

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE
ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS DEPARTEMENT
DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Présenté par :

BOUCHEMEL SAFA MARWA

BOUDROUMA AMEL

BOURAZI CHOUROUK

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. BEDIQUI S

Université de Guelma

Examineur : Dr. OUMEDDOUR A

Université de Guelma

Encadreur : Dr. MAIRIF S

Université de Guelma

JUIN 2022

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier DIEU le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de terminer ce travail. Je voudrais également remercier les membres du jury pour avoir Accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et Critiques, ainsi que le personnel et les enseignants de l'université 8 mai 1945 Guelma.

Un grand merci à : Madame BEDIQUI qui nous fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

Un grand merci également à : Monsieur OUMEDDOUR A. d'avoir accepté d'être examinateur de notre mémoire.

Nous sommes vraiment heureuses que vous soyez présentes le jour de notre soutenance.

Merci également à: Madame MEIRIF .S de nous avoir donné l'opportunité de travailler sur un sujet de thèse aussi enrichissant.

Et pour tous ses précieux conseils, pour son écoute et sa disponibilité.



Dédicace

À la plus belle créature que Dieu a créé sur terre À cet source de tendresse, de patience et de générosité ,, a ma mère !

A mes chères sœurs : nour anfel nouha

a toute la famille boudinar

À tous mes amis proches Sara , Bouchra , aya , wiwi , djihad, lilia jiji et meriam .

Spécial dédicace a mes trinôme : safwa et chourouk

À tous les étudiants de la promotion 2016/2017

*A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer
merci*

- Amel boudrouma

Dédicace :

A mes parents les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir.

*A mon cher papa « LAZHER » tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, je tiens à honorer L'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens de travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, aucune dédicace ne saurait exprimer l'Amour et l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi
Qu'Allah le tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.*

A ma douce et tendre mère « FAIZA », le symbole de patriotisme, du courage et de l'Amour

*Aucun mot n'est assez fort pour te remercier de m'avoir donné la vie.
Une vie que tu as su remplir d'amour, de joie, de fous rires
En témoignage de ses prières, sa bénédiction, sa patience et ses sacrifices en jour, j'espère réaliser un de ses rêves
Qu'Allah te garde te comblé santé et te donne long vie.*

A mon cher frère « Fateh » et ma petite sœur « Loudjayn » les mots ne suffisant guère pour exprimer l'attachement, l'Amour et le respect que je porte pour vous. Je vous souhaite une vie plein de bonheur et de succès.

A ma deuxième mère « HAKIMA » Qui a toujours été là pour moi et m'ont guidé depuis tout petit. Pour tous ces instants heureux passés ensemble et ceux à venir. Que Dieux te guérissent

A toute ma famille « Boughazi » et « Kachi »

*A mes meilleures amies : Narimen Rayen et Yassmine je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur que je peux compter en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur
Ames chères cousines : Wissem, Roumi, Rima, Sousou, Hind, farouha et Kholoud*

A mes chère trinômes : Safwa et Amel

Pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce Mémoire

**** Chourouk ****

Dédicace

Je tiens à remercier avant tout le bon Dieu pour la volonté et la patience qu'il m'a prodigué.

*Je dédie ce modeste travail avec plein d'amour et de respect :
Me Meirif Samah pour sa qualité d'encadrement exceptionnelle, sa rigueur, sa disponibilité et sa patience pendant la préparation de ce mémoire.*

À mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont apporté durant mes études. Aucun mot , aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être trouver ici , chère mère, cher père et chers frères, dans ce modeste travail, le fruit de tant de dévouement et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour. Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie afin que je puisse un jour combler de joie leur vieux jours.

A ma belle-famille : nulle dédicace ne pourrait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements, l'amour et leurs soutiens pendant toute la durée de ce travail , que de dieu leur apporte le bonheur , les aide à réaliser tous vœux et leur offre un avenir .

- Safa -

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
CHAPITRE 01 donnée générale sur les immunoglobulines	
1. Définition des immunoglobulines.....	4
2. Structure des immunoglobulines.....	4
2.1. Chaîne lourdes et légères	4
2.2. Ponts disulfures	4
2.3. Région charnière.....	4
2.4. Domaines.....	4
2.4.1. Les domaines constantes	4
2.4.2. Les domaines variables	5
2.5. Fragment d'immunoglobulines relation structure/fonction.....	5
2.5.1. Fragment Fab	5
2.5.2. Fragment Fc.....	6
2.5.3. Fragment F(ab') ₂	6
3. Classe et sous classes des immunoglobulines	6
4. Organisation des gènes codant les immunoglobulines.....	7
5. La fonction biologique des immunoglobulines.....	9
5.1 Les fonctions effectrices portées par le fragment Fab.....	9
5.1.1 Les réactions de neutralisation des toxines bactériennes.....	9
5.1.2 L'immobilisation des microorganismes bactériens	9
5.1.3 L'inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces cellulaires.....	9
5.2. Les fonctions effectrices portées par le fragment Fc.....	9
5.2.1 Phagocytose et dégradation des particules opsonisées.....	9
5.2.2 Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)	9
5.2.3 Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).....	10
Chapitre 02 Les anticorps poly clonaux et monoclonaux	
1. Historique.....	12

2. les anticorps polyclonaux.....	13
3. Les anticorps monoclonaux.....	13
3.1. Les différentes générations d'anticorps monoclonaux et leurs productions.....	14
3.1.1 Les anticorps murins	14
3.1.2 Les anticorps monoclonaux recombinants.....	17
3.1.2.1. Les anticorps recombinant chimériques.....	17
3.1.2.2. Les anticorps recombinant humanisé	18
3.1.2.3. Les anticorps recombinant entièrement humain	19
❖ L'utilisation des lymphocytes B humains.....	20
❖ La phage display.....	21
❖ Les anticorps humains à partir de souris transgéniques -xenomouse -	22
4. Nomenclature des anticorps monoclonaux	23
5. Les anticorps monoclonaux optimisé.....	24
5.1 Optimiser les propriétés du fragment variable (Fab).....	24
5.2 Optimiser les propriétés du fragment constant (Fc).....	25
5.2.1 Importance de L'isotype.....	25
5.2.2 Importance de la glycosylation	25
5.2.3 Amélioration de la demi-vie... ..	25
6. Des nouveaux formats pour les anticorps thérapeutiques	26
6.1 Anticorps monovalentes.....	26
6.2 Anticorps bivalentes	27
6.3 Anticorps couplé	27
 Chapitre 3 les anticorps monoclonaux thérapeutiques :cible et mode d'action	
1. Cible et mode d'action des anticorps monoclonaux.....	30
1.1. Les cibles des AcMs	30
1.1.1. Anticorps liant un antigène soluble.....	30
1.1.2. Anticorps liant un antigène membranaire.....	30
1.2. Modes d'actions des AcMs	31

1.2.1. Anticorps neutralisants.....	31
1.2.2. Anticorps antagonistes.....	31
1.2.3. Anticorps cytolytiques.....	31
2. Domaines d'utilisation des anticorps monoclonaux	32
2.1. En diagnostique	32
2.2. En thérapie	33
2.2.1. Utilisation des AcM en Oncologie	34
2.2.1.1 Anticorps ciblant les tumeurs solides.....	34
❖ Le cétximab (ERBITUX).....	34
❖ Le bevacizumab (Avastin®).....	35
2.2.1.2 Anticorps ciblant les tumeurs hématopoïétiques	35
❖ Le Rituximab (Mabthera®).....	35
2.2.2 Utilisation des AcM en maladies inflammatoires chroniques	36
❖ L'Infliximab (Remicade®).....	36
❖ Le Bélimumab (Benlysta®).....	36
2.2.3 Utilisation des AcM en maladies allergique	37
❖ L'Omalizumab (Xolair ®).....	37
2.2.4 Utilisation des ACM en maladies auto immune	38
❖ Le natalizumab (Tysabri ®).....	38
2.2.5 Utilisation des ACM en infectiologies et virologie	38
2.2.5.1. En Virologie.....	39
❖ Lepalivizumab (Synagis®).....	39
2.2.5.2 En bactériologie	39
❖ L'éculizumab (Soliris®)	39
❖ Le bezlotoxumab (Zinplavar®).....	39
Conclusion	41

Référence bibliographique

Resum

الملخص

ABSTRAC

Liste des abréviations

A*

Ac	Anticorps
AcM	Anticorps Monoclonaux
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADNc	ADN complémentaire
ADCC	Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique

B *

BLyS	Stimulateur des lymphocytes B
BAFF	Facteur d'activation des cellules B
BCMA	B Cell Maturation Antigen

C*

CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
CDR	Complementary Determining Regions
CH	Chaine Lourdes Heavy Chain
CL	Chaine Légère Light Chain
CpG	Chromatographie en Phase Gazeuse

D*

DCI	Denomination Commune International
------------	---

E*

EBV	Virus Epstein-Barr
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal Growth Factor
EIA	Tampon de dilution des échantillons
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Ep-CAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
ES	Embryonic stem

F *

Fab	Fragment antigen- binding
Fv	Fragment variable
FR	Framework Region
FDA	Food and Drug Administration
Fc	Fragment cristallisable
FcRn	Neonatal Fc Receptor
FcR	Fc Receptor

H*

HACA	Human Anti-Chimeric Antibodies
HAHA	Human Anti Human Antibodies
HAMA	Human Anti-Mouse Antibodies
HER 2	Human epidermal growth factor receptor 2
HAT	Hypoxanthine, Aminoptérine, Thymidine
HGPRT	Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transférase

I*

Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IV	Intraveineuse
IM	Intramusculaire

K*

KDa	Kilo Dalton
------------	--------------------

L*

LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T

N*

NK	Natural killer
-----------	-----------------------

S

SC	Sous-Cutanée
scFv	Fragments variables simple chaîne
sdAb	Single-domain antibody

T*

TK

Thymidine kinases

TNF- α

Tumor Necrosis Factor α

TACI

Transmembrane Activator-1

V*

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

VH

Domaine variable de chaine lourde

VL

Domaine variable de chaine légère

VRS

Virus Respiratoire Syncytial

Y*

YACs

Yeast Artificial Chromosomes.

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Structure générale d'un anticorps humain de type IgG.	5
02	Hydrolyse enzymatique des immunoglobulines par la papaine et la pepsine.	6
03	Les différents isotypes d'anticorps diffèrent par leur structure biologique.	7
04	Le gène codant la chaîne lourde des immunoglobulines.	8
05	Le gène codant la chaîne légère kappa.	8
06	Le gène codant la chaîne légère lambda.	8
07	Différentes fonctions effectrices des immunoglobulines.	10
08	Production des anticorps monoclonaux et polyclonaux.	14
09	Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes.	16
10	Evolution des types d'anticorps monoclonaux.	17
11	Production d'anticorps chimériques souris –humain par génie génétique.	18
12	L'obtention d'anticorps monoclonaux humanisés.	19
13	L'immortalisation de lymphocytes B mémoires.	20
14	L'obtention des AcM par la technique du phage display.	21
15	L'obtention des AcM par la souris transgénique.	23
16	De l'anticorps aux nouvelles charpentes, un large choix de molécules et de tailles.	27
17	Cible et mode d'action des anticorps monoclonaux.	32
18	Représentation schématique de la méthode ELISA.	33
19	Mode d'action de la cétuximab.	35
20	mécanismes d'action de rituximab.	36
21	Mode d'action de l'omalizumab.	37
22	Le mode d'action de natalizumab.	38

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Propriétés (Poids moléculaires, localisation et rôle) des différentes Immunoglobulines	7
02	Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux.	24

Introduction

Introduction

Notre sang a la capacité de neutraliser et d'éliminer des germes. Cette caractéristique biologique a été pour la première fois mise en évidence dans les années 1890 par Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato. Durant un siècle, les recherches se sont poursuivies et ont permis de caractériser les substances dotées de cette capacité de neutralisation : les anticorps appelés aussi immunoglobulines (Ig) (**Goubet *et al* ,2018**) Les anticorps ou immunoglobulines, sont des glycoprotéines membranaires ou solubles, produites par des cellules spécifiques, les plasmocytes (**Mazhoura, 2012**) Ils sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques reliées entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures (**Galmiche, 2020**).

Les immunologistes ont cherché à maîtriser le processus d'immortalisation des cellules B. En 1975, César Milstein et Georges Köhler décrivaient pour la première fois la technique de fusion cellulaire et de sélection des cellules hybrides appliquées aux lymphocytes B primaires d'animaux immunisés. En dehors de son intérêt pour la recherche fondamentale, cette technique constituait le premier pas vers le développement d'anticorps monoclonaux (AcM) à usage thérapeutique et l'espoir de la concrétisation de la vision des « magic bullets » de Paul Ehrlich (**Pascal, 2009**).

Les premiers AcM étaient murins, avec pour conséquence une demi-vie courte, un faible recrutement des effecteurs immunitaires et une importante immunogénicité. Ils ont donc été progressivement humanisés, avec le développement d'AcM chimériques, humanisés et enfin rendus intégralement humains (**Paintaud *et al.*,2012**).

Les médicaments biothérapeutiques ou les protéines thérapeutiques sont un élément important et intégral de la médecine moderne qui cible de nombreux domaines (**Ghalman ,2018**). Les anticorps monoclonaux représentent aujourd'hui un outil de choix en thérapeutique et en Diagnostic, ils sont des biomédicaments en plein essor depuis les années.

Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans divers domaines : en cancérologie, pour lutter contre les maladies auto-immunes ou en infectiologie. Le nombre des anticorps monoclonaux en développement ne cesse d'augmenter (**Mazhoura ,2012**).

C'est dans cet ordre d'idée, que notre recherche bibliographique s'est orientée vers l'intérêt apporté par les anticorps monoclonaux comme une nouvelle stratégie utilisée dans l'immunothérapie.

Notre manuscrit est structuré en trois chapitres :

Dans un premier temps, notre premier chapitre comportera des généralités sur les immunoglobulines, leurs structures générales et ses classes et sous classes ainsi que leurs fonctions biologiques.

Introduction

Dans le 2^{ème} chapitre, nous définissons les anticorps polyclonaux et monoclonaux et leurs principales générations leur technique de production et enfin leur optimisation et les nouveaux fragments.

Et le 3^{ème} chapitre qui démontra les cibles et modes d'actions des AcM et ensuite les différents domaines d'utilisations en diagnostique et en thérapie ; en oncologie, en maladies auto immunes, en maladies inflammatoires et allergiques et infectiologiques.

Enfin, notre mémoire se termine par une conclusion générale suivie par les références bibliographiques.

Chapitre 01 : **Donné générale sur les** **immunoglobulines**

1. Définition des immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines porteuses de l'activité d'anticorps (Ac, en anglais Ab), c'est-à-dire capables de se lier, via le paratope, spécifiquement à un déterminant antigénique unique, ou épitope. Ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène (**Guislaine *et al.*, 2018**).

2. Structure des immunoglobulines

2.1 Chaînes lourdes et légères

Les Ac sont des glycoprotéines de la superfamille des Ig formées de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (CH) (H pour heavy) et 2 chaînes légères (CL) (L pour light) (**Figure 1**) qui sont reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures assurant une flexibilité de la molécule (**Moustshen et Scheen,2009**)

2.2 Ponts disulfures

Les chaînes lourdes et légères, d'une part, et les deux chaînes lourdes, d'autre part, sont maintenues ensemble par des ponts-disulfures inter-chaînes ainsi que des liaisons non-covalentes. Le nombre de ponts disulfures inter-chaînes varie en fonction des molécules d'immunoglobulines (**Figure 1**) (**Gene et Denis, 2012**).

On trouve également des ponts disulfures intra-chaîne au sein de chaque chaîne polypeptidique (**Gene et Denis,2012**).

2.3 Région charnière

C'est la région au niveau de laquelle les bras de la structure d'anticorps sont en forme de Y (**Figure 1**). Cette région est appelée « charnière » car c'est à ce niveau que la molécule présente un certain degré de flexibilité) (**Gene et Denis,2012**).

2.4 Domaines

2.4.1 Les domaines constants

Les domaines constants sont caractérisés par une séquence en acides aminés très proche d'un Ac à l'autre, caractéristique de l'espèce et de l'isotype. Chaque chaîne légère en possède un exemplaire noté CL. Les chaînes lourdes comportent, selon l'isotype, trois ou quatre domaines constants CH1, CH2, CH3 et CH4 (**Figure 1**). Les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'Ag, mais interviennent dans l'activation du système du complément (**Moustshen et Scheen, 2009**).

2.4.2 Les Domaines variables

Un Ac possède quatre domaines variables situés aux extrémités des deux « bras » de l'Ig. L'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde (VH) et le domaine variable adjacent porté par une chaîne légère (VL) constitue le site de reconnaissance (**Figure 1**) (ou paratope) de l'Ag. Ainsi, une molécule d'Ig possède deux sites de liaison à l'Ag, un au bout de chaque bras. Ces deux sites sont identiques, d'où la possibilité de lier deux molécules d'Ag par Ac. Les fragments Fab reconnaissent une protéine (**Moustshen et Scheen,2009**).

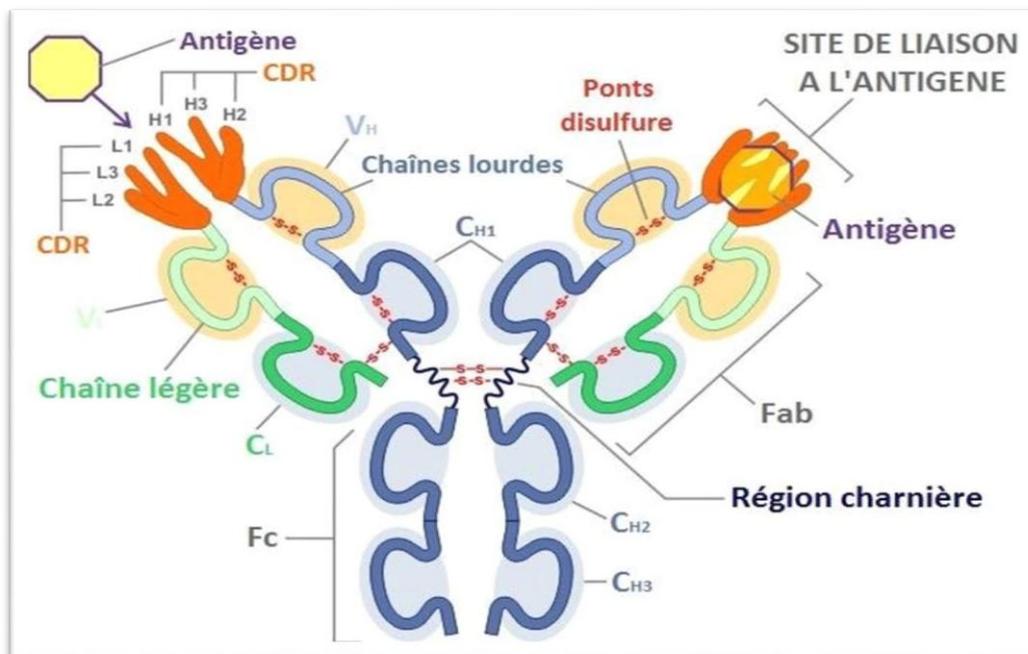


Figure 1 : Structure générale d'un anticorps humain de type IgG (Azam, 2018).

2.5 Fragment d'immunoglobulines relation structure/fonction

Les anticorps peuvent être caractérisés par différents fragments obtenus par clivage enzymatique à la papaïne ou à la pepsine (**Figure 2**)

La papaïne dissocie les bras du « Y » et permet d'obtenir 2 types de fragments différents : 2 Fab (Fragment having the antigen binding site) et le Fc (**Ortega, 2012**).

2.5.1 Fragment Fab

Ces fragments ont été appelés Fab car ils contiennent les sites de liaison à l'antigène de l'anticorps. Chaque fragment Fab est monovalente. Le site de liaison de l'anticorps est créé par la mise en commun des domaines VH et VL. Des combinaisons de différents domaines VH et VL conduit à des anticorps qui peuvent se lier à des déterminants antigéniques différents (**Abdlmalek et Aissaoui, 2016**).

2.5.2 Fragment Fc

Les fonctions effectrices des immunoglobulines sont essentiellement portées par cette partie de la molécule. Des fonctions différentes sont portées par différents domaines du fragment Fc. Normalement, le fait qu'un anticorps puisse exercer une fonction dépend de sa fixation préalable à l'antigène (**Abdlmalek et Aissaoui, 2016**).

2.5.3 Fragment F(ab')₂

La pepsine clive quant à elle en C-terminal de la région charnière. Elle conduit donc à la formation d'un F(ab')₂ divalent qui consiste en 2 Fab reliés par les ponts disulfures de la charnière. Le fragment Fc est dans ce cas digéré en courts peptides (**Galmiche, 2020**).

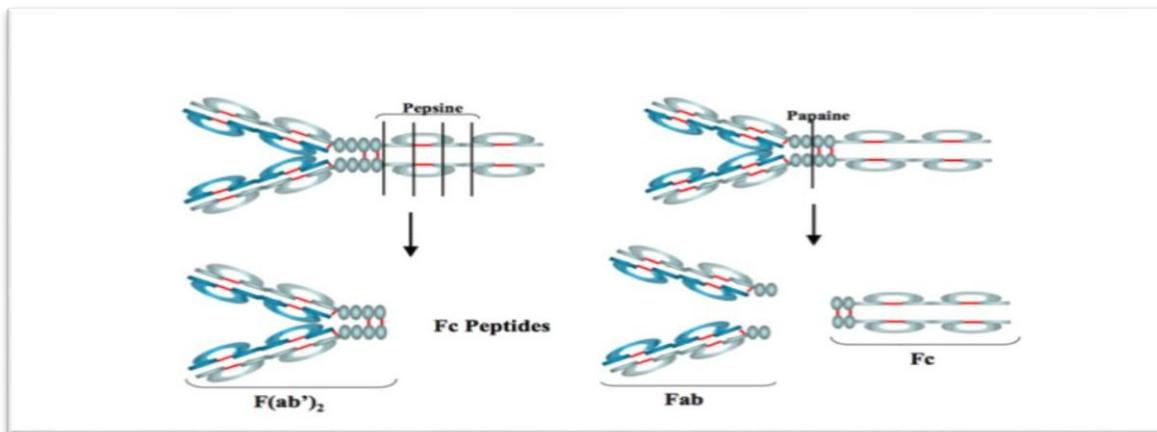


Figure 2 : Hydrolyse enzymatique des immunoglobulines par la papaine et la pepsine. (Hélène, 2015).

3. Classes et sous-classes des immunoglobulines

L'isotype de l'anticorps est déterminé par les régions constantes des chaînes lourdes. L'homme, comme tous les mammifères, possède 5 isotypes d'anticorps : IgM, IgD, IgG, IgE et IgA. Le domaine constant de la chaîne lourde est appelé respectivement C_μ, C_δ, C_γ, C_ε et C_α. Il existe 4 sous-classes d'IgG notées IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 ainsi que 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2), qui sont définies par les domaines constants des chaînes lourdes C_γ1, C_γ2, C_γ3, C_γ4, C_α1 et C_α2, respectivement. Les autres isotypes (IgM, IgD et IgE) ne possèdent pas de sous-classe. (**Tableau 01**) (**Guéguinou, 2012**).

Chaque chaîne lourde est associée à une chaîne légère kappa ou lambda. Les IgG, IgD et IgE sont des formes dites monomériques, les IgA et les IgM existent quant à elles soit sous forme monomérique soit sous forme multimérique (**Figure 3**). On trouve des formes circulantes, les IgG, A, M et E, mais aussi des formes membranaires, les IgM et D. (**Hélène, 2015**).

Tableau 01 : Propriétés (Poids moléculaires, localisation et rôle) des différentes immunoglobulines (Harirou, 2011)

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaines lourdes	γ .	α	μ	ϵ .	Δ
Sous-classe	IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	IgA1 IgA2			
Poids moléculaire(KDa)	150	Entre 150-400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocyte B, sang	Basophile mastocyte	Lymphocyte B
Rôle	Neutralisation des toxines bactérie et virus	Agglutination neutralisation des bactéries et virus	Agglutination voie classique du complément	Allergie Neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

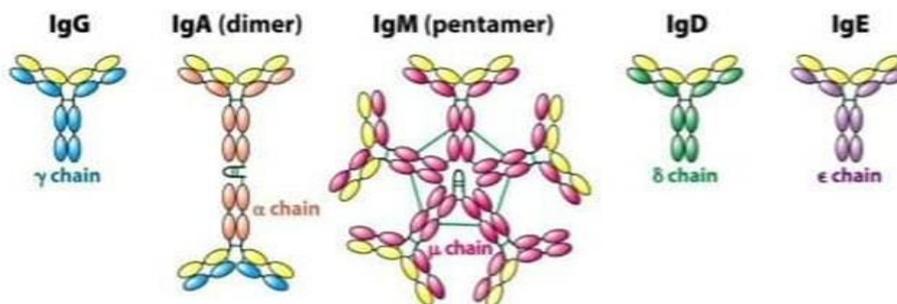


Figure 3 : Les différents isotypes d'anticorps diffèrent par leur structure biologique (Boutouil, 2018).

4. Organisation des gènes codant les immunoglobulines

les chaînes lourdes et légères sont synthétisées à partir de familles de gènes indépendants répartis en segments pouvant être recombinés et dont les produits subissent des transformations. Chez l'Homme, la famille de gènes codant pour les chaînes lourdes se situe sur le chromosome 14 (Figure4) (position 14q32.33) celle des gènes codant pour la chaîne légère κ sur le chromosome 2 (Figure5) (position 2p11) et celle des gènes codant pour la chaîne légère λ sur le chromosome 22 (Figure6) (position 22q11) (Azam,2018).

Chaque locus est composé de plusieurs segments géniques dont il existe quatre types : V (Variable), D (Diversité), J (Jonction) et C (Constant) codant chacun un domaine de la chaîne polypeptidique d'anticorps (Guéguinou ,2012).

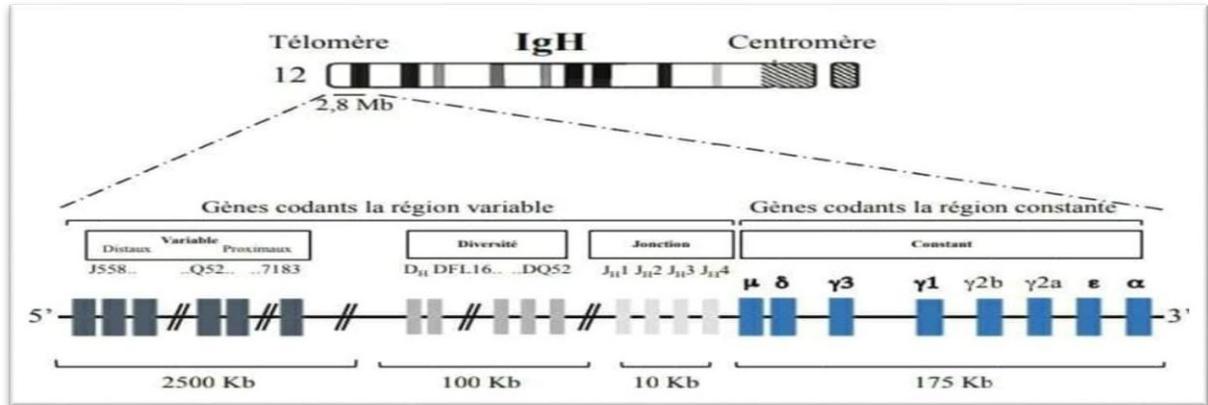


Figure4 : Le gène codant la chaîne lourde des immunoglobulines (Garot,2015).

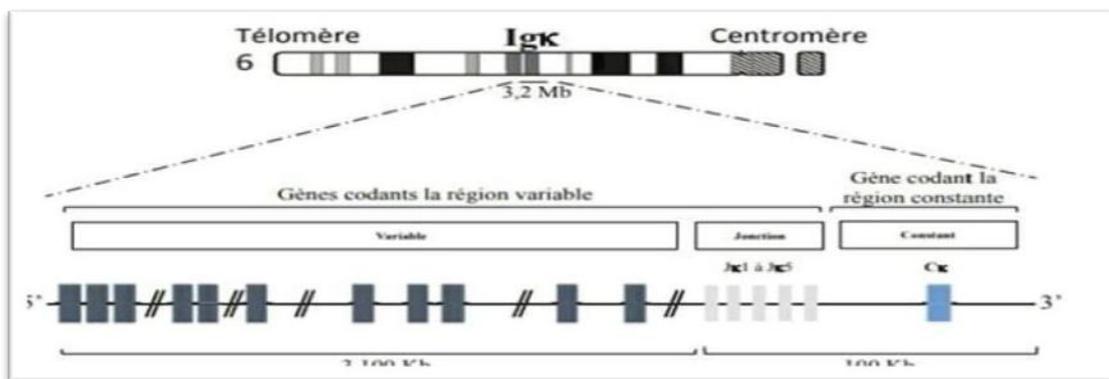


Figure 5: Le gène codant la chaîne légère kappa (Garot,2015).

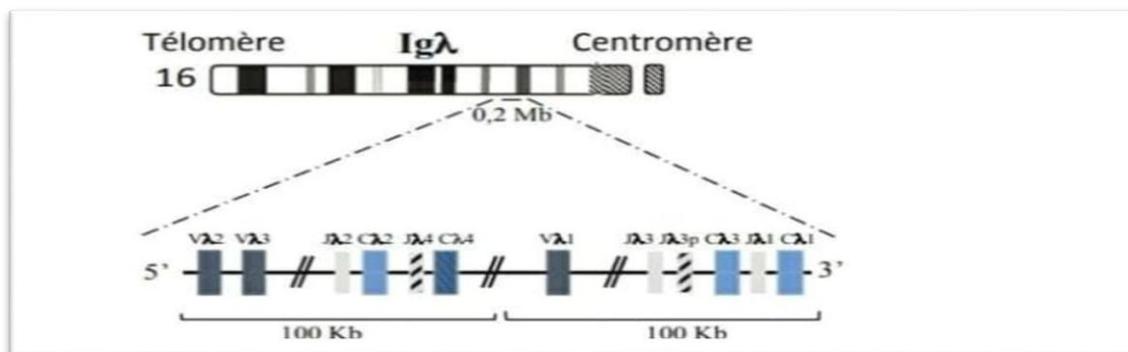


Figure 6 : Le gène codant la chaîne légère lambda (Garot, 2015).

5. La fonction biologique des immunoglobulines

5.1 Les fonctions effectrices portées par le fragment Fab

5.1.1 Les réactions de neutralisation des toxines bactériennes

De nombreuses bactéries exercent leur pouvoir pathogène en sécrétant des protéines appelées toxines. Pour exercer son pouvoir pathogène, la toxine doit interagir avec un récepteur spécifique à la surface de la cellule cible. Les anticorps qui reconnaissent la toxine et empêchent son interaction avec la cellule sont des anticorps neutralisants appelés antitoxines. (Guislaine *et al.*, 2018).

Les anticorps permettent de neutraliser des bactéries, des virus ou encore des toxines et faciliter leur élimination. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau muqueux (Figure7) (Nzepa, 2020).

5.1.2 L'immobilisation des microorganismes bactériens

Les anticorps se fixent aux antigènes des flagelles de bactéries mobiles, limitant ainsi leur dissémination dans les tissus avoisinants. (Heitzmann-Daverton, 2013)

5.1.3 L'inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces cellulaires

De nombreuses bactéries possèdent des protéines d'adhérence appelées « adhésines». Des anticorps dirigés contre ces protéines inhibent l'adhérence bactérienne et préviennent donc l'infection (Guislaine *et al.*, 2018).

5.2 Les fonctions effectrices portées par le fragment Fc

5.2.1 Phagocytose et dégradation des particules opsonisées

Les anticorps assurent la fonction des agents pathogènes opsonisants et sont donc opsonin. Cette fonction est réalisée par IgG. À cette fin macrophages et neutrophiles (D'autres cellules phagocytaires) sont fournis avec des récepteurs qui lient les parties Fc. Cette activation provoque la liaison de la phagocytose et la transduction de signal suivant qui conduit à une activité microbicide et au processus inflammatoire (Figure7) (Abes *et al.*,2009).

5.2.2 Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

Le fragment Fc de l'anticorps se fixe alors à la molécule C1q qui déclenche ensuite la cascade d'activation du complément (Figure7), pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire qui finit par lyser la cellule cible. Il est à noter que C1q est incapable de se lier aux IgG4 et son affinité pour le domaine CH2 du Fc varie selon les sous classes (IgG3>IgG1>>IgG2) (Mazhoura, 2012).

5.2.3 Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

Une cellule infectée par un virus peut exprimer des protéines virales à sa surface et être reconnue par des anticorps spécifiques. Le fragment Fc de ces anticorps peut alors interagir avec les récepteurs FcR présents sur les cellules NK, les monocytes/macrophages, les plaquettes sanguines ou les polymorphonucléaires et activer ces dernières pour détruire la cellule cible. Ainsi, les cellules NK expriment le récepteur de faible affinité $Fc\gamma RIII$ (CD16) qui reconnaît les IgG1 et les IgG3. Le mécanisme de lyse des cellules NK est identique à celui des cellules T CD8+ cytotoxiques et implique le système perforine-granzyme. Ce processus est appelé ADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) (Figure7) (Guislain *et al*,2018).

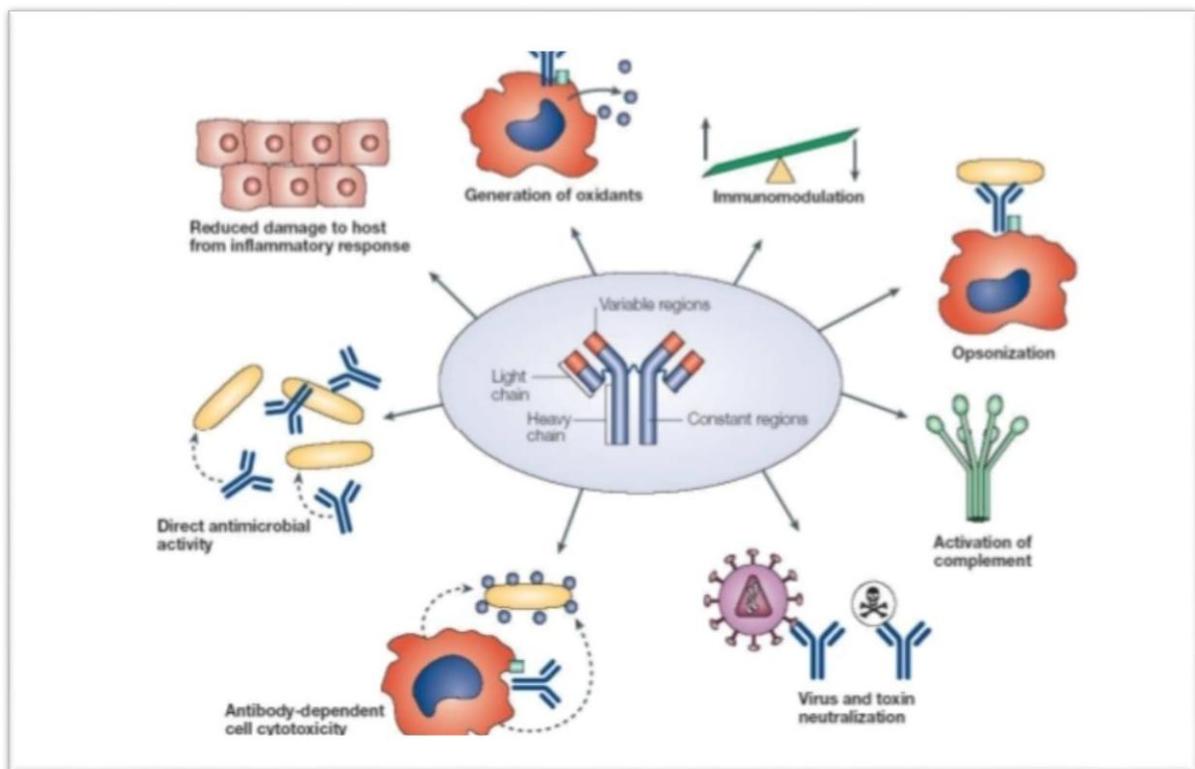


Figure 7 : Différentes fonction effectrices des immunoglobulines
(Casadevall *et al.*, 2004).

Chapitre 02 : **Les anticorps** **polyclonaux et** **monoclonaux**

1. Historique

L'entrée d'un antigène dans un organisme provoque la production par les lymphocytes B (LB) d'anticorps polyclonaux, c'est à dire dirigés contre plusieurs épitopes. La haute spécificité de ces anticorps et leurs propriétés biologiques en font des outils pertinents de diagnostic et de détection. Au début du 20^{ème} siècle Paul Erlich les a également définis comme des « magic bullets » pouvant potentiellement se fixer et avoir un effet sur n'importe quelle cible d'intérêt dans les pathologies humaines. Les anticorps polyclonaux sont produits par immunisation d'animaux comme par exemple les souris, les rats ou les lapins. Le problème de cette polyclonalité est que la composition n'est pas connue exactement et fluctue d'une immunisation à l'autre (**Galmiche, 2020**).

En 1975, César Milstein et Georges Köhler ont publié, dans le journal Nature, un article démontrant qu'il était possible d'obtenir des cellules hybrides (ou hybridomes) produisant des anticorps de spécificité prédéfinie, cellules pouvant se cloner et se cultiver in vitro : les Ac monoclonaux étaient nés ! Ils ont appliqué, aux lymphocytes B, la technique de fusion cellulaire et de sélection des cellules hybrides : la fusion de lymphocytes B normaux provenant d'une souris immunisée contre les globules rouges de mouton avec des cellules de myélome leur a permis d'obtenir des cellules hybrides produisant un Ac monoclonal dirigé contre les globules rouges de mouton. Ces hybridomes se multiplient à l'infini et donnent naissance à des cellules filles identiques entre elles; ces cellules hybrides produisent des Ac fabriqués par les lymphocytes B de souris. Les hybridomes peuvent être aussi congelés et gardés pendant des années en culture in vitro sans modification de l'Ac qu'ils produisent. Signalons que ces deux éminents chercheurs ont reçu le prix Nobel pour cette découverte, en 1984. Ces avancées étaient directement issues des travaux portant sur les premières cellules hybrides obtenues par Georges Barski et ses collaborateurs, en 1960. Ces généticiens avaient croisé des cellules provenant d'espèces différentes pour former des cellules «hybrides» (**Gennigens *et al.*, 2009 ; Lebranchu, 2018**).

Depuis cette publication, les anticorps monoclonaux produits par hybridomes tels que “découverts” par Milstein et Köhler ont trouvé de multiples usages, tant en recherche qu'en diagnostic (tests biologiques de cytométrie en flux, Western Blot, tests immunohistochimiques pour les diagnostics anatomopathologiques) ou en thérapeutique en hématologie, par exemple (la DCI des anticorps monoclonaux utilisés comme médicaments se termine par “mab”, pour “monoclonal antibody”) (**Camparo, 2017**). La manipulation des AcM par génie génétique a commencé au début des années 1980. Cela a

permis l'émergence sur le marché d'anticorps thérapeutiques chimériques, puis humanisés et, enfin, totalement humains (**Bourel et Teillaud, 2006**).

2. Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont un mélange hétérogène d'anticorps produits par des cellules différentes. La sensibilité et la spécificité de ces anticorps sont ainsi très différentes les unes des autres (**Figure 8**) (**François, 2015**). Ils sont donc hétérogènes et possèdent une spécificité étendue. Ils présentent beaucoup de réactions croisées indésirables (**Habti, 2007**).

Les antisérums sont généralement produits par injection à un animal de l'immunogène (antigène) cible, souvent combiné à un adjuvant qui accroît la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire peut par la suite être amplifiée par des injections de rappel d'antigène avec ou sans adjuvant. On prélève des échantillons de sang de l'animal pour évaluer le niveau de production d'anticorps; lorsque le titre est suffisamment élevé, on prépare un antisérum en effectuant une prise de sang suivie de l'isolement du sérum puis, si nécessaire, de la purification des anticorps à partir du sérum (**Clark et al., 2002**).

3. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont par définition des anticorps tous identiques produits par la mise en culture d'un hybridome résultant de la fusion d'un lymphocyte, cellule sécrétrice d'anticorps et d'une cellule de myélome immortelle. Les anticorps issus d'un même hybridome seront donc tous capables de reconnaître le même antigène (**Figure 8**) (**Stoessel, 2012**).

C'est en 1975 que Köhler et Milstein ont décrit pour la première fois une méthode permettant de produire de tels anticorps. En effet ils ont montré que l'hybride issu de la fusion de 2 cellules productrices d'anticorps était capable de sécréter les anticorps initialement produits par les 2 types cellulaires parentaux. Ils ont ainsi révolutionné l'utilisation des anticorps monoclonaux en tant qu'outils immunologiques. Très vite de nombreuses applications ont vu le jour pour ce type d'anticorps (**Stoessel, 2012**).

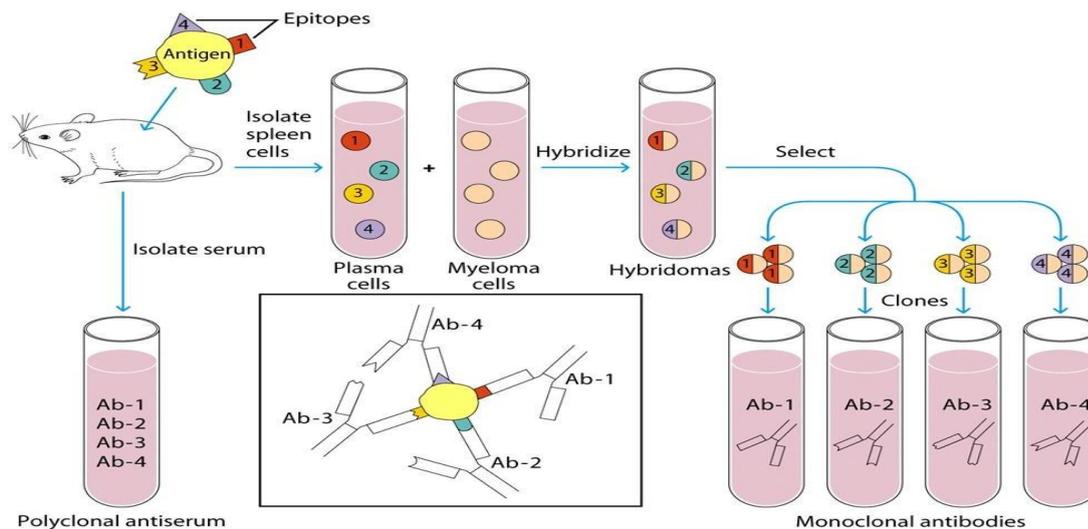


Figure 8 : Production des anticorps monoclonaux et polyclonaux (Bourgeois, 2007)

3.1 Les différentes générations d'anticorps monoclonaux et leurs productions

3.1.1 Les anticorps murins

Les AcM murins sont les premiers à avoir été produits grâce à la technique simple des hybridomes mis au point par Milstein et Kohler. Cette technique consiste à immuniser une souris avec un antigène donné afin qu'elle produise des anticorps contre cet antigène. Une splénectomie est ensuite réalisée afin d'isoler les lymphocytes B de la souris. Ces lymphocytes sont alors fusionnés avec des cellules immortelles de myélome pour obtenir des hybridomes. Les hybridomes sont alors des cellules immortelles capables de produire des anticorps. Un criblage de ces hybridomes est ensuite réalisé afin d'isoler l'hybridome qui produit les AcM spécifiques de l'antigène pour lequel la souris a été immunisée (Allard, 2020). Cependant, ces anticorps provoquent chez le patient le développement d'une réponse immunitaire humaine à l'encontre de la partie constante de ces immunoglobulines murines (production d'anticorps humains anti-anticorps de souris : Human Anti-Mouse Antibodies, HAMA). Cette réponse immunitaire peut causer des réactions toxiques ainsi que l'élimination rapide de l'anticorps, provoquant alors une diminution de la demi-vie de ces anticorps murins dans la circulation sanguine et donc une diminution de l'activité biologique. De plus, les AcM murins interagissent moins efficacement avec les cellules effectrices humaines jouant un rôle dans la destruction des tumeurs (Heitzman, 2013).

Le muromomab (Orthoclone OKT3™) est le premier à avoir été approuvé par la FDA en 1986. C'est un anti-CD3, une protéine membranaire située à la surface des LT, qui est utilisé pour éviter les rejets de greffes du rein (Galmiche, 2020).

- Technique permettant la production des AcM murin

La mise au point de la technique d'obtention des anticorps monoclonaux (AcM) par Georges Köhler et César Milstein, publiée en 1975 dans le journal Nature (**Brouel et Tailed , 2006**). Un hybridome est une cellule créée artificiellement. Il résulte de la fusion d'un lymphocyte, qui apporte le caractère "biosynthèse d'anticorps" et d'un myélome, qui apporte le caractère " d'immortalisation". Le meilleur taux de réussite pour l'obtention des hybridomes est obtenu quand les lymphocytes et les myélomes proviennent de la même espèce animale (en général des rongeurs comme les rats ou, souris) (**Perani,2018**).

- Les étapes d'hybridations

- *L'immunisation*

Le principe de la production repose sur l'injection d'un antigène d'intérêt chez un rongeur qui va développer une réaction immunitaire contre cet antigène. Il y aura production de lymphocytes B sécrétant des immunoglobulines spécifiques dirigées contre l'antigène injecté. Ces lymphocytes B sont récupérés dans la rate après splénectomie de l'animal (**Figure 9**) (**Bourgois, 2007**).

- La fusion des deux types cellulaires

Les cellules lymphoïdes de la rate ou des ganglions lymphatiques de l'animal sont isolées. Elles sont ensuite fusionnées, en présence de polyéthylène glycol, avec des cellules myélomateuses préalablement cultivées et sélectionnées in vitro pour leur déficience en hypoxanthine-guanine Phosphoribo -syltransférase (HGPRT-) ou, plus rarement, en thymidine kinase (TK) (**Mistretta et al.,2009**).

- Formation des hybridomes

Les cellules ainsi formées, appelées hybridomes, exprimeront les caractères des deux lignées cellulaires parentales. Cependant, les cellules ne fusionnent pas toutes et le procédé conduit à un mélange complexe comprenant des cellules de myélome et des plasmocytes non fusionnés ainsi que des cellules fusionnées. Parmi les cellules fusionnées, trois combinaisons coexistent : la fusion de deux plasmocytes, de deux cellules de myélome et la fusion désirée plasmocyte-myélome (**Figure 9**) (**Bourgois, 2007**).

- La sélection des hybridomes

Les mélange de toutes ces cellules (hybrides et cellules parentales) est placé sur un milieu de culture sélectif appelé milieu HAT (Hypoxanthine, Aminoptérine et Thymidine) (**Mistretta et al.,2009**).Les cellules eucaryotes disposent de deux voies pour synthetiser les nucléotides : la voie de novo et la voie de récupération. La voie de novo est bloquée par

l'aminoptérine qui inhibe la voie du tétrahydrofolate nécessaire à la synthèse nucléosidique (**Bourgois, 2007**) (**Figure 9**).

Lorsque la voie de novo est bloquée, les cellules utilisent la voie de récupération, qui contourne le blocage par l'aminoptérine en incorporant directement les purines et les pyrimidines dans les nucléotides nécessaires à la synthèse du DNA et du RNA. Les enzymes qui catalysent la voie de récupération incluent HGPRT et TK. Une mutation de l'un ou l'autre de ces deux enzymes bloque la capacité de la cellule à utiliser la voie de récupération et entraîne sa mort dans le milieu HAT (**Mistretta et al., 2009**).

➤ Isolement et Test des hybridomes

Parmi les cellules fusionnées, seules quelques-unes secrètent des anticorps, ces hybridomes doivent être isolés et multipliés par clonage. Après avoir testé chaque clone pour déterminer les anticorps produits, les cultures positives seront choisies et sélectionnées par clonage supplémentaire. Le résultat aboutit à un hybridome qui forme des anticorps monoclonaux (**Elalaoui, 2005**) (**Figure 9**).

➤ La synthèse des anticorps monoclonaux

La production de ces anticorps monoclonaux s'effectue finalement in vitro en utilisant un bioréacteur ou in vivo chez une souris (**Elalaoui, 2006**). L'Ac peut être ensuite purifié par chromatographie du liquide d'ascite (**Figure 9**). Pour répondre à la demande croissante d'Ac monoclonaux, des techniques de croissance in vitro des cellules d'hybridomes à de très hautes densités ont été développées (**Goldsby et al., 2003**).

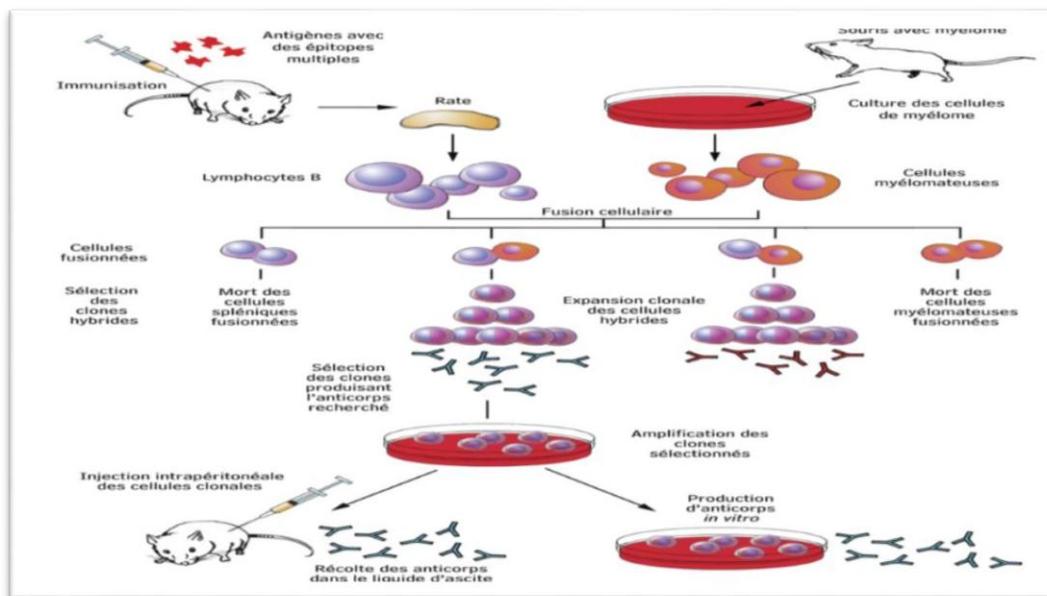


Figure 9 : Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes.

(**Toucas, 2018**).

3.1.2 Les anticorps monoclonaux recombinants

L'utilisation d'anticorps monoclonaux en thérapie humaine nécessite la réduction de l'immunogénicité des anticorps. La technique d'humanisation a donc été développée dans le but d'obtenir des anticorps capables de reconnaître un antigène donné chez l'homme, sans provoquer de réactions immunogènes dues à la présence de structures murines (**Allard, 2012**). Mais grâce au progrès de la technologie et du génie génétique, les AcM recombinant ont vu le jour. D'abord en 1984 avec les AcM chimériques, constitués des domaines constants humains associées aux domaines variables murins, puis en 1989 les AcM humanisés où seule la partie reconnaissant l'antigène (c'est à dire le CDR) est murine. Et enfin en 1994 les AcM entièrement humains (**Figure 10**) (**Toucas, 2018**).

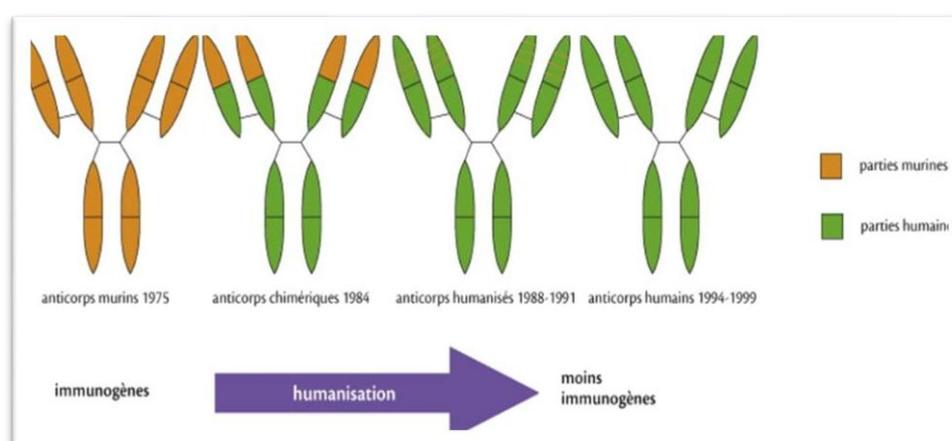


Figure 10 : Evolution des types d'anticorps monoclonaux
(Gassies, 2022).

3.1.2.1 Les anticorps recombinants chimériques

Les premières tentatives d'humanisation d'anticorps murin ont d'abord conduit à la construction d'anticorps chimériques, dans lesquels les régions constantes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines murines sont remplacées par des régions constantes humaines (**Schindele, 2009**).

Les anticorps chimériques : ils sont formés par l'association des domaines variables d'un anticorps monoclonal murin et des domaines constants d'un anticorps humains. Ces anticorps chimériques sont à 70% humains ce qui les rend considérablement moins immunogènes chez l'homme et leur permet d'interagir avec les cellules effectrices et d'induire la cascade du complément via leur région Fc humaine (**Stoessel, 2017**).

La construction d'anticorps chimériques, qui consiste à isoler l'ADN codant pour le domaine VH et le domaine VL d'un AcM murin et à le lier à l'ADN codant les domaines

constants H et L d'une immunoglobuline humaine Cela permet de produire un anticorps hybride dont la partie constante est humaine (**Figure 11**). De tels anticorps sont humains à 75% et moins immunogènes que les anticorps de souris, car les épitopes immunodominants inter-espèces sont principalement localisés dans les domaines CH2 et CH3. Dans la plupart des cas, la spécificité et l'affinité des anticorps chimériques restent identiques à celles des anticorps murins parentaux. De légères modifications de la spécificité fine ont cependant été parfois observées, suggérant une influence des régions constantes sur la topologie des domaines variables (**Bourel et Teillaud, 2006**).

Il existe à l'heure actuelle sept anticorps chimériques sur le marché. Cependant, bien que les anticorps chimériques soient moins immunogènes que les anticorps totalement murins, ils peuvent tout de même induire des réactions immunitaires à leur injection chez l'homme. Ces réactions immunitaires de type HACA (Human AntiChimeric Antibodies) doivent être diminuées. C'est pour cela que d'autres technologies ont été développées (**Mazhoura,2012**).

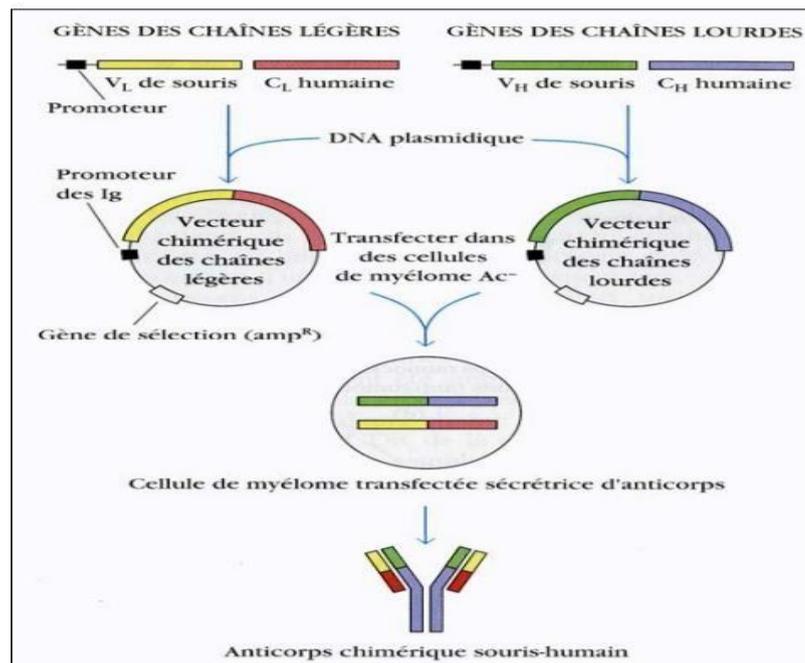


Figure 11 : Production d'anticorps chimériques souris –humain par génie génétique.

(**Bourgeois, 2007**).

3.1.2.2 Les anticorps recombinants humanisés

Les anticorps humanisés sont technologiquement plus difficile à obtenir que les anticorps chimériques. Le principe général de l'humanisation, tel que proposé par Greg Winter à la fin des années 1980 consiste à greffer les régions hypervariables (Complementary

Determining Regions, CDR) d'un anticorps d'intérêt, souvent murin, sur les régions charpentes (Framework Region, FR) d'un anticorps humain (**Figure 12**) (**Avril, 2013**).

Dans les anticorps humanisés, toutes les séquences d'acides aminés provenant de la souris sont remplacées par des séquences humaines, à l'exception des Complementary Determining Regions (CDR) responsables de la formation de site de fixation à l'antigène (**Ochsenbein, 2008**).

Les régions hypervariables CDR contiennent la majorité des acides aminés constituant le site de liaison de l'antigène. En greffant les CDR provenant d'un anticorps murin dans des régions variables humaines, on attend que les CDR murins puissent remplacer les CDR humains sans affecter la structure du site de liaison de l'antigène formé par les CDR murins (**Schindele, 2009**). On espérait obtenir ainsi une réduction significative de l'immunogénicité encore associée aux anticorps chimères. En pratique, on s'est cependant trouvé confronté à l'induction de réactions à anticorps humains antihumains (HAHA), dont l'incidence était néanmoins relativement faible par rapport à celle constatée avec les anticorps chimères (**Ochsenbein, 2008**).

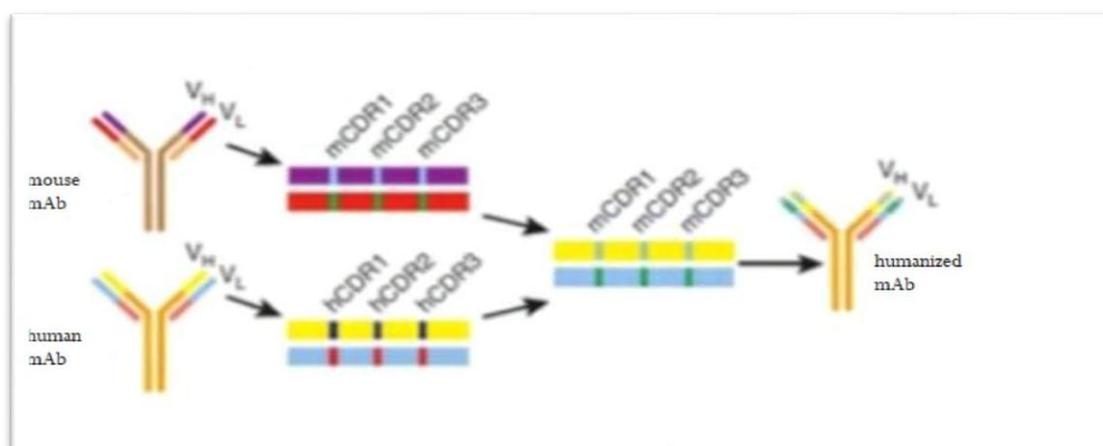


Figure 12 : L'obtention d'anticorps monoclonaux humanisé
(Allard, 2012).

3.1.2.3 Les anticorps recombinants entièrement humains

Des sauts technologiques réalisés récemment permettent d'obtenir des anticorps recombinants entièrement humains (**Avril, 2013**). Aujourd'hui, une grande partie des anticorps entrant en phase clinique sont complètement humains et 9 anticorps thérapeutiques humains sont actuellement sur le marché (7 nouvelles approbations depuis 2009). Ces anticorps sont en théorie « transparents » pour le système immunitaire des patients et évitent les réactions

d'hypersensibilité observées avec les anticorps contenant encore des fragments murins. Plusieurs méthodologies ont été mises au point pour générer de tels anticorps, totalement humains (Allard, 2012).

- **L'utilisation des lymphocytes B humains**

La production d'anticorps monoclonaux totalement humains est basée sur l'obtention et la purification de lymphocytes B humains. Ces lymphocytes B humains proviennent de donneurs humains. Deux types de donneurs humains sont utilisés :

Des donneurs ayant déjà été en contact avec l'antigène, appelés les donneurs immunisés/infectés ou encore vaccinés

Des donneurs n'ayant jamais été en contact avec l'antigène, appelés des donneurs naïfs (Mazhoura, 2012).

Dès 1970, des essais ont porté sur les possibilités de fusionner des LB humains avec un partenaire cellulaire de type myélome. De plus, peu de myélomes humains sont disponibles et adaptés à la fusion avec des LB humains. Par conséquent, d'autres approches d'immortalisation ont été testées. En particulier, l'utilisation du virus d'Epstein-Barr (EBV) s'est révélée relativement efficace et a permis de générer des anticorps monoclonaux contre divers antigènes, notamment contre des virus (Allard, 2012)., l'addition de séquences oligonucléotidiques immuno-stimulatrices CpG Chromatographie en Phase Gazeuse) pendant l'immortalisation a permis d'augmenter l'efficacité d'immortalisation et la stabilité des clones (Figure 13) (Mazhoura,2012).

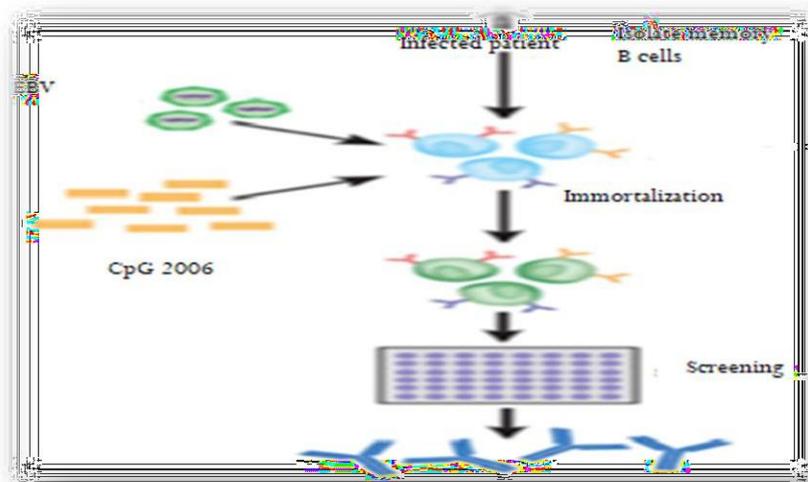


Figure 13 : l'immortalisation de lymphocytes B mémoires
(Allard, 2012).

- **La phage display**

Cette technique se caractérise par la présentation, par un bactériophage, de peptides à sa surface, comme des fragments d'anticorps dans notre cas. Pour cela, il faut cloner le gène de cette protéine dans le génome du phage, en fusion avec un gène d'une protéine de la capsid. Cette protéine de fusion est alors exprimée à la surface du phage. Les phages pourront ensuite être exposés à une cible, ici un antigène, dans le but de sélectionner et d'isoler une population monoclonale de phages se liant à cette cible (**Allard, 2020**).

Les banques combinatoires sont construites en associant aléatoirement les gènes des parties variables VH et VL des immunoglobulines humaines provenant de cellules B issues de donneurs naïfs ou immunisés. Les fragments d'anticorps correspondant aux régions variables sont ensuite exprimés à la surface de microorganismes comme le phage filamentueux M13 ou la levure *Saccharomyces cerevisiae*). Les fragments d'anticorps exprimés sont testés *in vitro* contre un antigène d'intérêt et les fragments sélectionnés sont séquencés puis clonés afin de reconstituer une IgG totalement humaine (**Figure 14**). L'adalimumab (dirigé contre le TNF α , nom commercial Humira®) est le premier anticorps humain obtenu grâce à cette technologie et a été mis sur le marché en 2002 dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (**Freund, 2015**).

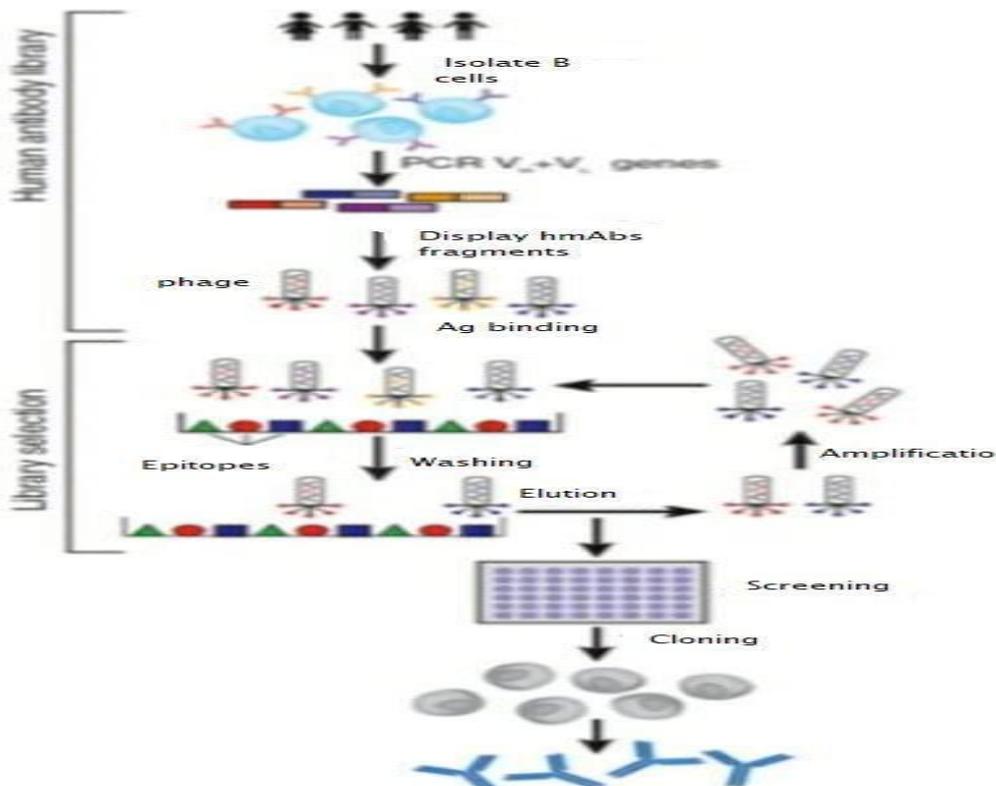


Figure 14: L'obtention des AcM par la technique du phage display (Allard, 2012).

- **Les anticorps humains à partir de souris transgéniques « xenomouse »**

La « XenoMouse » est une souris transgénique qui exprime la grande majorité des gènes codant les immunoglobulines (Ig) humaines. Chez ces souris, la machinerie servante à la production d'Ig de souris est inactivée et « humanisée » avec la presque totalité des locus correspondant aux gènes codant les Ig humaines afin de permettre chez la souris la production d'une large diversité d'anticorps humains de forte affinité (**Bellet *et al.*, 2008**).

L'obtention de ces souris nécessite trois grandes étapes : La première consiste à inactiver les gènes codants pour les chaînes légères et lourdes de l'anticorps considéré. Cette manipulation a été réalisée dans des cellules souches embryonnaires (cellules ES pour embryonic stem). La lignée qui en résulte, homozygote pour la délétion, est incapable de produire l'anticorps murin. La seconde étape consiste à transférer chez la souris les locus correspondant aux gènes des anticorps humains. Le clonage de ces locus a été facilité par l'utilisation des chromosomes artificiels de levure (Yeast artificial chromosome, YAC) Les YAC sont alors introduits dans des cellules ES. Au final, le croisement des souris issues de cette fusion et exprimant les chaînes lourdes et légères des anticorps humains en présence d'anticorps murins avec les inactivées va donner naissance à des souris pouvant à la fois produire l'anticorps humain mais incapables de produire l'anticorps d'origine murine (**Schindele, 2009**).

L'immunisation de ces « xenomouse » avec de multiples antigènes, suivie de la production d'hybridomes, a montré que ces souris étaient capables de recombinaison des gènes d'Ig avec une maturation de l'affinité des anticorps, permettant ainsi d'obtenir la production d'anticorps monoclonaux humains de forte affinité pour l'antigène (**Figure 15**) (**Bellet *et al.*, 2008**).

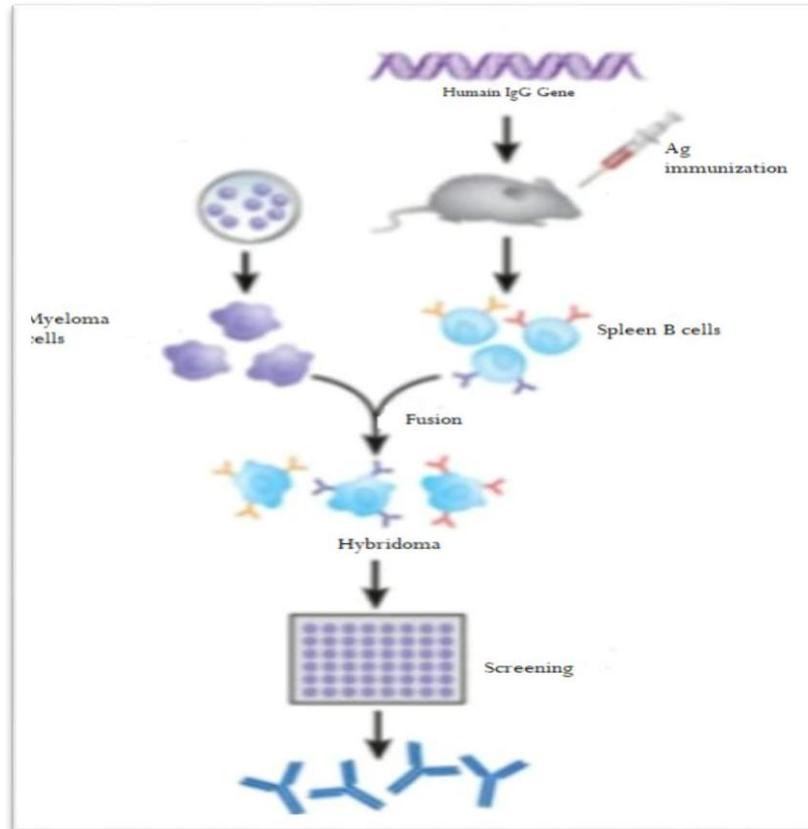


Figure 15 : L'obtention des AcM par la souris transgénique (Allard, 2012).

4. Nomenclature des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, tout comme les autres molécules thérapeutiques, ont une DCI (Dénomination Commune Internationale) permettant leur identification. Le suffixe utilisé est « mab » pour « monoclonal anti body ». A ce préfixe viennent s'ajouter 2 syllabes. La 1^{ère} syllabe précise la source de l'anticorps. En effet, les anticorps murins sont reconnus par le suffixe « o-mab », les AcM chimériques par le suffixe « xu-mab », les AcM humanisés par « zu-mab » et enfin les AcM humains par le suffixe « u-mab ». La 2^{ème} syllabe indique la cible visée tableau2. (Nouar,2015).

Le tableau ci-dessous explique de manière synthétique les différentes syllabes utilisées dans les DCI des AcM.

Tableau 2 : Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. (Duchateau, 2016).

Préfixe	Cible	Source	Suffixe
Variable	-o(s) os	-u- Homme	-mab
	-vi(r) virus		
	-ba(c) bactérie	-o- Souris	
	-li(m) immunitaire		
	-le(s) infection	-a- Rat	
	-ci(r) cardio-vasculaire		
	-mu(l) musculo-squelettique	-e- Hamster	
	-ki(n) interleukine		
	-co(l) tumeur colique	-i- Primate	
	-me(l) mélanome		
	-ma(r) tumeur mammaire	-xi- chimérique	
	-go(t) tumeur testiculaire		
	-pr(o) tumeur prostatique	-zu- humanisé	
	-tu(m) tumeur divers		
-neu(r) tumeur nerveux	-axo- hybride		
-tox(a) toxine comme cible	Rat/Murin		

5. Les anticorps monoclonaux optimisés

L'optimisation des Ac passe par une ingénierie manipulant la région Fab (fixation de l'Ac à sa cible) et/ou la région Fc (propriétés effectrices de l'Ac) (Abés et al., 2009).

5.1 Optimiser les propriétés du fragment variable (Fab)

L'introduction de mutations dirigées ou aléatoires dans les domaines variables permet de moduler l'interaction Ag-Ac afin d'augmenter l'affinité de l'Ac ou de modifier sa spécificité fine. Le choix de ces mutations repose sur la connaissance détaillée des interactions Ag-Ac dans lesquelles les CDR jouent un rôle central. C'est ainsi que la mutagenèse de fragments Fab ou simple chaîne Fv (fragment variable) (single chain Fv, scFv) isolés à partir de banques de phages a permis d'accroître leur affinité d'un facteur 100 à 1 000 (Abés et al., 2009).

5.2 Optimiser les propriétés du fragment constant (Fc)

La portion Fc des AcMo peut par ailleurs être modifiée pour supprimer leur affinité pour les récepteurs Fc γ R et donc leur capacité d'ADCC et de CDC ou, au contraire, pour augmenter leur affinité et donc leurs effets cytolytiques. Ces modifications portent sur la séquence d'acides aminés ou sur la glycosylation de la portion Fc. (**Paintaud *et al.*,2012**).

5.2.1 Importance de L'isotype

Les fragments Fc des quatre isotypes des IgGs présentent des caractéristiques différentes vis-à-vis des fonctions effectrices. En effet, les IgG1 et IgG3 sont capables de se lier aux trois types de récepteurs (Fc RI, RIIa/c, et RIII), tandis que les IgG4 se fixent uniquement aux récepteurs Fc RI et IIb et les IgG2 aux Fc RIIa. L'isotype de l'immunoglobuline conditionne donc le type de réponse cytotoxique et leur choix est de première importance pour élaborer un anticorps thérapeutique. La plupart des anticorps utilisés en thérapie sont des IgG1 car ils activent le plus efficacement les fonctions effectrices ADCC et CDC (**Mazhoura,2012**).

5.2.2 Importance de la glycosylation

L'ingénierie du profil de glycosylation de la région Fc des IgG1 humaines (l'isotype utilisé dans la très grande majorité des AcM) est une autre stratégie utilisée pour optimiser les fonctions effectrices des AcM. En effet, non seulement la glycosylation per se joue un rôle dans la structure globale de la région Fc des IgG et est nécessaire à la liaison aux RFc γ , mais la composition précise de l'oligosaccharide fixée à l'asparagine 297 a un impact sur les interactions IgG/RFc γ (**Bourel et Teillaud ,2006**).

D'une part, la présence de résidus N -acétyl-glucosamine (GlcNA) intermédiaires permet aux IgG1 humaines de se lier plus fortement aux RFc γ III (présents notamment sur les cellules NK) et d'induire une ADCC accrue. D'autre part, ou un faible taux de sucre permet également une fixation accrue aux RFc γ III et une meilleure ADCC. Un faible taux de fucose a également un impact sur l'engagement du RFc γ IIB (récepteur exclu), qui est amélioré. (**Bourel et Teillaud ,2006**).

5.2.3 Amélioration de la demi-vie

Améliorer la demi-vie d'un anticorps dans l'organisme permet de diminuer les doses injectées aux patients et d'espacer ces doses dans le temps. De plus, une demi-vie trop faible est synonyme d'une élimination trop rapide donc d'une faible efficacité thérapeutique. Les IgG humaines possèdent une très bonne demi-vie (3 semaines), à l'exception des IgG3 (environ une semaine) qui se lient moins bien au FcRn (néonatale) et sont donc moins recyclées. En revanche, les anticorps murins ont une demi-vie plus courte car ils se fixent

moins bien sur le FcRn humain. Ceci n'est pas décelé lorsqu'on les teste chez la souris car dans ce cas c'est le FcRn murin qui intervient, et il lie bien toutes les IgG (**Galmiche, 2020**)

La modulation de la demi-vie de l'anticorps peut s'effectuer par des substitutions d'acides aminés dans la partie Fc qui modifient son affinité pour le récepteur FcRn (augmentation de la demi-vie de l'anticorps d'un facteur deux (**Hinton et al., 2004**), mais également par une optimisation des glycosylations qui améliore l'affinité au récepteur FcRn (**Jefferis, 2007**).

6. Des nouveaux formats pour les anticorps thérapeutiques

L'émergence de l'ingénierie moléculaire a permis d'obtenir différents formats d'anticorps qui peuvent être produits plus facilement que les anticorps complets grâce à leur taille plus réduite et une structure moins complexe. Comme évoqué dans la section précédente, les fragments d'anticorps peuvent être sélectionnés *in vitro* à partir de banques combinatoires au contraire d'une IgG complète dont le clonage et la masse moléculaire empêchent sa présentation à la surface d'un phage filamenteux ou d'une levure. Il existe de nombreux formats d'anticorps et tous possèdent la région capable de lier spécifiquement l'antigène et une délétion partielle ou totale de la région Fc (**Freund, 2014**).

Les fragments d'anticorps recombinants possèdent de nombreux avantages par rapport aux Ig complètes : En effet, ils conservent, vis-à-vis des antigènes, la spécificité de liaison des AcM correspondants (**Heitzmann-Daverton, 2013**).

6.1 Anticorps monovalents

À l'aide des méthodes de génie génétique, des molécules de plus en plus petites fondées sur la molécule anticorps ont été générées. Tout d'abord, il a été montré que l'on pouvait ne conserver que la moitié d'un Fab et produire uniquement un fragment constitué des deux domaines N-terminaux des chaînes lourdes et légères, c'est-à-dire la partie dite Fv (fragment variable) des anticorps (**Figure 16**).

Pour augmenter la stabilité de cette construction il a ultérieurement été proposé de la produire sous la forme dite scFv (fragments variables simple chaîne). Il est constitué uniquement des domaines variables des chaînes lourdes et légères (L) VH et VL des anticorps, reliés entre eux par un lien peptidique flexible généralement quinze acides aminés (**Figure 16**) (**Kitten et Martineau, 2019 ; Moutel et Perez, 2009**). Finalement, il a été montré que certains Fv pouvaient même être encore divisés en deux et produire des domaines de très petite taille fondés sur l'unique domaine variable de la chaîne lourde mais présentant encore une forte capacité de liaison à l'antigène: ces mini-anticorps ont été appelés sdAb pour

single-domain antibody (**Figure 16**) et représentent le plus petit domaine des anticorps de mammifère présentant une activité de liaison (**Kitten et Martineau,2019**).

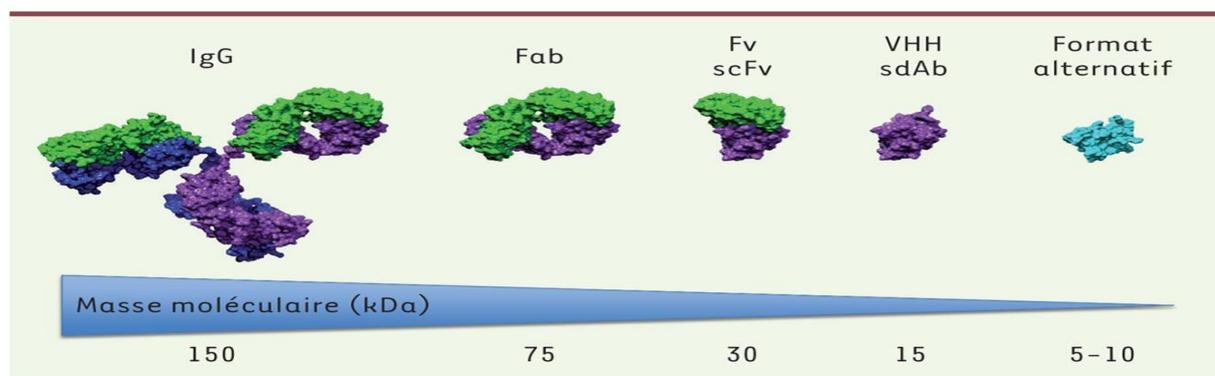


Figure 16 : De l'anticorps aux nouvelles charpentes, un large choix de molécules et de tailles (Kitten et Martineau, 2019).

6.2 Anticorps bivalentes

L'ingénierie des anticorps se développant, des anticorps avec deux Fab différents ont pu voir le jour : ce sont les anticorps bispécifiques, virent rapidement le jour. Leur production est plus complexe, puisque ces anticorps « réassemblés » n'existent pas à l'état naturel (**Broutin et Watier, 2016**).

Les anticorps dits bispécifiques sont capables de reconnaître deux antigènes différents. Leurs effets sont indépendants de la région Fc, si bien que ces molécules n'activent que très peu le système du complément et qu'ainsi une partie des effets indésirables associés à ce mécanisme peut être supprimée. Les anticorps bispécifiques ne nécessitent dès lors pas la totalité des structures de la molécule d'Ig et peuvent être réduits à des fragments de Fv. Les combinaisons de deux ou trois chaînes individuelles de Fvs résultent en des anticorps bispécifiques de masse moléculaire minimale qui pénètrent dans les tissus de manière optimale. Malheureusement, leur demi-vie in vivo est courte si on la compare à celle des molécules à structure IgG complète (**Ochsenbein, 2008**).

6.3 Anticorps couplé

Le principe de cette approche consiste en l'utilisation des Ac monoclonaux comme des vecteurs permettant une délivrance ciblée d'autres molécules exerçant un effet thérapeutique directement sur leurs sites d'action. S'inspirant du concept de «magic bullet» mis à l'honneur par Paul Ehrlich, ainsi que rappelé dans notre éditorial, les Ac «armés» représentent des missiles téléguidés sur une cible bien spécifique. Il s'agit de conjuguer les Ac monoclonaux

avec un isotope radioactif, une toxine, une enzyme ou un médicament. L'application la plus avancée concerne l'hémo-oncologie dans laquelle les Ac, en délivrant de façon ciblée une molécule cytotoxique, sont capables de contribuer à détruire sélectivement les cellules tumorales (**Scheen, 2009**).

Chapitre 03 :
Les anticorps monoclonaux
thérapeutiques : cible et
mode d'action

1. Cible et mode d'action des anticorps monoclonaux

Les antigènes cibles sont nombreux, et l'on peut regrouper les AcM en fonction de ceux-ci selon leur nature, ligands circulants (cytokines, protéines, Ig, médicaments, etc.), ou récepteurs ou protéines membranaires. Le mécanisme d'action des AcM est double: un mécanisme dépendant de la région Fab et un mécanisme dépendant de la région Fc (**Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2020**).

1.1 Les cibles des anticorps monoclonaux

1.1.1 Les anticorps liant un antigène soluble

La fixation d'un anticorps neutralisant a pour effet de bloquer l'activité biologique de l'antigène sur sa cible (**Figure 17**). Ainsi l'inhibition de la liaison de l'antigène (toxines, cytokines, chimiokines, ...) sur son récepteur spécifique va bloquer la voie de signalisation normalement induite. Ces anticorps neutralisants représentent un peu moins d'un tiers des anticorps sur le marché. Les molécules ciblées sont principalement des cytokines comme les TNF (Tumor Necrosis Factor) ou des interleukines (IL-12/IL-23, IL-1, IL-6). On retrouve également un composant du complément (C5) et des facteurs de croissance (VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), et EGFR (Epidermal Growth Factor)). Les anticorps monoclonaux ciblant les toxines ne sont pas encore présents sur le marché mais en cours de développement (**Mazhoura, 2012**).

1.1.2 Les anticorps liant un antigène membranaire

Les antigènes liant un antigène membranaire représentent la plupart des anticorps monoclonaux ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou en développement. Dans ce cas, l'anticorps se lie à l'antigène présent à la surface de la cellule cible (**Figure 17**), et peut déclencher un large type d'effets. Les effets directs peuvent conduire à la mort cellulaire (apoptose), l'activation ou l'inhibition de voies de signalisation telles que l'activation de la production de cytokines, la différenciation, la migration cellulaire ou le blocage de récepteurs membranaires. D'autres effets, cette fois-ci indirects, peuvent induire une cytotoxicité, passant par l'activation des fonctions effectrices de l'anticorps qui recrute alors des effecteurs cellulaires (ADCC) ou moléculaires (CDC) (**Abès et al., 2009**). Les cibles membranaires des anticorps peuvent être des récepteurs de facteurs de croissance (EGF-R, HER-2) ou de cytokines (CD25), des molécules d'adhérence impliquées dans les interactions cellulaires (Ep-CAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule), ou des protéines transmembranaires (CD20, CD33, CAMPATH-1/CD52). Les nouvelles cibles en cours

d'évaluation sont essentiellement des récepteurs ou des molécules impliquées dans le contrôle de l'activation cellulaire (Abes *et al.*, 2009).

1.2 Mode d'action des anticorps monoclonaux

1.2.1 Anticorps neutralisants

Un anticorps peut être neutralisant si son affinité pour l'antigène est suffisamment forte, et si l'épitope reconnu constitue un site critique dans la fonction de l'antigène ciblé (**Figure 17**). Les anticorps thérapeutiques neutralisants peuvent alors être dirigés contre des antigènes exogènes (venins, médicaments, toxines bactériennes, virus) ou contre des autoantigènes solubles (facteurs de croissance, cytokines). Ils empêchent alors l'interaction entre ces antigènes et leur cible cellulaire (**Broutin et Watier, 2016**).

1.2.2 Anticorps antagonistes

Les anticorps monoclonaux peuvent aussi cibler spécifiquement un récepteur membranaire, et bloquer la liaison de son ou de ses ligands (**Figure 17**). Ces anticorps thérapeutiques antagonistes sont de trois types : anti-récepteurs de cytokines ou de facteurs de croissance, anti-molécules d'adhérence cellulaire et anti-molécules de co-stimulation lymphocytaire. (**Broutin et Watier, 2016**).

1.2.3 Anticorps cytolytiques

La liaison de l'AcM à son antigène, via sa région Fab, est nécessaire, mais non suffisante pour induire une action thérapeutique. Une action cytotoxique est en effet obtenue via sa région Fc, dont le rôle est d'activer la voie classique du complément (liaison au C1q), conduisant à une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et de recruter et d'activer des cellules du système immunitaire, les cellules NK (natural killer), les monocytes et les neutrophiles, qui expriment des récepteurs pour la région Fc des IgG, les RFc γ , activateurs, induisant ainsi une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (**Figure 17**). Un AcM peut en fait avoir une action thérapeutique au travers de plusieurs voies d'action pharmacologique (**Bejan-Angoulvant et Alexandre ,2020**).

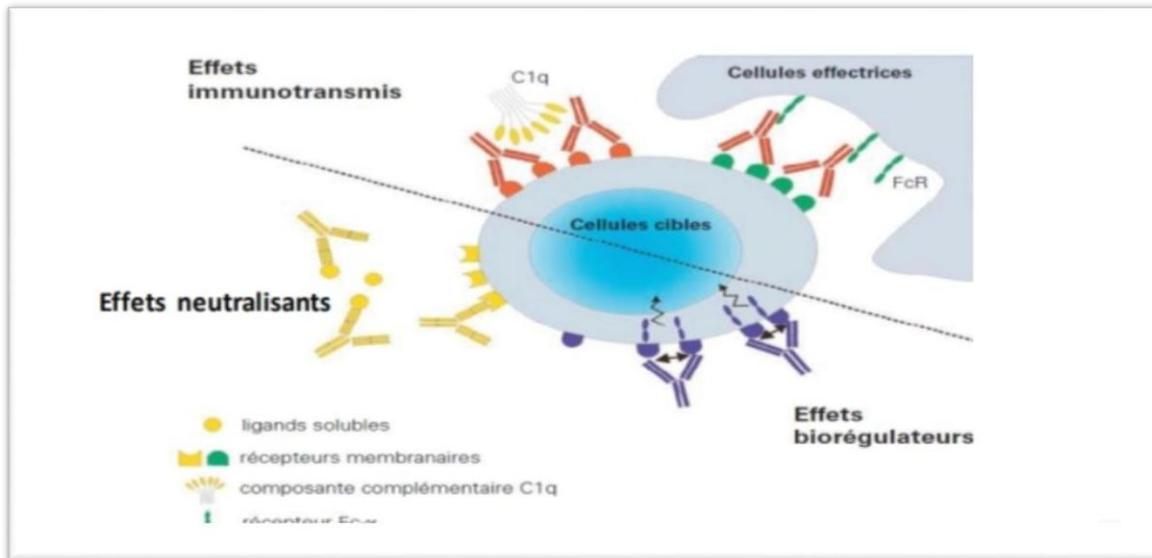


Figure 17 : Cible et mode d'action des anticorps monoclonaux (Ochsenbein , 2008).

2. Domaines d'utilisations des anticorps monoclonaux

2.1 Utilisation des AcM en diagnostique

Les anticorps monoclonaux sont utilisés également dans de nombreux tests diagnostiques et sont toujours des outils précieux pour la recherche fondamentale et appliquée (Diallo *et al.*,2019).

Au laboratoire, les Ac monoclonaux sont utilisés comme réactifs pour le dosage spécifique de molécules (protéines, hormones peptidiques, anticorps, auto-anticorps, antigènes viraux et bactériens et autres antigènes environnementaux) dans un milieu biologique, pour la purification et l'enrichissement d'antigènes, de molécules associées à un antigène ou de cellules exprimant un antigène. L'usage des Ac monoclonaux s'est ainsi généralisé à tous les laboratoires d'analyses médicales, leur principale application étant leur utilisation comme réactifs dans un nombre important d'immunodosages.

(Mistretta *et al .*, 2009).

Les tests ELISA sont les immunoessais (EIA) les plus fréquemment employés pour détecter des concentrations sériques d'anticorps dirigés contre un antigène connu (exemple : diagnostics virologiques, comme le dépistage de l'infection par le VIH) ou bien pour détecter la présence d'antigènes (Manache,2010).La technique utilise un ou deux anticorps. L'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la

technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène (Desrumeaux, 2012).

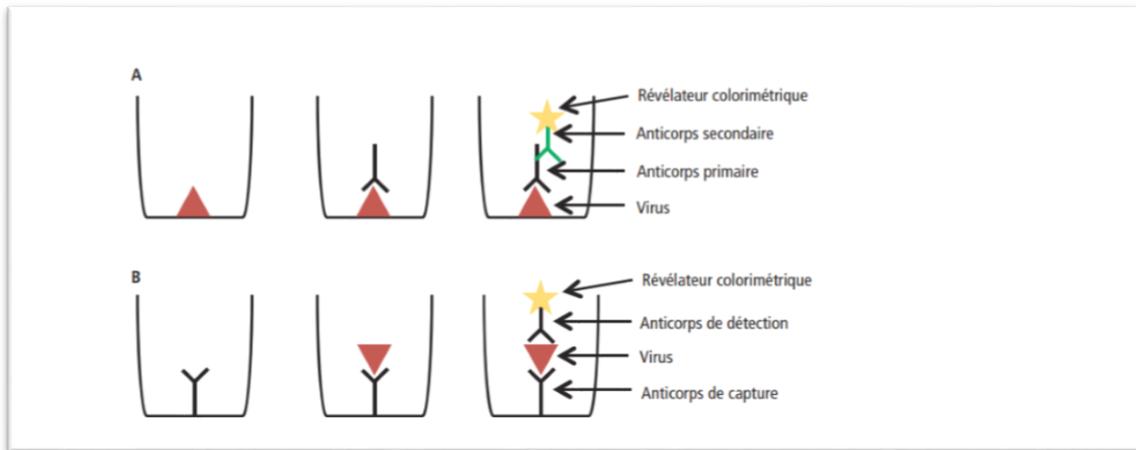


Figure18 : Représentation schématique de la méthode ELISA (Debonneville *et al.*, 2013)

La technique de hémagglutination est utilisée pour identifier le groupe sanguin dans le système ABO des donneurs et receveurs de transfusion sanguine. L'agglutination est induite par des anticorps ou agglutinines appelés anti-A ou anti-B qui se fixent respectivement sur les antigènes des groupes A ou B. Ces antigènes de groupe sanguin sont disposés de manière répétitive à la surface des hématies, permettant aux cellules d'être interconnectées par les anticorps et ainsi d'être agglutinées (Manache, 2010). Les anticorps monoclonaux humains dirigés contre l'antigène D du système Rhésus peuvent être utilisés pour la détermination du groupe sanguin Rhésus (D) et pour la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle (Rouger *et al.*, 1985).

2.2 Utilisation des AcM en thérapie

Depuis leur découverte au début du 20^{ème} siècle, les anticorps monoclonaux (AcM) ont connu un développement sans égal jusqu'à s'imposer comme une nouvelle classe de biomolécules thérapeutiques. L'identification croissante de cibles thérapeutiques ainsi que les diverses applications de ces AcM expliquent leur émergence dans l'immunothérapie afin de lutter contre un bon nombre de cancers, de maladies auto-immunes ou encore afin d'éviter tout rejet de greffon. En effet, ces protéines allient une forte spécificité vis-à-vis d'antigènes particuliers, ainsi qu'une grande efficacité cytotoxique envers les cellules ciblées, le tout en limitant les effets d'immunogénicité aux patients (Giorgetti, 2019).

Aucune recommandation officielle concernant les bonnes pratiques d'administration des anticorps monoclonaux (AcM) n'existe à l'heure actuelle. Ces AcM se révèlent avoir tous des modes d'administration différents (**Dupont, 2008**). La majorité des AcM est administrée par voie intraveineuse (IV), ce qui permet l'injection de larges volumes et une exposition systémique rapide et complète. Cependant, certains d'entre eux tels que l'adalimumab, l'omalizumab et le palivizumab sont administrés par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) (**Paintaud, 2009**).

2.2.1 L'utilisation des anticorps en oncologie

Les anticorps monoclonaux (AcM) constituent une avancée thérapeutique majeure dont peuvent aujourd'hui bénéficier les patients atteints de diverses pathologies cancéreuses. En effet, trente ans après leur découverte, les AcM sont devenus de réels outils supplémentaires dans la lutte contre le cancer; ceci a été possible grâce au développement des techniques d'ingénierie moléculaire, aux progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires tumoraux, ainsi qu'à une meilleure définition des molécules-cibles (**Duchateau, 2016**).

Les anticorps peuvent agir sur les tumeurs par différents mécanismes:

- modulation ou inhibition des mécanismes de prolifération en activant des récepteurs cellulaires membranaires ou autres, critiques pour le développement des cellules tumorales (Le Cétuximab et Le Bevacizumab)
- cytotoxicité tumorale par les fonctions du fragment Fc après reconnaissance spécifique d'antigènes tumoraux (Le Rituximab) (**Debré et Galibert, 2017**).

2.1.1.1 Anticorps ciblant les tumeurs solides

- **Exemple 1 : Le Cétuximab (ERBITUX®)**

Le Cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique homme/souris qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR). Il est composé de fragment variable Fv d'un anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines. Il est produit par culture cellulaire d'un myélome murin (**Brulebois, 2014**).

Il se lie spécifiquement avec le récepteur de l'EGFR (HER1 ou c-ErbB-1) qui est présent à la fois sur les cellules normales et tumorales et inhibe la liaison du facteur de croissance EGF (**Figure 19**). Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées au

récepteur (voie des RAS/RAF kinases), une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Ce n'est pas un agent anti angiogénique à proprement parlé même si son action permet une entrave à la vascularisation des cellules tumorale (Brulebois, 2014).

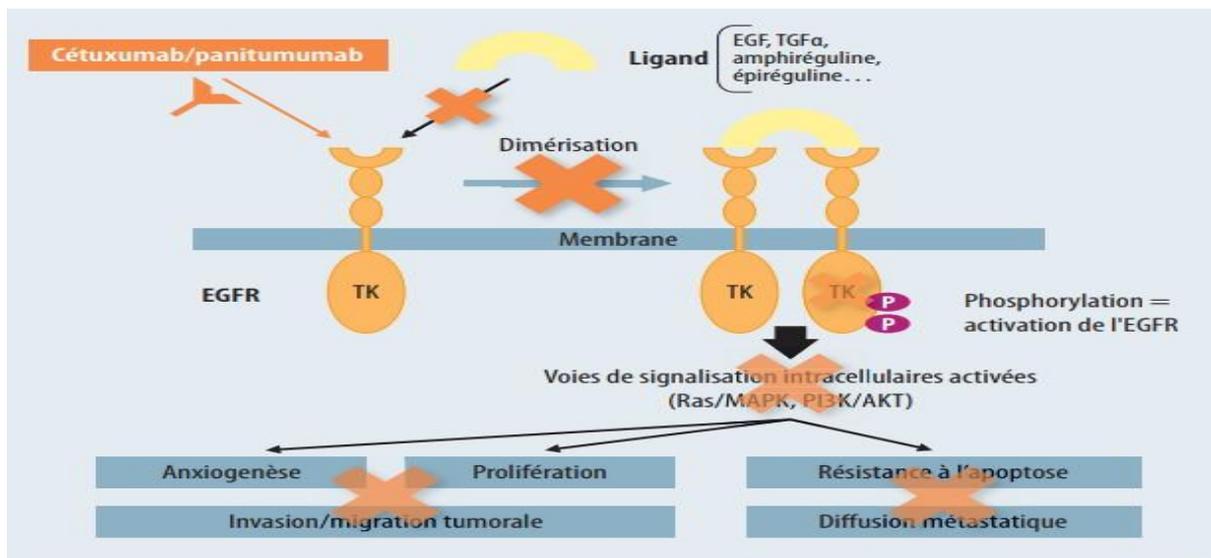


Figure 19 : Mode d'action de la cétuximab (Lièvre, 2010)

- **Exemple 2: Le Bevacizumab (Avastin®)**

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF (vascular endothelial growth factor) : il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales (Landi, *et al.*, 2005). Les cellules endothéliales cessent ainsi de proliférer et perdent leur capacité de création de nouveaux vaisseaux ou angiogénès (Goubet *et al.*, 2018)

Cet AcM a été approuvé en 2004 pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Il est devenu depuis un traitement standard de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne pour les patients ayant ce cancer en combinaison avec la chimiothérapie (Nouar, 2015).

2.1.1.2 Anticorps ciblant les tumeurs hématopoïétiques

- **Exemple 3 : Le Rituximab (Mabthera®)**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique composé de régions kappa constantes d'une portion IgG-Fc humaines et d'une région variable d'origine murine. Il est dirigé contre le récepteur CD20 (Hrirou, 2011).

Le Rituximab est le plus utilisé des anticorps monoclonaux. Il cible le CD20 sur les cellules B normales et tumorales. Approuvé dès 1997 dans le traitement des lymphomes de bas grade, il s'est montré par la suite efficace chez les patients atteints de lymphomes à larges cellules en association avec la chimiothérapie. Depuis plus de 20 ans des travaux ont cherché à déterminer son mécanisme d'action dont notamment l'ADCC. D'autres études montrent cependant qu'il agit aussi par l'intermédiaire du C1q (**Figure 20**) (**Debré et Galibert, 2017**).

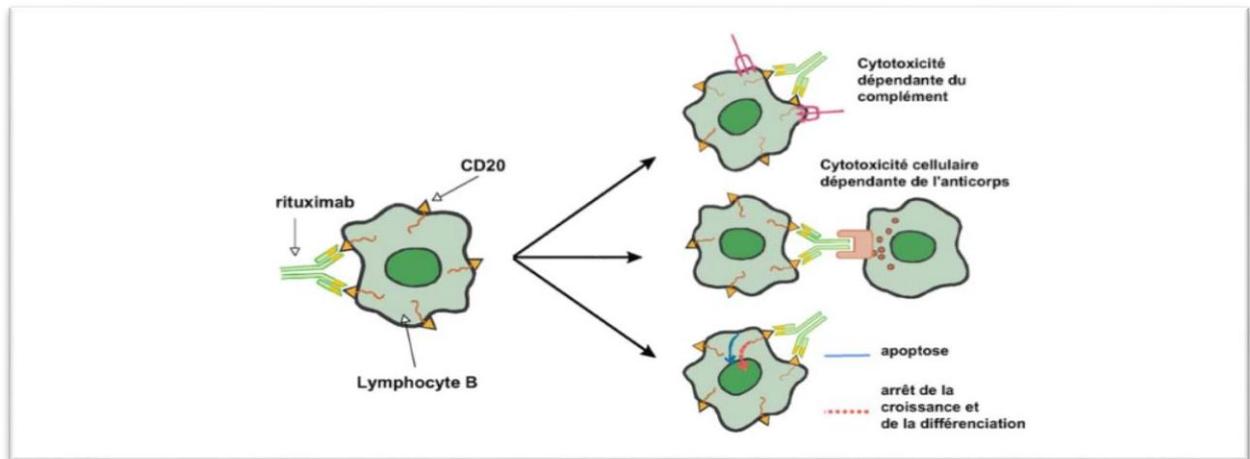


Figure 20 : Mécanismes d'action de rituximab

(Bosly, 2006).

2.2.2 L'utilisation des anticorps thérapeutiques en maladie inflammatoire chronique

Exemple 4: L'Infliximab (Remicade®)

Le premier anticorps pour le traitement des maladies inflammatoires a été l'Infliximab utilisé en 1988 pour le traitement de la maladie de Crohn. L'Infliximab est un anticorps chimérique comportant des domaines variables murins et des régions constantes humaines. Il se lie au TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) membranaire et soluble (**Debré et Galibert,2017**) L'infliximab se lie avec une grande affinité aux formes solubles du TNF- α ce qui permet de bloquer son interaction avec ses récepteurs et neutralise ainsi son activité biologique. Il peut également se lier au TNF- α transmembranaire, ce qui entraîne la lyse des cellules par ADCC ou par activation du complément (**Hirirou,2011**).

Exemple 5 : Le Bélimumab (Benlysta®)

Le bélimumab est le seul anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM dans le lupus. Il bloque la protéine BLyS (Stimulateur des lymphocytes B), également appelée BAFF (Facteur d'activation des cellules B) qui appartient à la famille du TNF. BLyS est une protéine membranaire soluble sécrétée par les monocytes, les neutrophiles, les cellules T et les cellules

dendritiques. BLyS ne se fixe que sur les récepteurs situés à la surface des lymphocytes B. Les 3 récepteurs de BLyS identifiés sont BR3 (BLyS Receptor 3), TACI (Transmembrane Activator-1) et BCMA (B Cell Maturation Antigen). BLyS joue un rôle important dans la différenciation, l'activité et la survie des lymphocytes B. En bloquant BLyS/BAFF, le bélimumab intervient donc dans le contrôle de la réponse lymphocytaire B (Guillevin, 2020).

2.2.3 L'utilisation des anticorps thérapeutiques en allergique

Exemple 6: L'Omalizumab (Xolair®)

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit selon la technique d'ADN recombinant, qui se fixe spécifiquement sur les IgE sériques libres (Pradère *et al.*, 2015) spécifiquement dirigé contre la région constante C-Epsilon3 des IgE circulantes (Figure 21), (Amat, 2017). empêchant leur liaison sur les récepteurs de haute affinité FcRI et de moins haute affinité exprimés à la surface de certaines cellules, principalement les mastocytes et les basophiles. Cette fixation diminue la réponse inflammatoire spécifique immédiate, liée à l'activité mastocytaire et basophilique, lors de la rencontre avec l'allergène. Les IgE stabilisent le récepteur FcRI à la surface cellulaire, les récepteurs non liés sont internalisés. Par conséquent, on observe chez les patients recevant de l'omalizumab une diminution de l'expression du FcRI, quel que soit le statut allergique. Ceci participe à la réduction de la réponse immédiate des mastocytes et des basophiles aux allergènes (Pradère *et al.*, 2015).

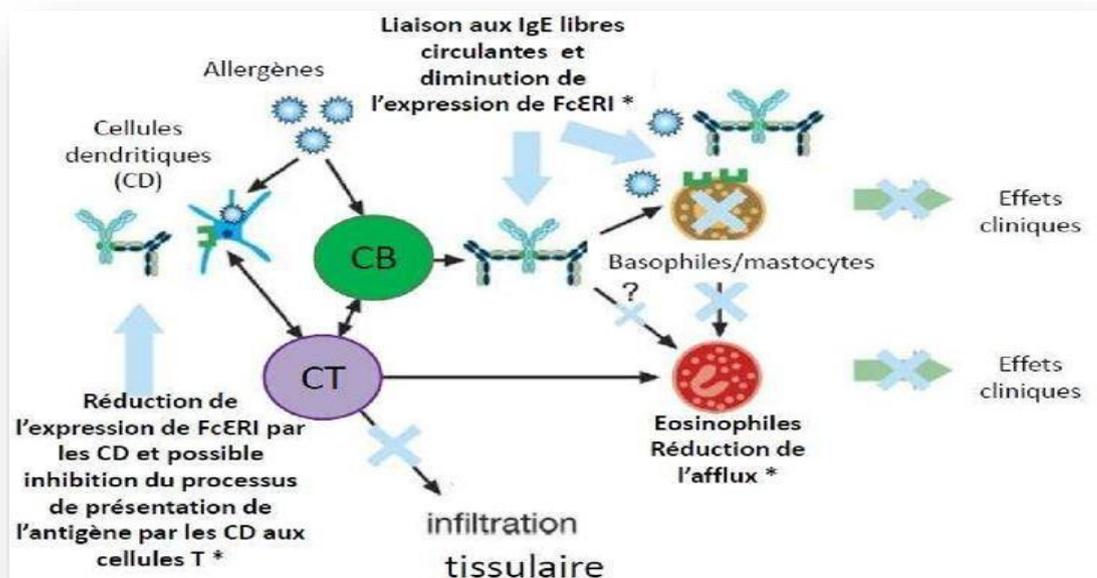


Figure 21 : Mode d'action de L'omalizumab (Amat,2017).

2.2.4 En maladie auto immune

- **Exemple 7 : Le natalizumab (Tysabri ®)**

Le natalizumab est un Acm humanisé dirigé contre la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$. Il agit en inhibant le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hémato encéphalique. En effet, l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) manifestée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes se trouve aux molécules d'adhésion exprimées sur l'endothélium vasculaire, en particulier à VCAM (vascular cell adhesion molecule). En bloquant l'interaction VLA-4/VCAM. (Papeix et Lubetzki, 2009).

Le natalizumab inhibe la fixation des lymphocytes activés sur l'endothélium et empêche ainsi leur passage à travers la barrière hémato encéphalique (Figure 22), et donc leur entrée dans le système nerveux central (Papeix et Lubetzki, 2009).

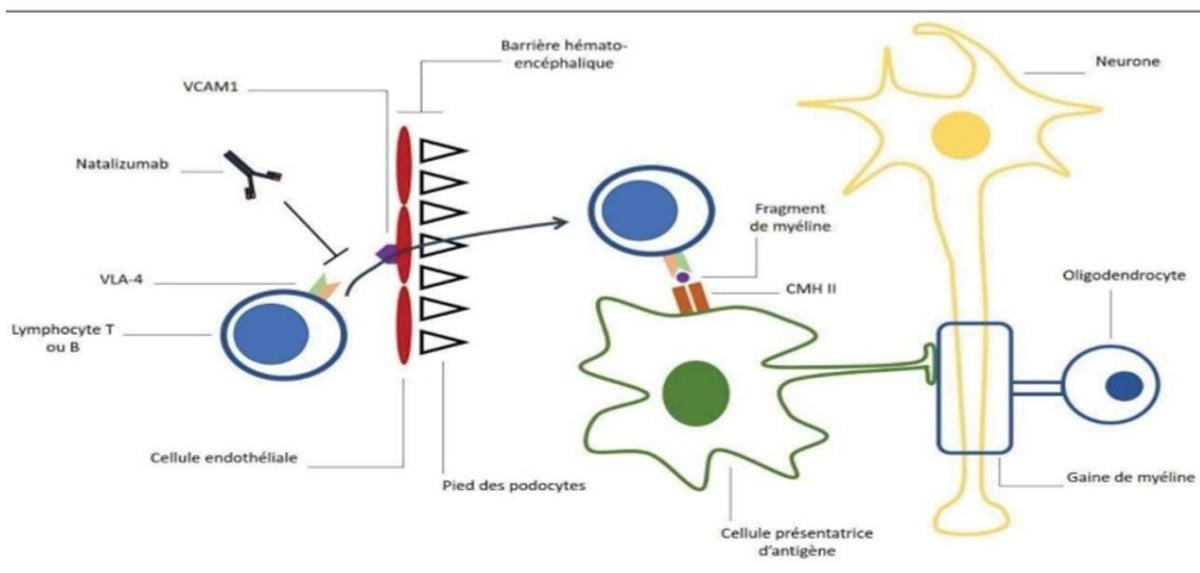


Figure 22 : Le mode d'action de natalizumab

(Bigaut, 2019).

2.2.5 Anticorps monoclonaux en infectiologie

Les anticorps monoclonaux (Acm) représentent une classe d'agents biothérapeutiques très intéressante : ils sont très spécifiques, et leur mécanisme d'action est bien connu. À ce jour, la plupart des Acm sont développés pour lutter contre les cancers et les désordres immunologiques et inflammatoires. Cependant, l'apparition de résistances aux antibiotiques, de nouveaux virus et la menace bioterroriste ont accru le développement des Acm anti-infectieux. Plus de vingt essais cliniques sont en cours afin d'évaluer leur innocuité et leur efficacité (Klinguer-Hamour *et al.*, 2009).

2.2.5.1 Anticorps thérapeutiques en virologie

- **Exemple 8: Le palivizumab (Synagis®)**

Le palivizumab un anticorps monoclonal spécifique du virus respiratoire syncytial (VRS), est disponible pour la prévention des infections des voies respiratoires pédiatriques, consiste d'une immunoglobuline G1 monoclonale de souris humanisée, comprenant 95 % de séquences d'acides aminés humaines et 5 % murines. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant et dirigé contre un épitope de la glycoprotéine F du RSV. Le palivizumab se lie à cette glycoprotéine et prévient l'invasion virale des cellules hôtes dans les voies respiratoires. Cela réduit l'activité virale et la transmission de cellule à cellule, et bloque la fusion des cellules infectées. Le palivizumab est administré par voie intramusculaire à une dose de 15 mg/kg une fois tous les 30 jours dans une série de 5 injections intramusculaires mensuelles chez les nourrissons (**Rogovik et al.,2010**).

Le palivizumab a rencontré un important succès clinique et commercial car il répond à un besoin thérapeutique du fait de l'absence de vaccin anti-VRS (**Klinguer-Hamour et al.,2009**).

2.2.5.2 Anticorps thérapeutiques en bactériologie

- **Exemple 9: l'éculizumab (Soliris®)**

L'éculizumab est un anticorps humanisé qui n'agit pas directement sur la bactérie, mais qui se lie au facteur C5 du complément. Il bloque ainsi le clivage de cette molécule en C5a et C5b, inhibant, en partie, le processus inflammatoire tardif. L'éculizumab est indiqué dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), une complication systémique grave de l'infection à *Escherichia coli* entéro-hémorragique producteur de shigatoxine (**Desoubeaux et Pelegrin,2019**).

- **Exemple10: Le bezlotoxumab (Zinplavar®)**

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G (anticorps IgG), qui neutralise la toxine B produite par *C. difficile*. La toxine B est responsable de l'inflammation et des dommages cellulaires qui sont déclenchés dans le cadre d'une infection à *Clostridium. Difficile* (**Marri, 2019**).

Conclusion

Conclusion

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont aujourd'hui la catégorie de médicaments humains qui se développe le plus rapidement. En effet, depuis vingt ans, près de trente anticorps monoclonaux ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché dans le monde

(Biot *et al* .,2009).

Les anticorps monoclonaux ont mis un temps considérable à trouver leur place dans la thérapie. Ils ont rencontré de nombreux obstacles et n'ont suscité que peu d'intérêt lorsqu'ils ont commencé à être étudiés dans les années 70. De nombreux travaux d'ingénierie cellulaire ont été mis en place afin d'obtenir des anticorps de haute affinité dirigés contre des cibles spécifiques pertinentes. Les premiers anticorps monoclonaux étaient entièrement murins, difficilement utilisables en thérapie humaine. Des progrès significatifs ont été accomplis avec la mise au point d'anticorps chimériques, puis humanisés, et enfin totalement humains, d'action plus ciblée et aux effets indésirables beaucoup moins importants **(Schindele, 2009).**

L'anticorps monoclonal, par son unique concept de spécificité vis-à-vis de la cible, a donné naissance à une famille de biosimilaires thérapeutiques utilisant des mécanismes d'action immunologiques similaires (ADCC/CDC/neutralisation/blocage de fonction) et ciblés sur des ligands, des récepteurs ou des cellules stratégiques différentes. Malgré une certaine maîtrise de cette famille et un recul d'une dizaine d'années, le suivi thérapeutique par des tests de laboratoires reste à installer pour certains AcM ou à améliorer pour d'autres afin d'assurer un suivi thérapeutique efficace et améliorer la qualité des soins liés à l'utilisation des biomédicaments **(Nouar, 2015).**

Les années à venir vont très certainement voir le nombre d'AcM mis sur le marché s'augmenter, dans des indications de plus en plus variées et pour lesquelles l'arsenal thérapeutique actuel est restreint, voire inexistant **(Bourel et Teillaud, 2006).**

Références Bibliographiques

References bibliographiques

- ✚ **Abès R., Dutertre C.ET Teillaud JL.** (2009) : Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir. Med Sci (Paris) ; 25 : 1011–1019.
- ✚ **Amat Flore.** (2017) : Biomarqueurs systémiques associés à l'asthme persistant ou sévère de l'enfant. Thèse doctorale, Université Pierre et Marie Curie, France ; 183 p
- ✚ **Abdlmalek M .ET Aissaoui A.** (2016) : Indications des immunoglobulines intraveineuse dans le traitement de la myasthenie syndrome guillan barre et le polyradiculonevrite chronique au service de neurologie du chu telemcen. Thèse doctorale, université Abou Beker Belk Aid, Algerie ;111p
- ✚ **Allard Bertrand.** (2012) : Production et caractérisation d'anticorps polyclonaux et monoclonaux ciblant les recepteurs des endothelines en vue d'une immunotherapie des cancers. Thèse doctorale, université Paris-Sud, France ; 239 p
- ✚ **Allard Lucie.** (2020) : Le bactériophage au service de notre santé: phagothérapie, production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques par “ Phage display ” et utilisation diagnostique en tant que détecteur de bactéries. Thèse doctorale, université de Bordeaux ; 90 p .
- ✚ **Avril Arnaud.** (3102) : Isolement de fragments d'anticorps recombinants neutralisant des toxines à partir de primates non humains et localisation de l'épitope d'un anticorps. Thèse doctorale, université de Grenoble , France ;308 p
- ✚ **Azam Aurélien.** (2020) : Etude de la réponse des lymphocytes T spécifiques de l'hormone humaine H2-relaxine et de modifications non-naturelles : perspectives pour la réduction de l'immunogénicité des protéines et peptides thérapeutiques. Thèse doctoral ;266 p
- ✚ **Adrian F. Ochsenbein.** (2008) : Anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques forum Med Suisse ;8(8):140–143.
- ✚ **Brulebois Maxime.** (2014) : L'avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique. Thèse doctorale, université de Lorraine ;124 p
- ✚ **Broutin M.ET Watier H.** (2016) : Les biomédicaments 2^{ème} partie :Les anticorps thérapeutiques. Biologie Géologie n°2 ;97-108
- ✚ **Bourel Dominique .ET Jean-Luc Teillaud.** (2006) : Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques : C. R. Biologies; 329: 217–227p

References bibliographiques

- ✚ **Boutouil Hend.** (2018) : Etude des voies de réparation des cassures double brin de l'ADN lors de la recombinaison suicide du locus IgH en physiologie normale et pathologie du lymphocyte B. Thèse doctorale, université de Limoges ; 131 p
- ✚ **Bourgois Mickael.** (2007) : Immunovectorisation de radioéléments émetteurs de particules alpha ; une nouvelle voie thérapeutique en cancérologie. Thèse doctorale, université de Nantes, France ; 78 p
- ✚ **Bejan-Angoulvant T .ET Alexandre J .**(2019) : Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux Mechanism of action and adverse effects of monoclonal antibodies, Med Sci (Paris) ; 35: 1114–1120
- ✚ **Bosly A.** (2006) : Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. Réanimation, Elsevier ; 270-277 p
- ✚ **Bigaut Kévin.** (2019) : effet à long terme du natalizumab dans la sclérose en plaques rémittante- récurrente : cohorte Tysen, une étude observationnelle de vraie vie. Thèse doctorale, université de Strasbourg ; 70 p

- ✚ **Casadevall A., Dadachova E .ET Pirofski LA.** (2004) : Passive antibody therapy for infectious diseases.: Nat Rev Microbiol, v. 2, p. 695-703.
- ✚ **Camparo P.** (2017) : Milstein, Köhler et la découverte des anticorps monoclonaux Milstein, Köhler and the discovery of monoclonal antibodies. Correspondances en Onco-Urologie - Vol. VIII - n° 1 ; 49-50
- ✚ **Cauchteur Déborah.** (2018) : Nouveau format de banques d'anticorps recombinants humains pour un criblage fonctionnel à grande échelle. Thèse doctorale, Université Montpellier, France ; 149 p
- ✚ **Clark A., Befus D., O'Hashi P., Hart F., Schunk M., Fletch A., Griffin G.** (2002): Lignes directrices du CCPA: production d'anticorps. CANADA ; 2-44.

- ✚ **Duchateau Sofia.** (2016) : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncologie, incidence sur la prise en charge stomatologique. Thèse doctorale, université de Bordeaux ; 48 p.
- ✚ **Desoubeaux G.ET Pelegrin Mireia.** (2019) : Anticorps monoclonaux en infectiologie Des nouveaux partenaires dans l'arsenal thérapeutique, Med sci 35: 1008–1013

References bibliographiques

- ✚ **Diallo B K., Riffard C., Kenz G. , Teillaud J K.** (2019) : Les anticorps monoclonaux : L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse. Med Sci (Paris) Volume 35, Numéro 12 ; 35 : 926–936
- ✚ **Debré P.ET Galibert F.** (2017) : Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives, Bull. Acad. Natle Méd nos 7-8-9, 1023-1035
- ✚ **Desrumeaux-Even Klervi** (2012) : Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Thèse doctorale, université Aix-Marseille ;169 p
- ✚ **Debonneville CH., Reynard J S., Schumpp O., ET Schaerer S.** (2013) : Développement éclair de nouveaux outils de diagnostic pour l'agronomie. Recherche Agronomique Suisse 4 (10): 444–447, 2013
- ✚ **Dupont C.** (2008) : Bonnes pratiques d'administration des anticorps monoclonaux. Journal de Pharmacie Clinique Volume 27, numéro 4 ; 205-9p

- ✚ **Elalaoui Y.** (2005): L'immunothérapie anticancéreuse l'exemple des anticorps monoclonaux. Thèse pharmacie ; faculté de médecine et de pharmacie Rabat : No13.

- ✚ **Freund Guillaume.** (2014) : Sélection et caractérisation d'anticorps et de fragments d'anticorps pour l'immunociblage intracellulaire. Thèse doctorale, université de Strasbourg ; 117 p
- ✚ **François Laborde.** (2015) : Développement d'une plateforme de production d'anticorps monoclonaux. Thèse doctorale, université Bordeaux 2-Victor Segalen ; 90 p

- ✚ **Garot Armand.** (2015) : Régions régulatrices E μ et 3'RR au locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines : dynamique, fonctions et interactions des modules, Thèse doctorale, université de limoges ;414p
- ✚ **Giorgetti Jeremie.** (2019) : Caractérisation d'anticorps monoclonaux à différents niveaux à l'aide d'un couplage électrophorèse capillaire –spectrométrie de masse. Thèse doctorale, université de Strasbourg ; 197 p
- ✚ **Gassies Thomas.** (2022) : Les anticorps monoclonaux à l'officine. Thèse doctorale, université de Bordeaux, France ; 86 p
- ✚ **Goubet A G., Derosa L., Marabelle A., Zitvogel L.** (2018) : Anticorps monoclonaux en oncologie : déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique, Bull. Acad. Natle Méd., 3-4, 707-735
- ✚ **Guillevin L.** (2020) : Actualités thérapeutiques et innovations dans les maladies systémiques et auto-immunes. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Volume 204, Issue 8 ; 884-889 p

References bibliographiques

- ✚ **Gene M. Et Denis H.** (2012): microbiologie and immunologie. immunoglobuline structure et function; 7(3). (110, 113).
- ✚ **Gennigens G., Collignon J., Jerusalem G., Rorive A., Sautois B.** (2009) : anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hémato-oncologie Généralités. Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 264-267 p
- ✚ **Guislain C., Alain Ch., Sylvie F., Brigitte G., Jean Daniel L. Et Estelle S.** (2018) : Immunologie fondamentale et immunopathologie : chapitre 15 : les immunoglobulines structure et fonction. France: Elsevier masson ; p 110.
- ✚ **Galmiche Cecile.** (2020) : Assemblage par chimie click de fragments d'anticorps produits en bactéries pour un criblage fonctionnel rapide in vivo. Thèse doctoral, l'Université de Montpellier, France ; 183 p
- ✚ **Guéguinou Nathan.** (2012) : modification de l'immunité humorale induites par des changements de la gravité. Thèse doctoral, université de Luxembourg, France ; 175 p

- ✚ **Habti N** : (2007) : Biotechnologie des anticorps. Les technologies de laboratoire : 12-17 p.
- ✚ **Hélène Carpenet Guery.** (2015) : Radiomarquage au ^{99m}Tc des IgA et IgG: optimisation du marquage, étude in vitro, biodistribution chez l'animal sain et sur modèle tumoral. Thèse doctorale ; 201 p
- ✚ **Heitzmann-Dverton Adèl.** (2013) : Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-Tn en immunothérapie des cancers. Thèse doctoral, UNIVERSITÉ PARIS 5 - RENÉ DESCARTES, France ; 174 p
- ✚ **Hinton, P. R., M. G. Johlfs, J. M. Xiong, K. Hanestad, K. C. Ong, C. Bullock, S. Keller, M. T. Tang, J. Y. Tso, M. Vásquez, and N. Tsurushita.** (2004): Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates.: J Biol Chem, v. 279, p. 6213-6 p
- ✚ **Hrirou Ibrahim.** (2011) : les anticorps monoclonaux thérapeutiques. thèse doctorale, université Mohammed V, Rabat, Maroc ; 144 p

- ✚ **Jefferis, R.** (2007): Antibody therapeutics: isotype and glycoform selection.: Expert Opin Biol Ther, v.7, p. 1401-13 p

- ✚ **Klinguer-Hamour Ch., Caussanel V., ET Alain Beck.** (2009) : Anticorps thérapeutiques et maladies infectieuses Med Sci (Paris); 25 : 1116–1120
- ✚ **Kitten O. ET Martineau P.** (2019) : Les formats alternatifs aux anticorps ; Fragments et nouvelles charpentes. Med Sci (Paris). 35(12): 1092–1097 p

References bibliographiques

- ✚ **Landi B., Lamare L., Bensoussan M.** (2005) : Le bevacizumab (Avastin®) dans le traitement du cancer colorectal métastatique. La lettre de l'hépatogastroentérologue - n° 5 - vol. VIII ; 241-242 p
- ✚ **Lièvre Astrid.** (2010) : Mutation du gène KRAS et réponse aux anticorps anti-EGFR dans les cancers colorectaux : ce qu'il faut retenir, La lettre de l'hépatogastroentérologue, Vol XIII -n°6 ; 192-195 p
- ✚ **Lebranchu Yvon.** (2018) : Histoire des anticorps thérapeutiques. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 8-9, 1909-1915 p

- ✚ **Moutel S. ET Perez F.** (2009) : Utilisation des intrabodies : de l'étude des protéines intracellulaires à l'immunisation thérapeutique. Med Sci (Paris), Vol. 25, N° 12; p. 1173-1176 p
- ✚ **Manache Lucie.** (2010) : Les puces à anticorps, nouveaux outils de diagnostic. Préparation d'un support plan fonctionnalisé et structuré pour une application dans le dépistage et le suivi des cancers bronchiques. Thèse doctorale, université de Lorraine ; 149 p
- ✚ **Moutschen M, ET scheen AJ.** (2009) : bases immunologiques a la compréhension du concept d'anticorps monoclonal; 64 : 5-6 : 237-243 p
- ✚ **Moutschen M, ET Scheen AJ.**(2009) :les anticorps monoclonaux en thérapeutique ;5-6 : 233-236 p
- ✚ **Mazhoura Ait Mebarek.** (2012) : Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps humains monoclonaux. Médecine humaine et pathologie. Thèse doctoral, Université Paris Sud -Paris XI, France ; 224 p
- ✚ **Mistretta V ., Cavalier E., Collette J ., Lutteri L.ET Chapelle J.** (2009) : Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses médicales. Rev Med Liège ; 64 :5-6 : 257-263 p
- ✚ **Mistretta V ., Cavalier E., Collette J.ET Chapelle.** (2009) :production des anticorps monoclonaux .Rev Med Liège :5-6 : 248-252 p
- ✚ **Marri Khadija.** (2019) : Stratégies actuelles de lutte contre l'antibiorésistance. Thèse doctorale, université Mohammed V Rabat, Maroc ;126 p

- ✚ **Nzepa Anthony-Charles.** (2021) : Exploration des chaînes légères libres des immunoglobulines : comparaison de deux méthodes de dosage. Thèse doctoral,

References bibliographiques

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE MARSEILLE, France ; 56 p

- ✚ **Nouar Saad chref Eddine.** (2015) : Les anticorps monoclonaux comme biosimilaires thérapeutiques : cibles, modes d'actions et aspectspharmaco-économiques. Thèse doctoral, université Joseph Fouriere, France ;120 p

- ✚ **Ortega Céline.** (2012) : Ingénierie de fragments d'anticorps pour l'imagerie in vivo de cancers de la sphère génitale. Thèse doctorale ; université Paris-Sud ; 162 p

- ✚ **Paintaud Gilles.** (2009) : Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux Pharmacokinetics (PK) of mAbs. Med Sci (Paris) Volume 25, Number 12 ; 1057 – 1062 p

- ✚ **Papeix C. ET Lubetzki C.** (2009) : Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques, M/S n° 12, vol. 25 : 1113-5 p

- ✚ **Pradère P., Garciab G., Humbertb M ., Aubiera M., Tailléa C. (2016) :** Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ?, Revue des Maladies Respiratoires ; 33, 117—127

- ✚ **Pascal virgine.** (2009) : Vers l'utilisation des immunoglobulines A humaines ou de leurs variantes à des fins thérapeutiques. Thèse doctoral, Université de Limoges, France ; 107 p

- ✚ **Paintaud G., Diviné M., Lechat Ph.** (2012) : Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ; 67 (4) : 320-326

- ✚ **Rouger Ph., Goossens D., Champomier F., Tsikas G., Liberge G., Leblane J., et al.** (1985) : Utilisation diagnostique et thérapeutique d'anticorps monoclonaux humains anti-D (Rho) : Bilan et perspectives Les liens d'auteur ouvrent le panneau de superposition. Volume 28, numéro 6 ,Elsiever ; 671-679 p

- ✚ **Rogovik L., Carleton B., Solimano A., Goldman R.** (2010): Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection; 56(8): 769–772

- ✚ **Scheen AJ.** (2009) : Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Med Liège ; 64 :244-247p.

References bibliographiques

- ✚ **Scheen AJ. ET Moutschen M.** (2009): Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. Rev Med Liège ; 64 : 5-6 : 233-236
- ✚ **Stoessel Audrey.** (2012) : Sélection et ingénierie de fragments d'anticorps pour des applications de thérapie du cancer et de diagnostic. mémoire pour l'obtention du diplôme de l'École Pratique des Hautes Études, Université de Versailles Saint-Quentin ; 39 p
- ✚ **Toucas Inès.** (2018) : Les biothérapies, incidences et conduites à tenir en Odontologie. Thèse doctoral, université Nice-Sophia Antipolis, France ; 100 p

Résumé

Les anticorps polyclonaux ou les antisérums sont un mélange hétérogène d'anticorps, contrairement aux anticorps monoclonaux qui sont homogène spécifique d'un antigène unique. Le premier anticorps monoclonal a été produit grâce à la technologie des hybridomes mise au point en 1975 par Köhler et Milstein. Cette méthode est rapidement devenue une des clefs de l'immunologie.

Les progrès de génie génétique réalisés par la suite ont permis de disposer de molécules bien mieux tolérées. Ainsi plusieurs autres générations d'anticorps (Ac) se sont succédées : Les Ac chimériques, puis les Ac humanisés et enfin les Ac totalement humains.

Ces outils révolutionnaires furent largement exploités en laboratoire durant les années qui suivirent, alors que leur utilisation in vivo restait très limitée. De nos jours, les anticorps, omniprésents dans les domaines de la recherche et du diagnostic, ont progressivement envahi le monde de la thérapie. Les anticorps monoclonaux ont représenté une avancée majeure dans le développement des thérapies ciblées, en permettant un traitement dirigé contre des cellules ou des protéines spécifiques, notamment dans le traitement des cancers et des maladies auto-immunes.

Mots clés : anticorps polyclonaux, anticorps monoclonaux, anticorps monoclonaux recombinants, thérapie ciblé.

الملخص:

الاجسام المضادة متعددة النسيلة او الامصال المضادة هي خليط غير متجانس على عكس الاجسام المضادة احادية النسيلة التي تكون متجانسة تتعرف على مستضد وحيد . تم انتاج اول جسم مضاد احادي النسيلة باستخدام تقنية الورم الهجين التي تم تطويرها عام 5791 من طرف كل من كولر و ميلبستر و سرعان ما اصبحت هذه التقنية احد مفاتيح علم المناعة. التقدم المحرز في الهندسة الوراثية بعد ذلك جعلت من الممكن الحصول على جزيئات اكثر تسامح فضلا عن عدة اجيال اخرى : اجسام مضاد أجزاءها مشكلة او كيميائية، اجسام المضادة أحادية النسيلة المؤنسة او البشرية والاجسام المضادة احادية النسيلة البشرية بشكل تام. تم استغلال هذه الادوات الثورية على نطاق واسع في المختبر خلال السنوات التي تلت ذلك بينما كان استخدامها في الجسم الحي محدودا للغاية في الوقت الحاضر غزت الاجسام المضادة مجالات البحث والتشخيص وعالم العلاج تدريجيا. احرزت الاجسام المضادة وحيدة النسيلة تقدما كبيرا في تطوير العلاجات المستهدفة من خلال السماح بالعلاج الموجه ضد خلايا او بروتينات معينة لاسيما في علاج السرطانات وامراض المناعة الذاتية.

الكلمات المفتاحية: جسم مضاد متعدد النسيلة , جسم مضاد أحادي النسيلة , اجسام المضادة أحادية النسيلة المركبة ، العلاج.

Abstract

Polyclonal antibodies or antiserum are a heterogeneous mixture of antibodies, in contrary of monoclonal antibodies which are homogeneous specific for a single antigen. The first monoclonal antibody was produced using hybridoma technology developed in 1975 by Köhler and Milstein. This method quickly became one of the keys to immunology.

Subsequent advances in genetic engineering made it possible to obtain much better tolerated molecules. This several other generations of antibodies (Ab): chimeric Abs, then humanized Abs and finally totally human Abs.

These revolutionary tools were widely used in the laboratory during the years that followed, while their use *in vivo* remained very limited. Now, antibodies, ubiquitous in the fields of research and diagnosis, have gradually invaded the world of therapy. Monoclonal antibodies have represented a major advance in the development of targeted therapies, allowing treatment directed against specific cells or proteins, particularly in the treatment of cancers and autoimmune diseases.

Keywords: polyclonal antibodies, Monoclonal antibodies, recombinant Monoclonal antibodies, targeted therapy.