

Les anticorps conjugués à des médicaments (septembre 2024)

Dans le cadre d'un programme éducatif destiné au grand public, la Société française du Cancer (SFC) souhaite partager des fiches de synthèse qui abordent les principales thématiques d'intérêt en cancérologie.

Nous proposons ici un focus sur une classe thérapeutique récente : les anticorps conjugués à des médicaments (ou *Antibody-Drug Conjugates*, ADC, en anglais) sont des traitements de plus en plus utilisés dans le domaine médical, notamment en oncologie.

Les ADC sont une combinaison d'un anticorps spécifique et d'une molécule cytotoxique (toxine) accrochée. L'anticorps sert à cibler une cellule spécifique, par exemple une cellule cancéreuse, tandis que le médicament agit directement sur cette cellule pour la détruire.

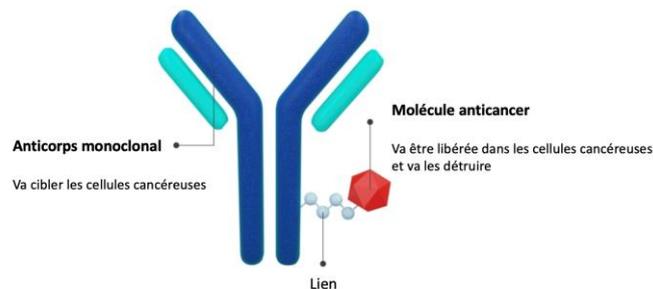


Schéma d'un anticorps conjugué à un médicament (ADC)

■ Quel est le principe de fonctionnement des ADC ?

Pour schématiser, il existe 3 étapes qui vont permettre au traitement d'agir :

1. **Ciblage spécifique** : L'anticorps reconnaît et se lie à une protéine présente sur la surface des cellules cancéreuses. Idéalement la cible sera uniquement située sur les cellules à détruire afin d'éviter que l'anticorps ne cible des cellules saines.
2. **Libération du médicament** : Une fois que l'anticorps s'est fixé sur la cellule cible, la molécule cytotoxique est libérée à l'intérieur de la cellule, ce qui permet de détruire la cellule cancéreuse tout en minimisant les effets sur les cellules saines.
3. **Action ciblée** : Grâce à cette précision, les ADC réduisent les effets secondaires par rapport aux traitements traditionnels comme la chimiothérapie classique, qui ne reconnaît pas spécifiquement une cellule cancéreuse, et agit principalement sur les cellules en division.

■ Quels sont les avantages des ADC ?

- **Ciblage plus précis** : ceci permet en théorie moins de dommages aux cellules saines.
- **Efficacité renforcée** : Les molécules utilisées dans les ADC sont souvent trop puissantes pour être administrées seules. Combinées à des anticorps, elles deviennent plus sûres.
- **Amélioration des résultats pour les patients** : les ADC ont montré une efficacité notable contre des cancers difficiles à traiter par rapport aux traitements standards, en particulier en rechute et préalablement parfois déjà lourdement traités.

■ Quels sont les inconvénients des ADC ?

- **Complexité de la fabrication** : Produire des ADC est un processus complexe qui nécessite une grande précision.

- **Effets indésirables** : Malheureusement, comme avec la chimiothérapie classique, des effets indésirables peuvent encore survenir, comme des réactions immunitaires ou des dommages accidentels à des cellules saines lorsque par exemple le lien entre l'anticorps et la molécule active est cassé avant son arrivée sur la cellule cancéreuse ou si les cellules saines possèdent la cible en commun avec les cellules cancéreuses.
- **Coût élevé** : En raison de la complexité de leur développement, ces traitements sont coûteux.

■ Exemples de traitements par ADC

Certains ADC sont déjà utilisés en clinique

- **Le trastuzumab emtansine (Kadcyla®)** qui cible les cellules surexprimant la protéine HER2 dans certains cancers du sein (environ 15 % des cas). Plus récemment, le **trastuzumab déruxtécan (Enhertu®)** a montré encore plus d'efficacité, avec la particularité d'être aussi efficace dans le traitement des cancers du sein dont les cellules expriment moins la cible HER2 (plus de 50 % des cas) et même plus largement dans d'autres types de cancers indépendamment de l'origine, à partir du moment où la protéine HER2 est surexprimée (cancers de l'estomac par exemple).
- **Le sacituzumab govitécan (Trodelvy®)** est un ADC ciblant la protéine Trop-2, associé à inhibiteur de topoisomérase utilisé par exemple pour le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique. Cela représente dans cette indication une nouvelle ligne thérapeutique largement utilisée désormais avec amélioration significative du pronostic dans cette pathologie qui n'exprime ni les récepteurs hormonaux ni la protéine HER2.
- **L'enfortumab védotin (Padcev®)** est composé d'un anticorps entièrement humain, conjugué à un agent de perturbation des microtubules. Il était indiqué jusqu'ici pour le traitement des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie puis d'une immunothérapie. La grande nouveauté est que d'ici fin 2024 il devrait être disponible en première ligne en association avec une immunothérapie (en accès précoce) remplaçant alors la chimiothérapie première avec des résultats jusqu'ici jamais obtenus en termes d'augmentation de l'espérance de vie dans cette indication.

■ **Conclusion**

Les ADC représentent une avancée majeure dans le traitement du cancer, permettant des thérapies plus ciblées et souvent moins toxiques. Grâce à leur capacité à délivrer des médicaments puissants directement aux cellules cancéreuses, ils offrent une nouvelle option prometteuse et d'ores et déjà disponible en pratique courante pour les patients.

Dr Jérôme Barrière, oncologue médical, Cagnes-sur-Mer

Aucun conflit d'intérêt à déclarer en lien avec cet article