



Oncologie

# Nouvelles approches en pharmacologie oncologique

Biomédicaments – Thérapies ciblées –  
Immunothérapies

Marc Adenot

 *Lavoisier*  
Médecine  
SCIENCES



# **Nouvelles approches en pharmacologie oncologique**

**Biomédicaments – Thérapies ciblées –  
Immunothérapies**

## Dans la collection « Oncologie »

*Oncogénèse et progression des cancers – Bases biologiques de la cancérologie*, par J. Robert

*Immunité anti-tumorale*, par K. Leroy et D. Damotte

*Pharmacologie des cancers*, par J. Robert

*Signalisation cellulaire et cancer*, par J. Robert

*Annoncer le cancer : entre humanité et sciences médicales*, par R. Seizeur et G. Rolland-Lozachmeur

*Endoscopie et cancérologie digestive*, par T. Lecomte et Ch. Cellier

## Dans la collection « Oncologie pratique »

*Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce*, par M. Espié

*Les cancers ovariens*, par J.-P. Guastalla et I. Ray-Coquard

*La cancérologie au quotidien. Médecine et patients alliés face aux cancers*, par B. Hoerni et P. Soubeyran

*Oncologie thoracique*, par J.-F. Morère et V. Westeel

*Les cancers digestifs du sujet âgé*, par J.-F. Morère, M. Rainfray et E. Mitry

*Aider à vivre après un cancer*, par L. Zelek et N. Zernik

*Thérapeutiques anti-angiogéniques en cancérologie*, par S. Faivre et E. Raymond

*Les thérapies ciblées*, par G. Guetz et J.-Y. Blay

*Le cancer du sein*, par J.-F. Morère, F. Penault-Llorca, M.-S. Aapro et R. Salmon

*Le cancer du rein*, par S. Culine et J.-J. Patard

*Cancer du sujet âgé*, par J.-F. Morère et M. Rainfray

*Les cancers digestifs*, par P. Rougier, E. Mitry, S. Dominguez et J. Täieb

*Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire*, J.-L. Moretti, P. Weinmann, F. Tamgac et P. Rigo

## Dans d'autres collections

*Traité de cancérologie digestive*, par S. Manfredi

Pour plus d'informations sur nos publications :



[newsletters.lavoisier.fr/9782257207579](http://newsletters.lavoisier.fr/9782257207579)

Oncologie

# Nouvelles approches en pharmacologie oncologique

Biomédicaments – Thérapies ciblées –  
Immunothérapies

Marc Adenot

**L***avoisier*  
Médecine  
SCIENCES

[editions.lavoisier.fr](http://editions.lavoisier.fr)

*Direction éditoriale* : Jean-Marc Bocabeille

*Édition* : Brigitte Peyrot

*Composition* : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

© 2020, Lavoisier, Paris  
ISBN : 978-2-257-20757-9

# Sommaire

Avant-propos . . . . .	IX
------------------------	----

## PARTIE 1 LES BIOMÉDICAMENTS ET LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

CHAPITRE 1 Médicaments biologiques (ou biomédicaments) . . . . .	3
Définition . . . . .	3
Composition . . . . .	5
Procédés de fabrication (bioproduction) . . . . .	7
Caractéristiques des médicaments biologiques . . . . .	12
Médicaments biosimilaires . . . . .	13
CHAPITRE 2 Médicaments de thérapies innovantes . . . . .	15
Catégories de médicaments de thérapies innovantes . . . . .	15
Contexte réglementaire en France . . . . .	16
Réglementation de la mise sur le marché . . . . .	17
Réglementation de la production . . . . .	18
CHAPITRE 3 Médicaments de thérapie génique . . . . .	19
Définition . . . . .	20
Composition . . . . .	22
Thérapie génique par transgenèse . . . . .	23
Thérapie génique par modulation de l'expression génique . . . . .	35
CHAPITRE 4 Thérapies cellulaires et produits d'ingénierie tissulaire . . . . .	42
Définition . . . . .	42
Composition . . . . .	42
Procédés de fabrication . . . . .	44
Médicaments enregistrés (statut MTI) . . . . .	44

## PARTIE 2 LES THÉRAPIES CIBLÉES

CHAPITRE 5 Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? . . . . .	47
Définition . . . . .	47
Biomarqueur – Signature moléculaire de la tumeur – Testcompagnon . . . . .	48

Approche agnostique . . . . .	49
Composition . . . . .	50
Ciblage et effets <i>off-targets</i> . . . . .	50
Ciblage et résistances . . . . .	51
Événements oncogéniques et cibles moléculaires associées . . . . .	51
<b>CHAPITRE 6 Les différentes thérapies ciblées des cancers . . . . .</b>	<b>59</b>
Voies de signalisation oncogéniques : tyrosine kinases . . . . .	59
Voies de signalisation oncogéniques : sérine/thréonine kinases . . . . .	69
Voies de signalisation oncogéniques : protéines à activité enzymatique (non kinases) . . . . .	76
Voies de signalisation oncogéniques : facteurs de transcription . . . . .	78
Cycle cellulaire et division . . . . .	79
Immortalisation répllicative . . . . .	81
Mort cellulaire . . . . .	83
Différenciation cellulaire . . . . .	86
Systèmes de réparation de l'ADN . . . . .	88
Régulation épigénétique . . . . .	91
Dégradation des protéines . . . . .	95
Transport nucléocytoplasmique . . . . .	97
Métabolisme tumoral . . . . .	98
Processus invasifs et métastatiques . . . . .	106
Néo-angiogenèse . . . . .	110
Immunité spécifique antitumorale . . . . .	115

## PARTIE 3

# L'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS

<b>CHAPITRE 7 Qu'est-ce que l'immunothérapie ? . . . . .</b>	<b>119</b>
Immunothérapie du cancer : le concept d'immuno-surveillance . . . . .	119
Classification des immunothérapies en fonction de leur nature et de leur mécanisme d'action immunologique . . . . .	120
Biomarqueurs prédictifs de la réponse à une immunothérapie en oncologie . . . . .	121
Mécanismes d'échappement tumoral à la surveillance immunitaire . . . . .	122
<b>CHAPITRE 8 Immunothérapies non spécifiques . . . . .</b>	<b>124</b>
Chimiothérapies et thérapies ciblées immunogènes . . . . .	124
Agents immunostimulateurs non spécifiques . . . . .	125
Cytokines . . . . .	127
<b>CHAPITRE 9 Anticorps monoclonaux en oncologie . . . . .</b>	<b>130</b>
Terminologie . . . . .	130
Classification . . . . .	131
Dénomination commune internationale : nomenclature . . . . .	131
Ingénierie des anticorps monoclonaux . . . . .	131
Production et contrôles . . . . .	138
Pharmacologie des anticorps monoclonaux thérapeutiques . . . . .	139



<b>CHAPITRE 10 Immunothérapies cellulaires du cancer</b> . . . . .	154
Greffe de cellules souches hématopoïétiques . . . . .	154
Immunothérapies cellulaires adoptives . . . . .	155
<b>CHAPITRE 11 Cellules T génétiquement modifiées</b> . . . . .	159
Ingénierie des cellules CART . . . . .	159
Procédures . . . . .	162
Médicaments enregistrés . . . . .	164
Pharmacologie des cellules CART . . . . .	164
<b>CHAPITRE 12 Vaccins thérapeutiques anti-cancer</b> . . . . .	169
Principes généraux . . . . .	169
Vaccins cellulaires . . . . .	173
Vaccins acellulaires . . . . .	176
<b>CHAPITRE 13 Virus oncolytiques</b> . . . . .	181
Historique : les dates-clés de l’immunovirothérapie oncolytique . . . . .	181
Principes généraux . . . . .	182
Médicaments enregistrés . . . . .	184
 <b>ANNEXE</b> . . . . .	 185
 <b>Les biomarqueurs en oncologie</b> . . . . .	 187
Techniques d’analyse des biomarqueurs en oncologie . . . . .	187
Biomarqueurs en immuno-oncologie . . . . .	194
Évaluation de la maladie résiduelle dans les hémopathies malignes . . . . .	196
 <b>Conclusion</b>	
<b>Bilan de l’innovation en oncologie en 2020</b> . . . . .	199
 <b>Bibliographie générale</b> . . . . .	 203
 <b>Index des médicaments cités</b> . . . . .	 205



# Avant-propos

## 2000-2020, deux décennies d'oncologie

Il y a un peu plus d'une vingtaine d'années sont apparus sur le marché pharmaceutique de nouveaux agents thérapeutiques, issus des biotechnologies, se distinguant des molécules de la pharmacologie « classique » par de nombreux aspects : complexité physico-chimique, mécanismes d'action, procédés de fabrication et de contrôles, méthodes d'évaluation préclinique et clinique. La réglementation, elle aussi, a dû s'adapter afin de garantir aux patients l'efficacité, la sécurité et la qualité pharmaceutique de ces nouveaux produits. Il faudrait encore évoquer la soutenabilité financière et la redéfinition des modèles pharmaco-économiques permettant de faire face à l'émergence de ces produits innovants aux coûts souvent prohibitifs. Ces nouveaux médicaments monopolisent aussi l'attention des chercheurs, des médecins, des patients en attente de solutions ainsi que des médias avides de découvertes spectaculaires.

Nombre de ces nouveaux médicaments issus des biotechnologies se sont progressivement intégrés dans le paysage quotidien de la médecine, mais il reste encore beaucoup à apprendre de ces nouvelles classes thérapeutiques. Par ailleurs, la pharmacologie classique continue de fournir son contingent de nouveautés dans le domaine des thérapies ciblées du cancer. La littérature pharmacologique en langue française n'a que modestement accompagné cette profusion de changements, dont les médias scientifiques anglo-saxons se font principalement l'écho. Certes, la littérature grise et quelques revues et bulletins francophones offrent de très pertinentes synthèses. Les actualités médicales majeures, entraînant des changements de pratiques, sont intégrées au niveau national par les sociétés savantes lors des mises à jour de leurs référentiels. Mais les livres ont peu suivi le mouvement : dans le domaine du cancer, plusieurs excellents ouvrages de référence en langue française attendent leurs rééditions complétées et augmentées. La crainte de la péremption des informations dans un domaine aussi fluctuant est légitime : le nombre de nouvelles molécules enregistrées, l'évolution constante des indications thérapeutiques, des modalités d'utilisation (ligne de traitement, monothérapie ou combinaison...) et des lignes directrices des corpus nationaux sont de nature à décourager les auteurs autant que les éditeurs. Il relève pourtant de la vocation et de la responsabilité des chercheurs

et des enseignants, d'une part, et des éditeurs scientifiques, d'autre part, de maintenir une information en français, synthétique et mise à jour pour les étudiants autant que pour les professionnels.

C'est tout le mérite des Éditions Lavoisier d'avoir accordé leur confiance à ce projet éditorial, dont l'objectif est de présenter les nouvelles classes thérapeutiques en oncologie, à l'exclusion des chimiothérapies standard ou de l'hormonothérapie, dont les principes généraux, plus anciens et mieux connus, sont suffisamment traités dans d'autres ouvrages. Chacune de ces nouvelles classes thérapeutiques fait l'objet d'un exposé introductif, suivi d'une brève description des cibles moléculaires puis d'une liste des médicaments disponibles en France, sous forme de tableaux relativement faciles à actualiser au fil de l'eau. À quelques exceptions près, nous avons renoncé à l'impossible exercice de citer les molécules en cours d'étude, dont beaucoup ne verront jamais le jour en tant que médicament. Enfin, pour chaque molécule, nous n'avons mentionné que les indications faisant l'objet d'une AMM (éventuellement d'une ATU) au moment de la rédaction de l'ouvrage. Évidemment, ces mentions ne préjugent en aucune façon des changements qui pourraient survenir à la suite des essais en cours.

Cet ouvrage ne sera exempt ni d'omissions ni des défauts propres à toute première édition, mais nous espérons qu'il offrira un panorama à la fois large et synthétique des nouveaux médicaments du cancer. Que nos lecteurs soient remerciés par avance pour leurs suggestions, qui seront à même d'en améliorer la forme et le fond.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Professeur Jacques Robert, ancien Président et actuel Secrétaire général de la Société Française du Cancer, ainsi que le Docteur Gérard Milano, Directeur de l'unité d'Oncopharmacologie au Centre Antoine Lacassagne de Nice pour leur relecture, leurs suggestions pertinentes et leur soutien amical. Les erreurs et les insuffisances qui subsisteraient, de même que certains avis exprimés dans cet ouvrage, n'engagent que ma responsabilité.

Enfin, je remercie Valentine Adenot pour son obligeante contribution aux illustrations et j'exprime toute ma reconnaissance aux Éditions Lavoisier et à Brigitte Peyrot pour son patient et remarquable travail éditorial.

Marc ADENOT



# Oncologie

L'oncologie est incontestablement l'une des spécialités médicales les plus dynamiques du point de vue de l'innovation pharmaceutique : depuis une vingtaine d'années, un nombre considérable de nouveaux agents thérapeutiques sont venus enrichir l'arsenal des médicaments contre le cancer. Ceux-ci se distinguent des produits de chimiothérapies conventionnelles tant par l'originalité des stratégies thérapeutiques utilisées (thérapie ciblée, immunothérapie, thérapie génique et cellulaire) que par des caractéristiques technico-réglementaires se démarquant de celles des médicaments de pharmacologie « classique ».

**Nouvelles approches en pharmacologie oncologique** a pour objectif de présenter en langue française un panorama actualisé des nouvelles classes thérapeutiques en oncologie et de leurs principales caractéristiques pharmacologiques. Chaque catégorie de produit fait l'objet d'un exposé introductif, suivi d'une brève description des cibles moléculaires concernées puis d'une liste des médicaments disponibles en France. Sont ainsi présentés, en trois parties :

- Les biomédicaments et les médicaments de thérapie innovante
- Les thérapies ciblées
- L'immunothérapie des cancers

Ce livre propose une information synthétique et à jour des nouveaux médicaments du cancer. Il s'adresse aux étudiants en pharmacie et en médecine autant qu'aux professionnels, oncologues, pharmacologues et biologistes.

**Marc Adenot** est pharmacien depuis plus de vingt ans pour l'industrie pharmaceutique, où il a exercé dans les domaines de la recherche et du développement puis des affaires médicales. Il assure également à Lyon une activité d'enseignement de la pharmacologie destinée à différents publics au sein d'établissements d'enseignement supérieur privés.

