

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 29 août 2023

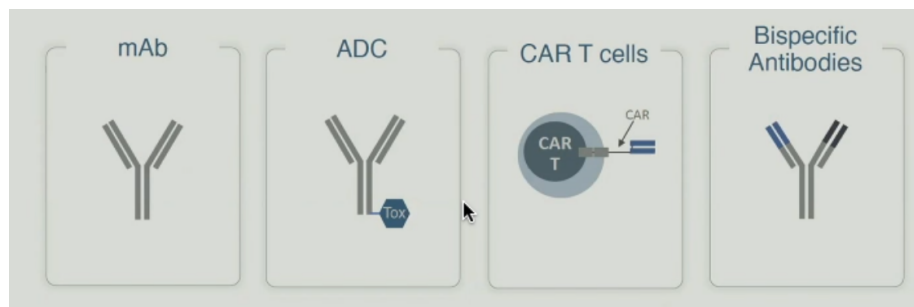
Les anticorps bispécifiques en hématologie

Dr Federico Simonetta, Hématologie

Les anticorps bispécifiques sont en train d'arriver en force en hématologie et dans d'autres domaines: médecine interne, soins intensifs, neurologie, maladies infectieuses, gériatrie...

Mise en contexte de l'utilisation des anticorps en hémato-oncologie

Les anticorps ont la capacité de reconnaître des protéines, des antigènes sur le soi et sur le non-soi. Ils déclenchent deux stratégies d'attaque exploitables: la phagocytose et la cytotoxicité.



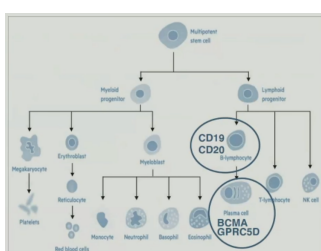
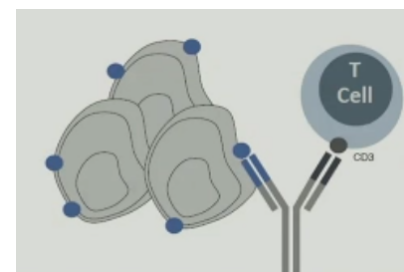
La première classe à apparaître sont les anticorps monoclonaux, avec le Rituximab qui est utilisé depuis une vingtaine d'années. Il cible le CD20 et donc les lymphocytes B (LB) métaplasiques, ce qui a révolutionné la prise en charge des lymphomes B.

Les anticorps monoclonaux peuvent être couplés à des médicaments. Il ne s'agit pas là d'une vraie immunothérapie, mais d'une méthode pour amener la chimiothérapie à l'intérieur des cellules cancéreuses.

Les cellules les plus puissantes contre les tumeurs sont les lymphocytes T (LT), qui à la base sont là pour la défense contre les virus. Toute la question a été de trouver comment leur faire reconnaître des cellules cancéreuses lorsque leurs protéines de surface sont normales.

Une des stratégies consiste à modifier génétiquement le LT avec un récepteur chimérique qui lui permet de reconnaître le cancer (CAR T Cells)

L'anticorps bispécifique rejoint cette idée, avec un anticorps qui relie le LT à la cellule cancéreuse. Il reconnaît d'un côté la cellule cible (eg CD20) et de l'autre le LT, typiquement par le CD3, ce qui permet de l'activer contre la cellule cancéreuse.



Le sujet semble large, néanmoins ces anticorps ne servent pour l'instant que contre une petite branche des hémopathies malignes, soit celles qui touchent les lymphocytes B et les plasmocytes.

Les anticorps bispécifiques

Le précurseur des anticorps bispécifiques est un fragment d'anticorps, le Blinatumomab, qui possède une branche CD19 (LB) et une branche CD3 (LT). Il est approuvé aux USA, en Europe et en Suisse et a fait ses preuves contre la leucémie lymphoblastique aiguë B.

De nombreux types d'anticorps bispécifiques sont en cours de développement. Ceux qui suivent ont au moins une approbation USA, EU ou CH.

Trois sont dirigés contre le CD20, avec différentes structures et indications:

- Mosunetuzumab: CH, lymphome folliculaire B après au moins 2 lignes de traitement.
- Glofitamab: USA et EU, lymphome diffus à grande cellules B
- Epcoritamab: USA, lymphome diffus à grande cellules B

Trois autres sont dirigés contre les plasmocytes, deux à travers le récepteur BCMA et l'autre à travers le GPRC5D. Le teclistamab est déjà utilisé en Suisse sur quelques patients.

Tous ces médicaments sont accessibles à travers l'utilisation compassionnelle, et sont donc déjà prescrits à des patients aux HUG.

Glofitamab et Epcoritamab

Les études menant au marché sont publiées fin 2022 et ils sont approuvés au début de l'année.

Ce sont [deux études](#) de phase I/II, sur 150 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules principalement, dont la maladie est réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

Les deux études ont une phase d'augmentation progressive des doses, ce qui limite les effets secondaires mais demande une hospitalisation.

Le Glofitamab est introduit en IV, pour un maximum de 12 cycles de 21 jours, alors que l'Epcoritamab s'injecte en sous-cutané jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

En médiane, les patients de ces études en sont à leur 4ème ligne de traitement. Le taux de réponse complète à 24 mois (?) est de 39% dans les deux études, avec 4-5 mois de survie sans progression en médiane.

L'efficacité de ces traitements en 3-4ème ligne, sur la base de ces données préliminaires, est très intéressante. La question reste, est-ce qu'il s'agit d'un traitement curatif potentiel?

Le manque de recul ne laisse pas y répondre. La dernière mise à jour en juin à Lugano permet de tirer quelques hypothèses pour le glofitamab:

Après 9 mois de traitement, chez les patients en réponse complète et à 12 mois du dernier cycle, la survie sans progression est à 80%. Il faudrait 5 ans de recul pour pouvoir parler de traitement curatif, mais c'est encourageant.

Toxicité Glofitamab et Epcoritamab

Les LT s'activent contre la cellule cancéreuse et libèrent de cytotoxines qui agissent également sur les monocytes et les macrophages environnants. Ceux-ci sont parfois sur-stimulés et produisent de grandes quantités de molécules inflammatoires (IL6, TNF alpha).

Cela provoque une fièvre qui peut se compliquer d'hypotension et d'hypoxémie, jusqu'au choc. C'est le syndrome de relargage cytokinique. Celui-ci est traitable par tocilizumab, qui bloque IL6.

C'est un syndrome fréquent (>50%), qui n'atteint le grade 3 nécessitant des amines que dans 3-4% des cas.

Une partie des molécules relarguées traverse la barrière hémato-encéphalique et provoque une neurotoxicité qui peut aller du simple tremblement au coma. Cela reste rare, avec <10% des patients touchés et un maximum de 3% de complications.

Malheureusement, les cellules saines qui protègent des infections sont aussi touchées par le traitement, avec 38-45% des cas touchés et plus de 15% de grades élevés.

CAR T cells vs bispécifiques

Le traitement standard pour une maladie réfractaire récidivante reste les CAR T Cells, car le recul est meilleur. L'étude ZUMA-1 publiée cette année le [suivi à 5 ans](#), et montre que la plupart des patients sans progression à 1 an le sont aussi à 5 ans, plaçant les CAR T cells dans la catégorie des traitements curatifs.

De loin, les CAR T cells semblent donner plus de rémission; à confirmer dans une étude comparative évidemment.

Cependant, les CAR T cells font plus de syndromes de relargage cytokinique et provoquent bien plus fréquemment des formes graves de neurotoxicité.

Le choix se fait donc en fonction du choix du patient, l'objectif du traitement (curatif vs contrôle), des comorbidités et de l'état général du patient. L'âge et les caractéristiques de la maladie sont pris en compte mais ne forment pas de contre-indication formelle.

Les patients en bonne forme seront plutôt dirigés vers le CAR T cells, en connaissance du risque de rechute, alors que les plus faibles pourront mieux supporter les bispécifiques.

A retenir

- Les anticorps bispécifiques pourront bientôt être combinés à d'autres traitements, ce qui permettra également leur avancée vers un traitement de première ligne.
- Nouvelle classe d'immunothérapie T
- Toxicité typique de l'immunothérapie T qui demande une prise en charge multidisciplinaire

Questions

- Il y a des études sur les CAR T cells dans le lupus, qui sont un peu fortes pour le risque/bénéfice. Pourrait-on utiliser ces anticorps bispécifiques?
- Effectivement, c'est beaucoup de risques. C'est une possibilité qui doit être étudiée
- Quelqu'un tient à mentionner l'existence d'anticorps bispécifiques pour le traitement de l'hémophilie, qui est une véritable révolution pour ces patients: l'Hemicizimab.
- Il y a-t-il une place pour le CAR T cell dans le lymphome T?
- Oui, il a probablement une place, mais il y a plusieurs problèmes à régler: le fratricide entre CAR T cells (accessible), et la déplétion des lymphocytes T totale qui n'est pas compatible actuellement avec une vie normale.
- Quels sont les coûts?
- C'est très cher. Plusieurs 100'000 de CHF pour les deux.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch