Radioimmunothérapie

Les raisons d'une utilisation clinique confidentielle et celles d'un espoir de développement

Jacques Barbet¹, Steven Le Gouill², André Pèlegri³

Les anticorps monoclonaux ont largement démontré leur potentiel thérapeutique en oncologie et au-delà. On peut néanmoins tenter d'augmenter leur efficacité par des couplages à des agents cytotoxiques. Cette notion est loin d'être une idée nouvelle puisqu'elle a été explorée dès les années 1950 avec des médicaments [1] et des éléments radioactifs [2]. Si la radiothérapie externe est une option incontournable dans bien des cancers localisés, la radiothérapie interne, ou moléculaire, devrait logiquement trouver sa place au-delà des traitements thyroïdiens avec l'iode 131 [3] ou du traitement du phéochromocytome¹, du neuroblastome, des tumeurs carcinoïdes et du cancer médullaire de la thyroïde, par la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) elle aussi marquée à l'iode 131 [4]. Le radio-marquage des anticorps permet de les suivre dans les tumeurs grâce aux radio-éléments auxquels ils sont couplés et, en conséquence, de localiser les antigènes qu'ils reconnaissent comme cela a été clairement montré dans les images scintigraphiques publiées dès les années 1980 [5,6]. Les anticorps radiomarqués peuvent donc, en principe, délivrer une dose d'irradiation plus élevée aux cellules tumorales qu'aux tissus sains, comme les *antibody drug conjugates* (ADC) peuvent délivrer des toxines [22] (→).

(→) Voir la Synthèse de N. Joubert et al., page 1034 de ce numéro

Cette approche présente quelques avantages théoriques par rapport aux thérapies dites « froides ». Les atomes radioactifs qui peuvent être utilisés pour la thérapie émettent des particules qui déposent leur énergie d'irradiation sur une distance finie allant de 0,1 mm pour les particules alpha au centimètre pour les électrons de haute énergie, soumettant ainsi les cellules tumorales à ce qu'on appelle un « feu croisé » qui peut compenser l'hétérogénéité des tumeurs en ce qui concerne l'expression de l'antigène ciblé et la localisation inégale des anticorps au sein de la tumeur qui en découle. De plus, les mécanismes de cytotoxicité mis en jeu par l'irradiation (principalement des dommages à l'ADN) diffèrent des mécanismes cellulaires induits par les autres agents thérapeutiques. Les anticorps radiomarqués peuvent ainsi vaincre certaines des résistances

¹GIP Arronax, 1, rue Arronax, 44800 Saint-Herblain, France.

²Service d'hématologie, CHU de Nantes, Place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, France.

³IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, Inserm U1194, Université de Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, F-34298, France.

jacques.barbet@univ-nantes.fr

des cellules tumorales à ces agents conventionnels [7, 23] (→).

Le rationnel de la thérapie par anticorps radiomarqués, ou radioimmunothérapie (RIT), est important. Les études précliniques ont en effet apporté des preuves de concept et des études cliniques ont conduit à la mise sur le marché, aux États-Unis, de deux anticorps radiomarqués reconnaissant l'antigène CD20 pour le traitement des lymphomes folliculaires en rechute [8], l'un marqué à l'iode 131, le tositumomab (Bexxar®), l'autre marqué à l'yttrium 90, l'ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) (seul le Zevalin® a été mis sur le marché en Europe). Ces deux produits ont montré leur capacité à induire des réponses cliniques et à augmenter la survie. Ils n'ont pourtant pas connu de succès commercial et leur supériorité par rapport aux traitements non-radioactifs n'a pas été démontrée. Aujourd'hui seul le Zevalin® est encore commercialisé, mais rarement prescrit (voir Encadré).

Les lymphomes B n'ont pas été choisis comme cibles au hasard. Les anticorps anti-CD20, dont le rituximab, sont très efficaces dans ces pathologies en combinaison avec la chimiothérapie ou en monothérapie pour une consolidation. Ces tumeurs sont le plus souvent disséminées mais radiosensibles, une situation donc favorable à un traitement par des anticorps marqués reconnaissant CD20, CD22 ou d'autres antigènes de différenciation des lymphocytes B. Il en va autrement des tumeurs solides qui se révèlent bien plus radio-résistantes et moins accessibles que les lymphomes. Des antigènes cibles sont pourtant surexprimés dans ces tumeurs solides. On peut citer l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), des récepteurs de facteurs de croissance, dont HER2/neu (ou erbB2), ou encore des mucines, exprimés par de nombreuses tumeurs solides. Les succès cliniques liés à l'utilisation d'anticorps radiomarqués restent néanmoins limités, même si des

(→) Voir la Synthèse de J. Ménager et al., m/s n° 4, avril 2016, page 362

¹ Une tumeur de la glande surrénale sécrétant des catécholamines.

L'opinion de l'expert

Il est intéressant de se pencher sur la non-utilisation du seul anticorps radiomarqué qui ait une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ceci depuis plus de 15 ans : le Zevalin®. L'AMM initiale précise que le Zevalin® « est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab ». Le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) stipule que le Zevalin® apporte une amélioration du service médical rendu « modérée » (niveau III) dans cette indication. On peut s'interroger dans un premier temps sur le fait que le Zevalin®, s'il est efficace en rechute, ne soit pas utilisé en première ligne alors qu'une étude de phase III a été faite pour le positionner en consolidation après une chimiothérapie de première ligne dans le lymphome folliculaire. La situation est d'autant plus étonnante que l'étude était positive (25). Alors pourquoi existe-t-il plus de publications sur le Zevalin® que de patients traités ? Il y a probablement trois raisons à cela. La première est en lien avec les études elles-mêmes. Par exemple, l'étude sur le Zevalin® en première ligne est en fait un trompe-l'œil car les patients avant de recevoir du Zevalin® n'avaient, dans leur grande majorité, pas reçu d'anti-CD20, une situation qui n'existe tout simplement plus dans la vie réelle et déjà très peu à l'époque de l'étude. Le design même de l'étude pose donc question et la supériorité du bras avec consolidation par Zevalin® doit surtout sa supériorité à la faiblesse, volontaire ou pas, du bras contrôle affaibli pour aboutir à ce résultat. La durée de réponse avec le Zevalin® n'est d'ailleurs pas particulièrement remarquable (médiane de PFS de 36 mois). Avec l'étude FIZZ qui permettra de proposer le Zevalin® en traitement de consolidation post-chimiothérapie, la situation ne s'arrangera pas car, une fois de plus, dans cette étude, la plupart des patients n'avaient pas été traités par le rituximab avec la chimiothérapie d'induction, une situation inexistante en pratique clinique. La seconde raison tient aussi à la logistique que le Zevalin® implique entre le service d'hématologie et le service de médecine nucléaire, ce dernier n'existant pas dans beaucoup de centres prenant en charge des patients atteints de lymphome folliculaire. Ceci aboutit à une logistique plus lourde pour un bénéfice qui n'est pas évident en première ligne comme en rechute. À cela s'ajoutent les multiples publications sur le Zevalin® dans les conditionnements de greffe (autogreffe et allogreffe) qui, elles, n'ont pas convaincu. Enfin, la troisième raison qu'il ne faut pas négliger est liée aux stratégies de développement confuses du Zevalin® par les différents laboratoires qui se sont succédés pour sa commercialisation. Le Zevalin® n'a donc, tout simplement, pas trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique du lymphome folliculaire, une pathologie où le patient rechute mais où les rechutes sont espacées, permettant une longue espérance de vie qui pousse le thérapeute à préférer des approches simples sans toxicité à court et long terme. Une place que le Zevalin® a du mal à défendre dans un arsenal thérapeutique où l'anti-CD20 non radiomarqué conduit à de très bons résultats même en rechute. La situation a finalement été identique dans d'autres types de lymphomes.

résultats encourageants ont été obtenus, comme par exemple avec un anticorps humanisé anti-PSMA (antigène membranaire spécifique de la prostate ou *prostate-specific membrane antigen*) marqué au lutétium 177 dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration [9]. La toxicité médullaire limite la dose de radioactivité que l'on peut administrer. Le fractionnement du traitement en deux administrations permet d'augmenter cette dose et d'améliorer l'efficacité. Malgré cela, la radioimmunothérapie n'a pas apporté les résultats spectaculaires que l'on voit aujourd'hui avec l'immunothérapie dans les hémopathies, ni même ceux que l'on a vu avec des anticorps thérapeutiques dans les tumeurs solides. Faut-il en conclure que la radioimmunothérapie était une fausse bonne idée ?

Comme toujours, il faut rester modéré. Il faut prendre en considération de multiples facteurs avant d'aboutir à une réponse définitive à cette question. Tout d'abord, les moyens qui, à ce jour, ont été mobilisés pour développer la radio-immunothérapie sont minuscules par rapport aux investissements des compagnies pharmaceutiques pour développer les autres options thérapeutiques. Les études cliniques, encore peu nombreuses malgré les plus de 30 années de recherche sur ce sujet, ont été le fruit de laboratoires académiques ou de petites compagnies utilisant des anticorps non optimisés (le Zevalin®, pour le traitement des lymphomes, reste un anticorps murin non humanisé !). Le design des principales études d'enregistrement des anticorps radiomarqués était parfois très critiquable et n'a donc pas permis de réellement positionner la radioimmunothérapie dans l'arsenal thérapeutique.

Cela souligne une des particularités de la radioimmunothérapie en termes de recherche et développement et de commercialisation : elle fait appel à deux métiers aux spécialités différentes, les biomédicaments et le nucléaire, qui ne sont retrouvés ensemble dans aucune société pharmaceutique, expliquant en partie la crainte des industriels de mettre en péril leurs anticorps avec une approche mal connue. Le développement commercial de la radioimmunothérapie a donc été parfois assez chaotique. Dans le cas des ADC, qui ont connu un certain succès ces dernières années, les biomédicaments et la chimie thérapeutique sont bien deux métiers différents, mais présents et maîtrisés dans toutes les grandes compagnies pharmaceutiques.

De nombreuses possibilités ont été peu ou mal exploitées. Un des avantages de la radioactivité réside dans la possibilité de vérifier et de quantifier la localisation du médicament radioactif dans les lésions à traiter par imagerie et donc, en principe, de ne traiter que les patients susceptibles de répondre, voire même d'optimiser la dose à injecter. Cette possibilité a peu été utilisée ou de façon incorrecte [10]. Une dose d'anticorps froid (non radioactif) permet souvent d'améliorer la fixation tumorale de l'anticorps radioactif injecté simultanément ou postérieurement. Pour le Zevalin®, cette dose n'a jamais

été déterminée par des essais cliniques appropriés : l'anticorps radioactif est injecté après l'injection d'une pré-dose de rituximab qui est sans doute excessive pour des patients en début de rechute (des essais académiques avec du rituximab marqué, ou industriels, par exemple avec un anti-CD22, montrent qu'on pourrait peut-être se passer de cette pré-dose). Il serait logique d'utiliser la radioimmunothérapie en combinaison avec des traitements immunomodulateurs qui sont largement décrits dans ce numéro de *médecine/sciences* [24] (→) puisque la mort cellulaire induite par les radiations peut être immunogénique. Enfin, le fractionnement des doses peut augmenter la tolérance et l'efficacité [9]. Tout cela a à peine été exploré.

Mais on peut aller plus loin ! La radiothérapie interne connaît un rebondissement spectaculaire avec les analogues de la somatostatine marqués au lutétium 177 (le lutétium 177-DOTATATE vient d'être approuvé par les agences du médicament américaine [FDA] et européenne [EMA] pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques [11]) et avec des inhibiteurs du PSMA marqués au lutétium 177, dans le cancer de la prostate métastatique castration-résistant [12]. Des inhibiteurs de la FAP (*fibroblast activation protein*) radiomarqués se montrent également très prometteurs [13]. Après la mise sur le marché du radium 223 [14], l'utilisation des émetteurs alpha est de plus en plus souvent envisagée avec, par exemple, des inhibiteurs du PSMA marqués avec l'actinium 225 [15]. On pourrait penser que tous ces résultats obtenus avec de petites molécules radiomarquées signent l'arrêt de mort de la radioimmunothérapie, mais on ne trouvera pas forcément des petites molécules pour cibler toutes les tumeurs, alors qu'on sait produire des anticorps contre à peu près n'importe quel antigène.

Dans une perspective d'acceptation des émetteurs alpha pour la médecine, des anticorps marqués avec divers émetteurs alpha, dont l'actinium 225, ont été évalués dans des modèles précliniques et quelques essais cliniques [16]. Le plomb 212, générateur *in situ* de bismuth 212, est en cours d'essai clinique de radioimmunothérapie dans les cancers intra-abdominaux exprimant *HER2/Neu* [17]. Les particules alpha ont une efficacité relative supérieure à celles des électrons, elles causent des dommages à l'ADN difficilement réparables et ne sont pas sensibles à l'hypoxie [18]. On peut aussi penser réconcilier la versatilité des anticorps avec les caractéristiques pharmacocinétiques favorables des vecteurs de faible masse moléculaire. Une approche est celle de l'utilisation de fragments d'anticorps, d'anticorps recombinants de différents formats, d'anticorps simple chaîne ou encore de protéines de liaison développées sur des charpentes variées par sélection, utilisant des techniques comme celle du *phage display*, un peu à la manière des anticorps humains. Cette approche n'a pas (encore ?) apporté les résultats escomptés. La diminution de la masse moléculaire augmente certes la clairance de la radioactivité, diminuant l'exposition de la moelle osseuse, mais diminue aussi la fixation tumorale [19]. Les constructions de très petite taille, analogue à celle des peptides, donnent des taux de fixation tumorale élevés, mais aussi des fixations rénales encore plus élevées, sans doute incompatibles avec une utilisation thérapeutique.

Une autre approche est celle du pré-ciblage dans laquelle un immunoconjugué, capable de reconnaître à la fois l'antigène cible et une petite molécule, est injecté non marqué, suivi par la petite molécule utilisée comme vecteur de la radioactivité. Des essais cliniques avec des conjugués anticorps conjugués à la biotine ou à la streptavidine, ou encore des anticorps bispécifiques, ont montré des efficacités thérapeutiques et des augmentations de survie, dans des tumeurs cérébrales ou dans le cancer médullaire de la thyroïde métastatique [20]. Ces approches sont évidemment complexes à développer et nécessitent donc des investissements financiers très lourds qui n'ont pas encore été trouvés. Aujourd'hui, le préciblage est relancé par la *click chemistry* (une chimie par blocs), qui peut être réalisée *in vivo* et donne des résultats très prometteurs dans des modèles animaux [21]. Le préciblage serait particulièrement adapté à la radiothérapie interne alpha avec l'astate 211.

Conclusion

En conclusion, alors qu'il pourrait sembler illusoire de continuer à investir dans une approche thérapeutique qui n'a pas rencontré le succès après plus de 30 ans de recherche, force est de constater que des investissements suffisants n'ont pas encore été faits ni dans l'effort nécessaire de recherche, au niveau préclinique comme au niveau clinique, ni dans l'effort industriel et commercial nécessaire pour populariser cette approche qu'est la radioimmunothérapie, certes contrainte par une logistique plus complexe, mais maîtrisée comme est maîtrisée la logistique de l'imagerie nucléaire, ainsi que par le parcours patient qui oblige les oncologues médicaux à confier leurs patients aux médecins nucléaristes. On peut évoquer aussi la réticence actuelle contre tout ce qui est nucléaire, bien que, dans le domaine médical, les « rayons qui soignent » semblent bien acceptés par les patients et leurs familles, parfois mieux que les chimiothérapies aux effets secondaires importants. Enfin, l'acquisition de petites ou moyennes sociétés radiopharmaceutiques par des grands groupes pharmaceutiques signe sans doute un rebond de la radiothérapie moléculaire et sans doute aussi de la radioimmunothérapie. ♦

Radioimmunotherapy: the reasons for confidential clinical use and hope for development

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Mathé G, Tran Ba Loc, Bernard J. Effet sur la leucémie 1210 de la souris d'une combinaison par diazotation d'améthoptérine et de gammaglobulines de hamsters porteurs de cette leucémie par hétérogreffe. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1958 ; 246 : 1626-8.
- Srivastava SC, Buraggi GL. NATO Advanced study institute on radiolabeled monoclonal antibodies for imaging and therapy--potential, problems, and prospects. *Int J Biol Markers* 1987 ; 2 : 43-8.
- Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ^{131}I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005 ; 46 (suppl 1) : S28-37.
- Grünwald F, Ezziddin S. ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010 ; 40 : 153-63.
- Goldenberg DM. Current status of cancer imaging with radiolabeled antibodies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987 ; 113 : 203-8.
- Mach JP, Carrel S, Forni M, et al. Tumor localization of radiolabeled antibodies against carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma: a critical evaluation. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 5-10.
- Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung N-KV, et al. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer* 2015 ; 15 : 347-60.
- Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin®. *Semin Nucl Med* 2010 ; 40 : 122-35.
- Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Jhanwar YS, et al. Radioimmunotherapy of metastatic prostate cancer with ^{177}Lu -DOTAhu591 anti-prostate specific membrane antigen specific monoclonal antibody. *Curr Radiopharm* 2016 ; 9 : 44-53.
- Brans B, Bodei L, Giammarile F, et al. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the Holy Grail. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34 : 772-86.
- Strosberg J, Krenning E. ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1391-2.
- Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 ; 45 : 496-508.
- Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med* 2018 ; 59 : 1423-9.
- Wissing MD, Leeuwen FWB van, Pluijm G van der, et al. Radium-223 chloride: extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 5822-7.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016 ; 57 : 1941-4.
- Jurcic JG. Clinical studies with Bismuth-213 and Actinium-225 for hematologic malignancies. *Curr Radiopharm* 2018 ; 11 : 192-9.
- Meredith R, Torgue J, Shen S, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human α radioimmunotherapy with ^{212}Pb -TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med* 2014 ; 55 : 1636-42.
- Sgouros G. Alpha-particles for targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2008 ; 60 : 1402-6.
- Batra SK, Jain M, Wittel UA, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies. *Curr Opin Biotechnol* 2002 ; 13 : 603-8.
- Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1705-11.
- Altai M, Membreno R, Cook B, et al. Pretargeted Imaging and therapy. *J Nucl Med* 2017 ; 58 : 1553-9.
- Joubert N, et al. ADC : le grand retour des médicaments couplés aux anticorps. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 1034-42.
- Ménager J, Gorin JB, Fichou N. Radio-immunothérapie alpha : principes et intérêts en immunité antitumorale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 362-9.
- Mortier L, et al. Une révolution en oncologie, bilan de l'efficacité. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 937-45.
- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5156-64.

TIRÉS À PART

J. Barbet

Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 1230 dans ce numéro de m/s