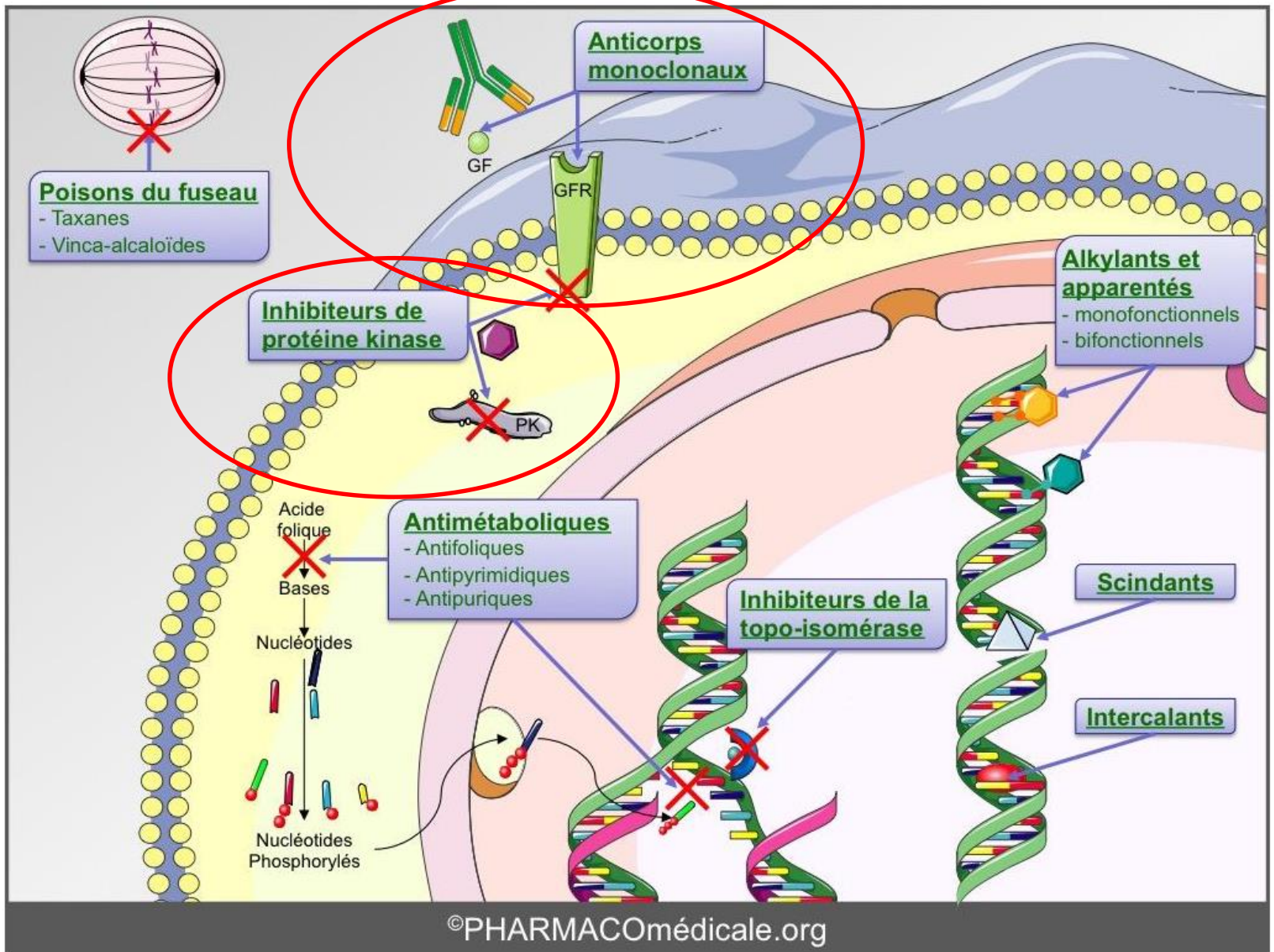
- Maladie cancéreuse = prolifération incontrôlée + échappement à la mort programmée (apoptose) des cellules malignes.
- Traitement : éradication complète de ces cellules
 - Ablation
 - Inhibition de la prolifération cellulaire
 - Induction de la mort cellulaire
- Moyens stratégiques (seuls ou en combinaison)
 - Chirurgie d'exérèse
 - Radiothérapie externe ou interne
 - Traitements médicamenteux
 - Chimiothérapie cytotoxique
 - Hormonothérapie
 - **Immunothérapie**
 - **Thérapies ciblées**

Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?

- Ciblage et blocage d'une **particularité de la cellule cancéreuse** impliquée dans la chaîne d'informations responsable de la prolifération des cellules
- Espoir d'une meilleure efficacité associée à une toxicité plus limitée (*sans effet ou effet théoriquement négligeable sur les cellules normales*)
- Thérapies basées sur le profil moléculaire de la tumeur et non plus sur son emplacement (une même thérapie peut fonctionner pour des cancers sur des organes différents s'ils portent la même particularité moléculaire)
- Nécessité d'analyser l'ADN de la cellule cancéreuse

Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?

- Concept qui a pris son essor au début des années 90
- 2 grandes familles
 - **AcM** (voie IV) → cible précise à la surface de la cellule
 - **IPK** (voie orale) → vont se rendre à l'intérieur de la cellule pour bloquer une étape de la reproduction

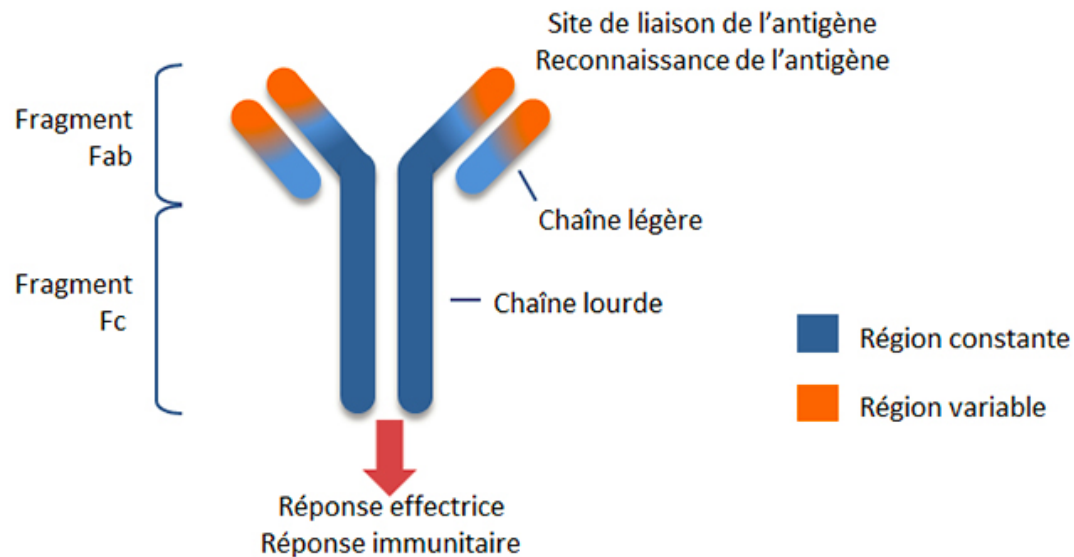


Cible des anticancéreux

I - Anticorps monoclonaux

Définition

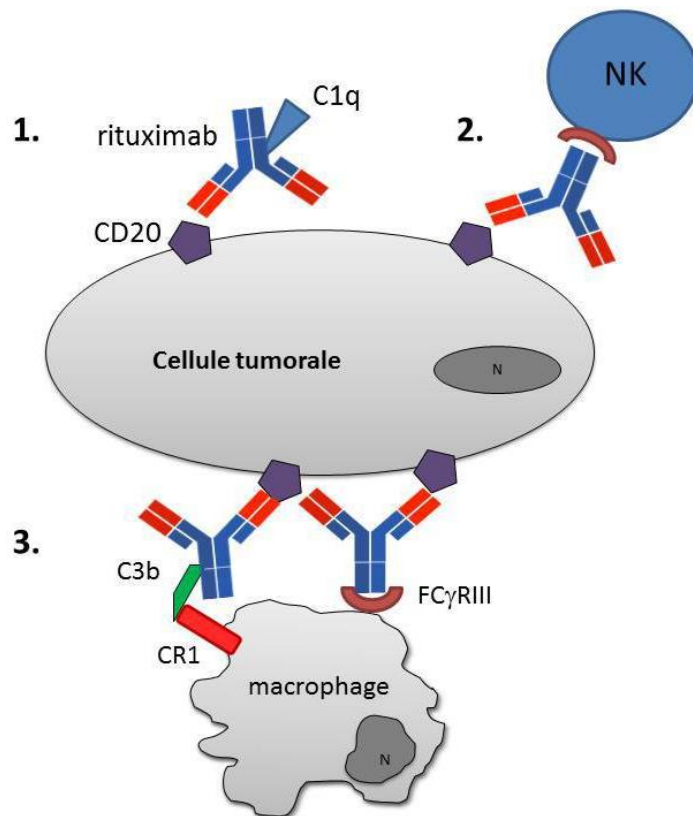
- Ac produits à partir d'un clone unique de cellules
- Séquence d'acide aminés identiques pour les Ac issus d'un même clone
- Reconnaissance d'un antigène identique



Mécanisme d'action

Différentes approches en cancérologie

- Lyse directe des cellules tumorales (ex : rituximab)

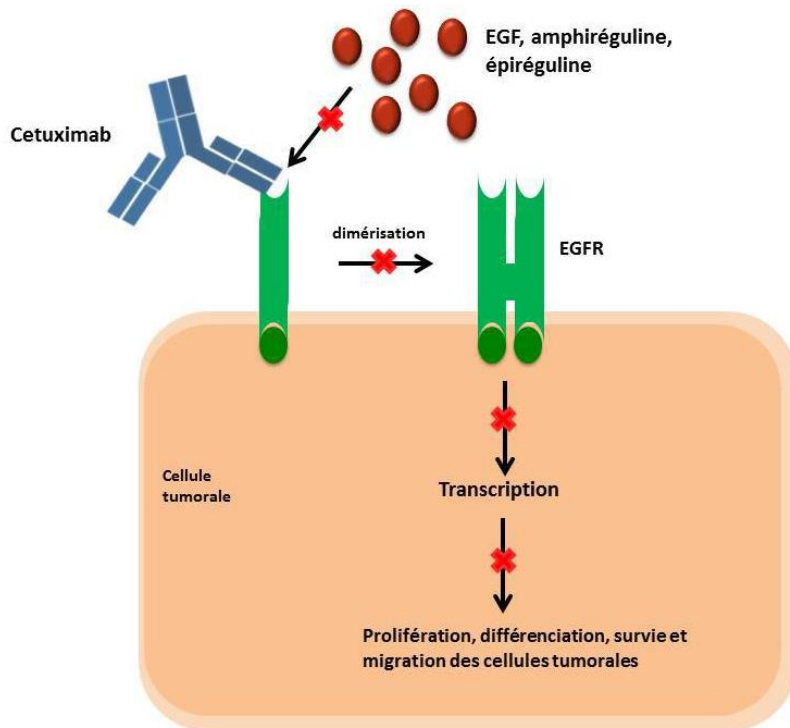


1. Activation du complément → lyse de la cellule par mécanisme de CDC
2. Interaction avec les cellules NK → lyse de la cellule par mécanisme ADCC
3. Recrutement macrophages via FcγRIII → lyse de la cellule par mécanisme ADCC

Mécanisme d'action

Différentes approches en cancérologie

- Blocage d'une ou plusieurs voies de signalisation de croissance tumorale (ex : cetuximab)

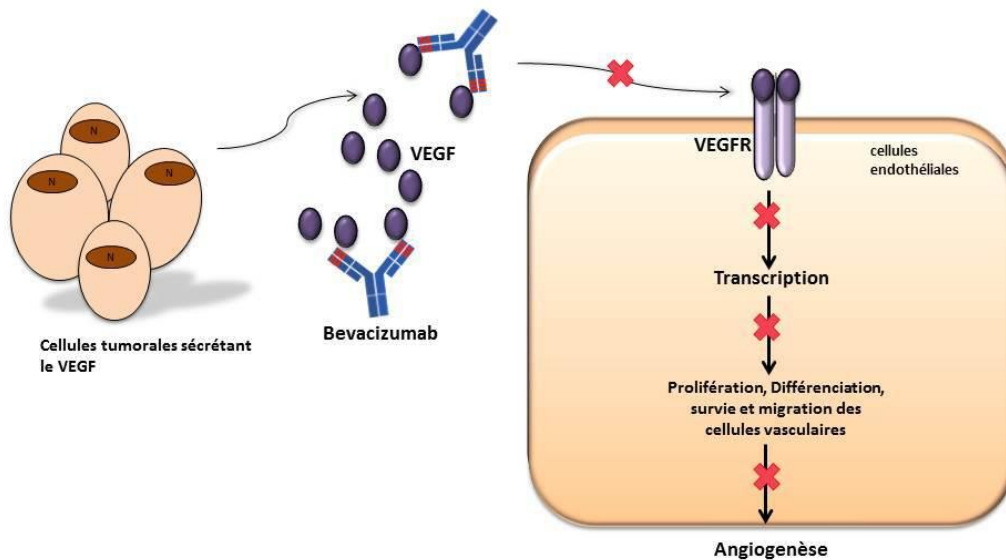


1. Blocage de la liaison du facteur de croissance EGF à son récepteur EGFR
2. Limitation de la signalisation en aval
➔ Inhibition de la prolifération, de la différenciation et de la migration des cellules

Mécanisme d'action

Différentes approches en cancérologie

- Diminution de néoangiogénèse tumorale (ex: bevacizumab)



1. Liaison au VEGF humain
2. Neutralisation de son activité biologique par inhibition de la liaison au VEGF au VEGFR
3. Réduction de la vascularisation des tumeurs et diminution de l'angiogénèse

Indications cancérologie

Molécule	Cible	Définition cible	Indications
Trastuzumab Trastuzumab emtasine Pertuzumab	Her 2	Récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire	Cancer du sein métastatique
Panitumumab	EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique	Cancer colorectal métastatique
Ramucirumab	VEGF R2	Récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire	Cancer gastrique
Catumaxomab	EpCAM CD3	EpCAM : molécule d'adhésion cellulaire épithéliale Ag CD3 : marqueur de LT	Ascite maligne
Bevacizumab	VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire	Cancer du sein métastatique Cancer colorectal métastatique Cancer bronchique Cancer du rein
Cetuximab	EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique	Cancer colorectal métastatique Cancer ORL

Indications hématologie

Molécule	Cible	Définition cible	Indications
Rituximab	CD20	Marqueur LB	Lymphome non hodgkinien Leucémie lymphoïde chronique
Ibritumomab tiuxetan	CD20	Marqueur LB	Lymphome non hodgkinien
Ofatumumab Obinutuzumab	CD20	Marqueur LB	Leucémie lymphoïde chronique
Brentuximab vedotin	CD30	Molécule de co-stimulation sur exprimée lors d'une activation lymphocytaire	Lymphome de Hodgkin
Blinatumomab	CD19 CD3	Marqueur LB Marqueur LT	Leucémie aiguë lymphoïde B à chromosome philadelphie négatif
Daratumumab	CD38	Marqueur de nombreuses cellules immunitaires (LcT CD4+, LcT CD8+, LcB et cellules NK)	Myélome multiple

Effets indésirables

- Réactions d'hypersensibilité, réactions à la perfusion
- Risques infectieux
- Rituximab : syndrome de relargage des cytokines, syndrome de lyse tumorale
- Cetuximab : toxicités cutanées (rash cutané, inflammation du pourtour des ongles, sécheresse cutanée, modifications du système pileux)
- Trastuzumab : toxicité cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients préalablement traités par anthracyclines
- Bevacizumab : hypertension artérielle, saignements, mauvaise cicatrisations, protéinurie sans retentissement clinique, perforations gastro-intestinales

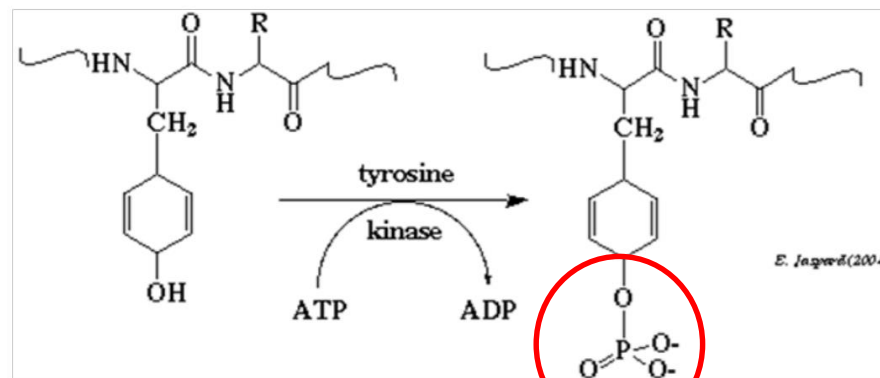
II- Inhibiteurs des protéines kinases

Définition protéine kinase

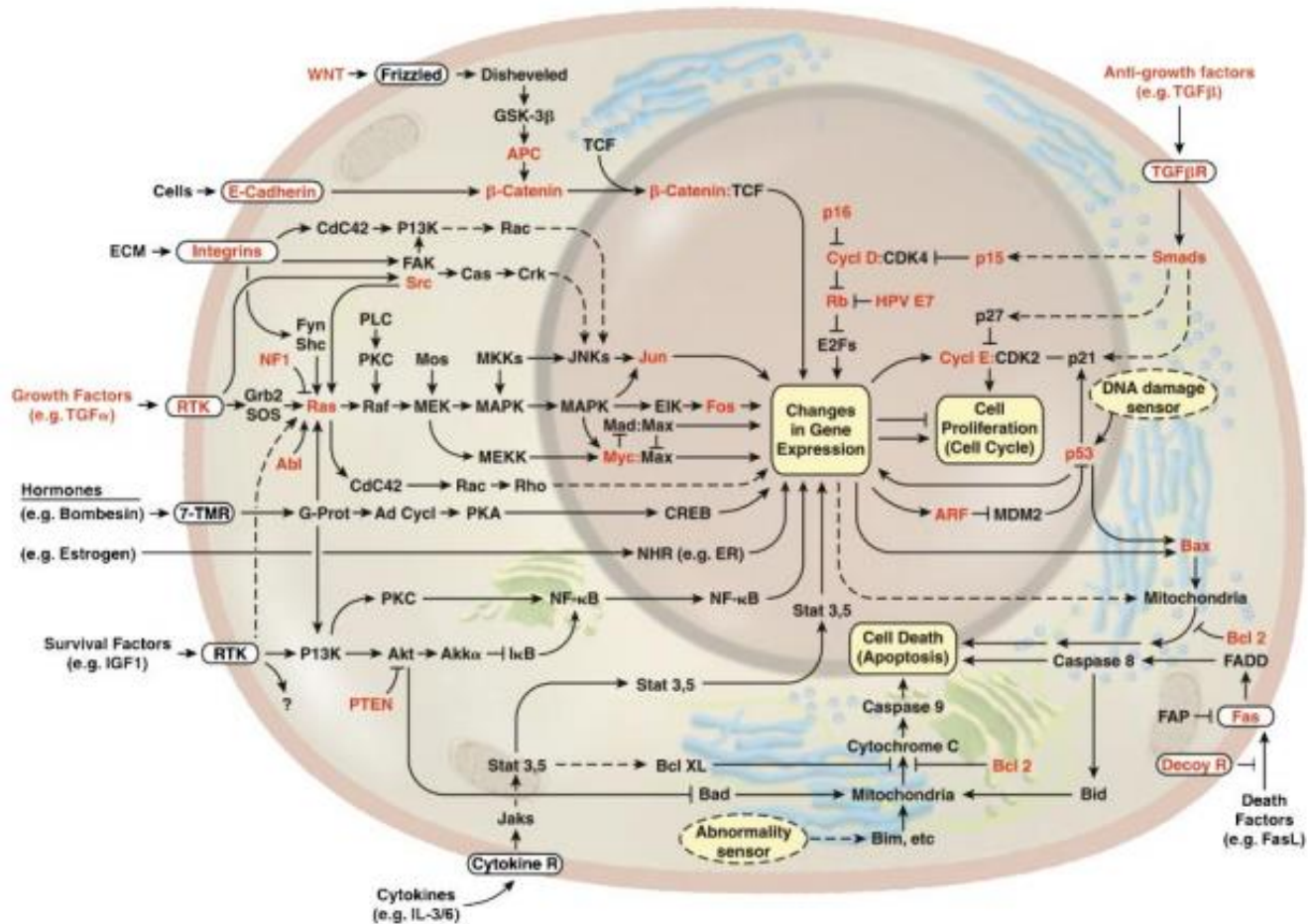
Enzyme jouant un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire

→ Régulation d'une grande variété de processus cellulaires, parmi lesquels la **biosynthèse de neurotransmetteurs**, la **transcription** et la **réplication de l'ADN** et la **différenciation cellulaire**

→ Activation des cibles par phosphorylation des protéines kinases



Différentes voies de signalisation de la cellule

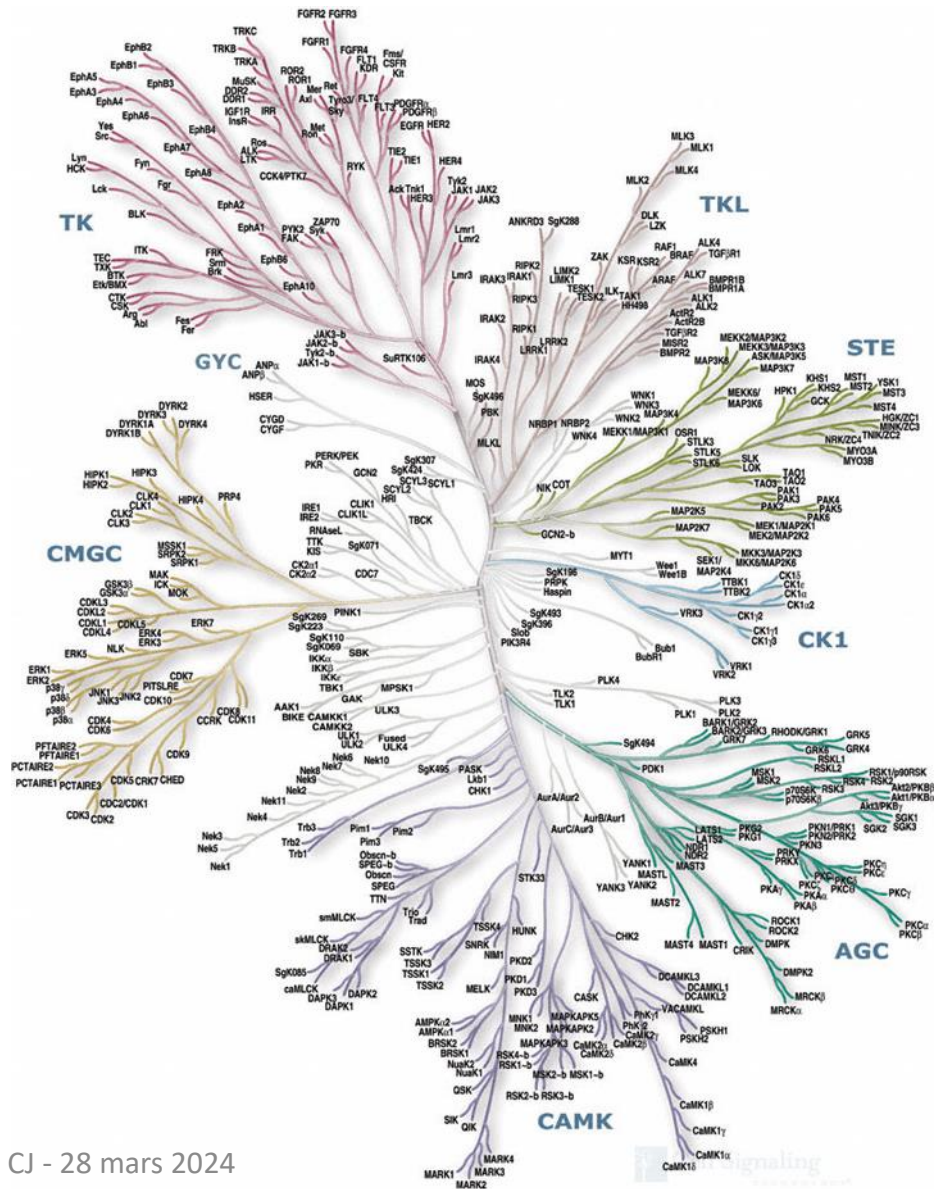


Protéines kinases

- Environ 20% des 32 000 gènes humains codent des protéines impliquées dans la transduction du signal
- > 500 kinases typiques avec majoritairement des serine/thréonine kinases puis des tyrosine kinases
- Quelques kinases atypiques (mTOR)

→ kinome

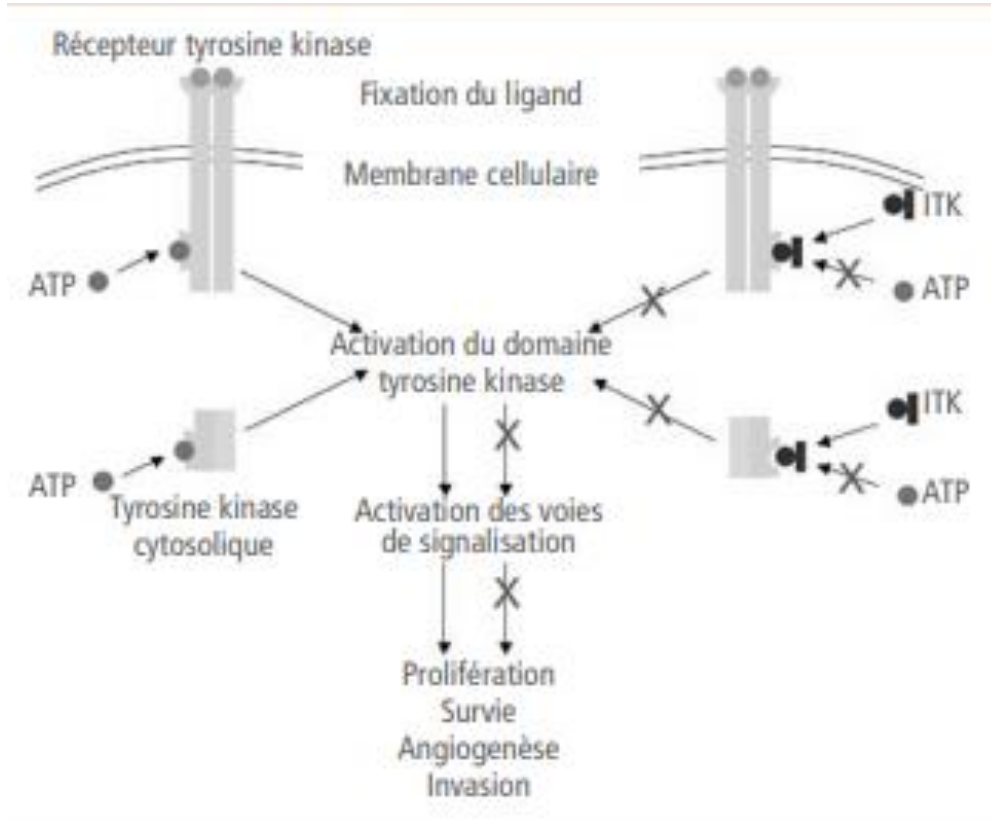
Kinome



Inhibiteurs de protéines kinases

- 2001 : lancement du 1^{er} IPK → imatinib
- Actuellement : >30 IPK
- Majoritairement inhibiteurs de tyrosine kinase, puis sérine-thréonine kinase

Mécanisme d'action



- Action au niveau intracellulaire
- Fixation de manière compétitive sur les sites de liaison à l'ATP
- Blocage de l'activation des sites tyrosine kinase
- Interruption de la signalisation cellulaire → rétablissement du contrôle de la prolifération cellulaire

Mécanisme d'action

- IPK = thérapie dite ciblée mais terme inapproprié
- Profil d'affinité complexe (interaction avec plusieurs cibles)
- Conséquences biologiques de la multikinase mal comprises
- On-target : cible principale
- Off-target : cibles secondaires



Sunitinib



Sorafenib



Imatinib



Erlotinib



Gefitinib



Dasatinib

Principales cibles thérapeutiques

- Bcr-Abl
- Récepteurs de la famille de l'HER (human epidermal growth factor receptor)
- Récepteurs au PDGFR (platelet derived growth factor)
- Récepteurs au VEGFR (vascular endothelial growth factor)

Bcr-Abl

- Bcr-Abl retrouvé dans certaines leucémies (LMC et LAL)
- Formation de l'oncogène Bcr-Abl par fusion du gène BCR du chr 22 avec la tyrosine kinase ABL du chr 9
- Translocation t (9;22) ou chromosome Philadelphie (Ph) = anomalie cytogénétique caractéristique détectée dans 95 % des cas de LMC et 15 à 30 % des cas de LAL
- 2 formes de protéine kinase : p190 (Bcr-Abl) et p210 (Bcr-Abl)
➔ importante dérégulation de la signalisation intracellulaire avec augmentation massive de la capacité de prolifération et de résistance à l'induction d'apoptose des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs

HEGFR (human epidermal growth factor receptor)

- HEGFR retrouvé dans de nombreux cancers (sein, poumons, ovaires, reins, colon, ORL,...)
- 4 HEGFR : EGFR ou HER1, cErbB2 ou HER2, HER3 et HER4
- Activation de diverses voies de signalisation intracellulaires
 - Raf/Ras/MAP kinase
 - PI3 kinase/AKT
- Signalisation impliquée dans de nombreux processus néoplasiques (progression dans le cycle cellulaire, inhibition de l'apoptose, motilité cellulaire, invasion)
- Activation également de la production de VEGF (élément clé de l'induction de l'angiogénèse)
- Dérégulation de signalisation issue des récepteurs HEGFR impliquée dans oncogénèse

VEGFR (human epidermal growth factor receptor)

- VEGF = élément clé de l'angiogénèse
- Angiogénèse = remodelage d'un réseau vasculaire primitif
- VEGF sécrété par la plupart des tumeurs solides et stroma en situation d'hypoxie
- Hautement spécifique vis-à-vis de l'endothélium vasculaire
- Régulation de la prolifération et de la perméabilité vasculaire

PDGFR (platelet derived growth factor)

- PDGFR = récepteur tyrosine kinase membranaire
- Impliqué dans stimulation de nombreuses fonctions cellulaires dont croissance, la prolifération et la différenciation
- ➔ Transformation cellulaire et génération d'un signal mitotique

Indications des IPK

Immuno-modulation	Baricitinib OLUMIANT®	JAK1, JAK2	PAR	Psoriasis	Dermatomyosite	
	Tofacitinib XELJANZ®	JAK1, JAK3				
	Ruxolitinib JAKAVI®	JAK (+JAK2V617F)				Myelofibrose
	Acalabrutinib CALQUENCE	BTK (Bruton)				LLC
Ibrutinib IMBRUVICA®	BTK (Bruton)					
Idelalisib ZYDELIG®	PI3K					
Venetoclax VENCLYXTO®	BCL-2					
Hématologie	Midostaurine RYDAPT®	FLT3, KIT	LAM			
	Ivosidenib TIBSOVO®	IDH1				
	Gilteritinib XOSPATA	FLT3, AXL				
	Asciminib SCEMBLIX®	Abl1, Bcr-Abl1				
	Bosutinib BOSULIF®	Bcr-Abl, Src, Lyn, Hck				
	Dasatinib SPRYCEL®	Bcr-Abl, Src-kinases	LMC			
	Ponatinib ICLUSIG®	Bcr-Abl (+Bcr-AblT315I)				
	Nilotinib TASIGNA®	Bcr-Abl				
	Imatinib	Bcr-Abl, Filp1				

Source : collège national de pharmacologie médicale

Indications des IPK

IPK	Indication	Autres Indications
GLIVEC®	PDGFR, Kit	GIST
Avapritinib	PDGFR, Kit	
AYVAKYT		
Sunitinib	VEGFR	Rein
SUTENT®	PDGFR, Kit, Flt3	
Pazopanib	VEGFR	
VOTRIENT®		
Axitinib	VEGFR	
INLYTA®		
Cabozantinib	VEGFR, MET, RET	
CABOMETYX®		
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, Kit, Flt3	Thyroïde
NEXAVAR®	RAF-kinases, ...	LAM
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, RET, PDGFR, Kit	
LENVIMA®		
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	
CAPRELSA®		
Pemigatinib	FGFR	
PEMAZYRE		
Regorafenib	VEGFR	
STIVARGA®	Kit, RET, RAF-kinases, ...	GIST, Colon
Sonidegib	SMO (Hedgehog pathway)	
ODOMZO		
Vismodegib	SMO (Hedgehog pathway)	carcinome basocellulaire
ERIVEDGE		
Lorlatinib	ALK, ROS1	
LORVIQUA		
Brigatinib	ALK, ROS1	
ALUNBRIG		
Ceritinib	ALK	
ZYKADIA®		
Crizotinib	ALK	
XALKORI®	HGFR, c-Met	LAM
Alectinib	ALK, RET	
ALECENSA®		
Afatinib	EGFR = HER1	
GIOTRIF®	ErbB2 = HER2, ErbB3, ErbB4	
Dacomitinib	EGFR, HER2, HER4, DDR2	
VIZIMPRO®		

Tumeurs solides	IPK	Indication	Autres Indications
	Erlotinib	EGFR = HER1	
	TARCEVA®		Pancreas
	Gefitinib	EGFR = HER1	
	IRESSA®		
	Osimertinib	EGFR T790M	
	TAGRISSO®		
	Dabrafenib	BRAF (+BRAFV600)	Melanome
	TAFINLAR®		
	Encorafenib	BRAF (+BRAFV600)	
	BRAFTOVI		
	Vemurafenib	BRAF (+BRAFV600)	
	ZELBORAF®		Histiocytose
	Binimetinib	MEK	
	MEKTOVI		
	Cobimetinib	MEK	
	COTELLIC®		
	Trametinib	MEK	
	MEKINIST®		
	Selumetinib	MEK	Neurofibromatose plexiforme
	KOSELUGO		
	Capmatinib	c-Met	
	TABRECTA®		
	Selpercatinib	RET fusion	
	RETSEVMO®		
	Praseltinib	RET fusion	
	GAVRETO®		
	Larotrectinib	TRK	tumeurs adultes et pédiatriques avec fusions TRK, sans précision sur l'origine du cancer
	VITRAKVI		
	Alpelisib	PI3Ka	
	PIQRAY		
	Lapatinib	ErbB2 = HER2	Sein
	TYVERB®		
	Tucatinib	ErbB2 = HER2	
	TUKYSA		
	Abemaciclib	CDK4/6	
	VERZENIOS		
	Palbociclib	CDK4/6	
	IBRANCE®		
	Ribociclib	CDK4/6	
	KISQALI		
	Olaparib	PARP	Ovaire
	LYNPARZA		
	Rucaparib	PARP	
	RUBRACA		
	Talazoparib	PARP	
	TALZENNA		

Source : collège national de pharmacologie médicale

Effets indésirables

Affections cutanéomuqueuses

- **Syndrome main-pied**
 - Très fréquemment au cours du 1^{er} mois
 - Avec la plupart des IPK mais en particulier sunitib, lapatinib, sorafenib
 - 3 grades : grade 1 (léger) à grade 3 (sévère)
 - Temporaire et dose dépendant
 - Régression spontanée avec diminution de dose ou arrêt définitif traitement
- **Stomatites et mucites**
 - Le plus souvent avec sunitinib, lapatinib, géfitinib
 - 5 grades : grade 1 (léger) à grade 5 (décès)
 - Mécanisme de survenue : formation de lésions directes entraînant une altération des cellules de l'épithélium

Effets indésirables

Affections cutanéomuqueuses

- Prurit, éruptions cutanées, rash, érythème, dermite acnéiforme
 - Avec presque tous les ITK (en particulier avec inhibiteurs de l'EGFR ou de BCR-Abl)
- Péri-onychies et lésions de l'ongle
 - Inhibiteurs de l'EGFR
 - Mécanisme supposé : inhibition du métabolisme de l'acide rétinoïque dans lequel le récepteur à l'EGF serait impliqué
- Fragilité capillaire et/ou alopécie
 - Voie de signalisation de l'EGFR impliquée dans le cycle de formation du cheveu
 - Effets temporaires et réversibles à l'arrêt ou en cas d'ajustement du traitement

Effets indésirables

Affections cutanéomuqueuses

- Diminution des sécrétions lacrymales à l'origine d'une sécheresse oculaire
- Sécheresse buccale et dysgueusie
 - Avec l'ensemble des molécules et en particulier sunitinib
 - Altération au niveau des cellules sensorielles au niveau de la langue

Effets indésirables

Troubles généraux

- **Fatigue**
 - Inhérente à la maladie cancéreuse mais peut être accrue par médicaments
 - 3 à 4 semaines après instauration de sorafenib et sunitinib
 - Important d'identifier les causes de fatigue secondaire++++
- **Douleurs musculo-squelettiques**
 - Fréquents avec nilotinib, dasatinib, imatinib
 - En l'absence d'effort physique particuliers ou lors d'activité musculaire
- **Œdèmes péri-orbitaires**
 - Très fréquents sous imatinib

Effets indésirables

Affections gastro-intestinales

- Diarrhées
 - Très fréquentes
- Nausées/vomissements

Effets indésirables

Autres

- **Toxicité hématologique**
 - Inhibiteurs de BCR-Abl, sunitinib, sorafenib
 - Lymphopénie, neutropénie, thrombopénie
- **Toxicité cardiovasculaire**
 - Dasatinib, nilotinib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, crizotinib : allongement espace QT
 - Dasatinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib : risque d'insuffisance cardiaque
- **Toxicité hépatique**
 - Incidence, gravité et délai variables selon ITK
- **Toxicité pulmonaire**
 - Pneumopathie interstitielle, troubles pleuraux

Conclusion

- Révolution thérapeutique en plein essor
- 2 grandes familles :
 - AcM (action sur surface cellulaire)
 - IPK (petites molécules agissant à l'intérieur de la cellules)
- Indications et effets indésirables liées à la cible (principale et secondaire) du médicament