

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département : Biologie

Thème

Anticorps Monoclonaux : Applications thérapeutiques et futures approches.

Présenté par :

- ❖ Araar Fadia.
- ❖ Chekkoura Souaad.

Devant le jury composé de :

Président :	Bendjedou.D	PROFESSEUR	Université de Guelma
Examineur :	Hami. M	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur :	Kaidi. S	M.C.B	Université de Guelma

Juin 2024

Remerciements

*Avant tout, nous remercions le bon dieu « **ALLAH** », notre créateur qui nous a donné la volonté, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier Madame **BENDJEDOU DALILA (professeur à l'université 8 Mai 1945***

***de Guelma)** qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.*

*Un grand merci également à Madame **HAMI MANEL (maitre de conférence à l'université 8***

***Mai 1945 de Guelma)** d'avoir accepté d'être examinatrice de notre mémoire.*

*Un grand merci à notre encadreur Madame **KAIDI SOUAD (maitre de conférence à l'université 8 Mai 1945 de Guelma)**, qui nous a guidé tout au long de notre travail en nous apportant de précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la concrétisation de ce travail.*

*Nous voudrions présenter nos remerciements et notre gratitude **à tous nos enseignants et le personnel du département biologie**, qui nous ont transmis la motivation à aller chercher le savoir.*

Enfin nous remercierons chacune des personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

MERCI

Dédicace

*En premier lieu, je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir aidé à finaliser ce travail.
Je dédie ce travail à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon
cœur, ma vie et mon bonheur ; maman **MALIKA** que j'adore.*

*A l'homme de ma vie, mon précieux offre de ALLAH, qui me conseillait et me poussait vers le
but, le plus sublime dans la vie, à toi mon père **SLIMANE**.*

*A ma petite fille, **SIDRA MANAR** depuis que tu as pointé le petit bout de ton nez, tu as
transformé ma vie.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de mes études mon mari
MOUHAMED ANIS.*

*A ma chère sœur **SIHEM** et mon adorable frère **ALAA-EDDINE** pour leur soutien moral et
leurs conseils précieux, je vous aime.*

*A mes neveux **MOUHAMED IYAD**, **AHMED DJAD** qu'ALLAH vous garde mes petits anges, je
vous souhaite une longue vie pleine de joie et de réussite.*

*A ma tante **SAMIA** ma deuxième mère qui m'a donné l'amour et le courage pour finir ce
travail.*

*A mes frères **WAIL**, **MADJED** et **ABDOU** qu'ALLAH vous garde.*

*A ma belle-famille **CHAOUCH** un grand merci pour votre soutien et encouragement.*

*A mon binôme, **SOUAAD** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au
long de ce travail.*

*A mes amies d'enfance mes chères : **RANIA**, **ASMA**, **HIDA** et **CHAIMA**.*

*Et enfin à toute la famille de l'université du 8 Mai 1945 : étudiants, enseignants et staff
administratif (Spécialement mon encadreur Dr **KAIDI SOUAD**).*

FADIA

Dédicace

A ma très chère mère

A mon père paix à son âme

A mes enfants

A mon mari

A ma famille

A mes amies....

A mes collègues....

A mes enseignants....

A mon encadreur....

A mon binôme.....

A mon grand amour ...la médecine

SOUAAD

Sommaire

Table des matières

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 14

Chapitre Généralités sur les immunoglobulines

1. Définition..... 4

2. Structure 4

2.1. Chaînes lourdes et légères 4

2.2. Ponts disulfures 4

2.3. Région charnière..... 4

2.4. Domaines..... 4

2.4.1. Domaines constants 5

2.4.1. Domaines variables 5

2.5. Fragment d'immunoglobulines (relation structure/fonction) 5

2.5.1. Fragment Fab..... 6

2.5.2. Fragment Fc..... 6

2.5.3. Fragment F (ab')₂..... 6

3. Classes et sous-classes..... 6

4. Organisation des gènes codants..... 8

5. Fonction biologique..... 9

5.1. Fonctions effectrices portées par le fragment Fab..... 9

5.1.1. Réactions de neutralisation des toxines bactériennes.....	10
5.1.2. Immobilisation des microorganismes bactériens.....	10
5.1.3. Inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces cellulaires.....	10
5.2. Fonctions effectrices portées par le fragment Fc.....	10
5.2.1. Phagocytose et dégradation des particules opsonisées.....	10
5.2.2. Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)	11
5.2.3. Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)	11

Chapitre 2: Les Anticorps Monoclonaux

1. Historique	13
2. Définition.....	14
3. Techniques de Production	14
3.1. Anticorps murins	14
3.2. Anticorps monoclonaux recombinants	15
3.2.1. Anticorps recombinants chimériques	16
3.2.2. Anticorps recombinants humanisés	17
3.2.3. Anticorps recombinants entièrement humains	18
4. Nomenclature	21
4.1. Dénomination Commune Internationale	21
4.2. Nomenclature de l'OMS	22
5. Cibles.....	23
5.1. Antigènes solubles.....	23
5.2. Antigènes membranaires	23
6. Modes d'action	23
7. Limitations des anticorps thérapeutiques	24
7.1. Effets secondaires	25
7.1.1. Infections opportunistes	25
7.1.2. Syndrome cytokinique.....	25

7.1.3.Toxicité d'organe	26
7.1.4.Immunogénicité.....	26
7.2.Production et coût.....	26
7.3.Biodistribution et efficacité	26
7.4.Limitations liées aux modes	27
8.1.Optimisation des propriétés de liaison à l'antigène.....	27
8.2.Optimisation des fonctions effectrices	27
8.2.1.Importance de l'isotype	28
8.2.2.Modification de la région Fc	28
8.2.3.Amélioration de la glycosylation	29
8.2.4.Couplage chimique à des radioéléments et molécules cytotoxiques.....	29

Chapitre 3 :Usage Thérapeutique

1. En cancérologie	31
1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN®)	32
1.2. Ipilimumab (YERVOY®).....	32
1.3. Bevacizumab (AVASTIN®).....	33
1.4. Loncastuximab tesirine (ZYNLONTA®).....	34
2.En immunologie	35
2.1.Cas des maladies auto-immunes.....	35
2.1.1. Adalimumab (HUMIRA®)	35
2.2.Cas de rejet des greffes : Basiliximab (SIMULECT®).....	36
3.En hématologie.....	37
3.1.Rituximab (MABTHERA®)	37
3.2. Emicizumab (HEMLIBRA®)	38
4.En allergologie : Omalizumab (XOLAIR®).....	39
5.En infectiologie	39
5.1.Ibalizumab (TROGARZO®).....	39

5.2.Palivizumab (SYNAGIS®)	40
5.3.Casirivimab imdevimab (RONAPREVE®).....	41
6.En neurologie : Erenumab (AIMOVIG®)	41
Conclusion.....	43
Références bibliographiques	45
Résumé	51

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

AcM : Anticorps Monoclonaux

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADCP : Phagocytose à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNc : ADN complémentaire

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

BAFF : Facteur d'activation des cellules B

BCMA : Antigène de maturation des cellules B

BLyS : Stimulateur des lymphocytes B

CDC : Cytotoxicité dépendante du Complément

CDR : Régions déterminant la complémentarité

CGRP : Peptide relié au gène de la calcitonine

CH : Chaîne Lourde

CL : Chaîne Légère

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

DCI : Dénomination Commune Internationale

EBV : Virus Epstein-Barr

EGF : Facteur de croissance épidermique

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique

ELISA : Technique d'immunoabsorption par enzyme liée

Ep-CAM : Molécule d'adhésion des cellules épithéliales

Fab : Fragment liant l'antigène

Fc : Fragment cristallisable

FcR : Récepteur du Fc

FDA : Administration américaine chargée de la surveillance des denrées alimentaires et des médicaments

FR : Région de charpente

Fv : Fragment variable

HACA : Anticorps Humains Anti- Anticorps Chimériques

HAHA : Anticorps Humains Anti- Anticorps Humanisés

HAMA : Anticorps Humains Anti- Anticorps Murins

HAT : Hypoxanthine, Aminoptérine, Thymidine

HER 2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2

HGPRT : Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transférase

IFN- γ : Interféron γ

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

KDa : Kilo Dalton

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

NK : Tueuse naturelle

RBD : Receptor Binding Domain

SC : Sous-Cutané

scFv : Fragment variable simple chaîne

TK : Thymidine kinase

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

VEGF : Facteur de croissance des cellules endothéliales

VH : Domaine variable de chaîne lourde

VL : Domaine variable de chaîne légère

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

YAC : Chromosome artificiel de levure

Liste des figures

Figure 1: Structure générale d'un anticorps humain de type IgG.....	5
Figure 2: Hydrolyse enzymatique des immunoglobulines par la papaine et la pepsine	6
Figure 3: Différents isotypes d'anticorps diffèrent par leur structure biologique.....	8
Figure 4: Gènes codant les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines	9
Figure 5: Différentes fonction effectrices des immunoglobulines	11
Figure 6: Production des anticorps monoclonaux (technique des hybridomes).....	15
Figure 7: Evolution des types d'anticorps monoclonaux	16
Figure 8: Production d'anticorps chimériques souris-humain.....	17
Figure 9: Production d'anticorps monoclonaux humanisé.....	18
Figure 10: Immortalisation de lymphocytes B mémoires	19
Figure 11: Obtention des AcM par la technique du phage display	20
Figure 12: Obtention des AcM par la souris transgénique.....	21
Figure 13: Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.....	24
Figure 14: Mode d'action des AcM anti-tumoraux.....	31
Figure 15: Mécanisme d'action du Trastuzumab.....	32
Figure 16: Mécanisme d'action de l'Ipilimumab.....	33
Figure 17: Mécanisme d'action du Bevacizumab.....	34
Figure 18: Mécanisme d'action du Loncastuximab tesirine (ZYNLONTA®).....	35
Figure 19: Mécanisme d'action de l'Adalimumab	36
Figure 20: Mécanisme d'action du Basiliximab	37
Figure 21: Mécanisme d'action du Rituximab.....	38
Figure 22: Mode d'action de l'anticorps monoclonal bispécifique émicizumab	38
Figure 23: Mécanisme d'action de l' Omalizumab.....	39
Figure 24: Mécanisme d'action de l'Ibalizumab	40
Figure 25: Mécanisme d'action du Palivizumab	40
Figure 26: Mécanisme d'action du Casirivimab imdevimab.....	41
Figure 27: Mécanisme d'action de l'Erenumab.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1: Propriétés (Poids moléculaires, localisation et rôle) des différentes immunoglobulines	7
Tableau 2: Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux	22

Introduction

Introduction

Les anticorps ou immunoglobulines, sont des glycoprotéines membranaires ou solubles, produites par des cellules spécifiques ; les plasmocytes qui dérivent des lymphocytes B. Les anticorps sont présents en permanence dans le corps et circulent dans les principaux liquides de l'organisme ; le sang et la lymphe. Ils sont l'un des premiers acteurs de la réponse immunitaire de type humorale (**Ait Mebarek, 2012**).

Il est possible, grâce à la technique des hybridomes de produire une quantité indéfinie des anticorps tous identiques, dirigés contre un composé donné. Ce sont les anticorps monoclonaux.

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 une grande efficacité cytotoxique envers les cellules ciblées, le tout en limitant les effets d'immunogénicité aux patients.

Les premiers traitements utilisant des protéines thérapeutiques n'étant pas très efficaces, ces molécules ont connu plusieurs étapes d'optimisation. Historiquement, ces molécules étaient produites à l'aide de lignées cellulaires murines, ce qui les rendait fortement immunogènes pour les patients. En premier lieu, les améliorations des AcM ont donc consisté à les rendre moins néfastes afin d'éviter tout déclenchement du système immunitaire contre le traitement. Pour cela, les anticorps ont été peu à peu humanisés en utilisant différentes techniques de génomique jusqu'à obtenir une immunogénicité faible voire nulle. La seconde étape de perfectionnement a résidé dans l'orientation des protéines thérapeutiques vers des cibles précises. Les molécules ont été progressivement modifiées afin de les rendre plus spécifiques vis-à-vis d'épitopes exprimés uniquement par les cellules tumorales. C'est le cas notamment des anticorps monoclonaux bispécifiques, qui augmentent la spécificité des AcM en identifiant plusieurs épitopes grâce à leurs deux sites de reconnaissances distincts. Enfin, le pouvoir cytotoxique des protéines thérapeutiques a été retravaillé afin de les rendre plus puissantes dans l'élimination des cellules cancéreuses.

La proposition la plus prometteuse a été de dériver les AcM à l'aide d'une petite molécule cytotoxique pour obtenir des immunoconjugués (ADC). Les AcM utilisés en immunothérapie, en remplacement ou en Complément de chimiothérapie, se sont développés jusqu'à intégrer le marché florissant des biomolécules thérapeutiques. Ces dernières années, les ventes de plusieurs AcM ou dérivés de AcM ont atteint le top 10 sur le marché des biomolécules pharmaceutiques (**Giorgetti, 2019**).

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 :

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

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

Dans le 3^{ème} chapitre nous démontrons les principaux domaines d'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique.

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

Chapitre 1

Généralités sur les

immunoglobulines

1. Définition

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines porteuses de l'activité d'anticorps 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

Une immunoglobuline comporte :

2.1. Chaines lourdes et légères

Les Ac sont des glycoprotéines de la superfamille des Ig formées de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (CH) et 2 chaînes légères (CL) qui sont reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures assurant une flexibilité de la molécule (Figure 1) (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

Outre les ponts disulfures qui unissent les chaînes lourdes entre elles et les chaînes légères aux chaînes lourdes, il existe des ponts disulfures sur chaque chaîne lourde et sur chaque chaîne légère. Ces ponts créent des régions d'environ 110 acides aminés appelées domaines (Colarie, 2007).

2.4.1. 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**).

2.4.1. 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 (ou paratope) de l'Ag (Figure 1). 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 un Ac. Les fragments Fab reconnaissent une protéine (**Moustshen et Scheen, 2009**).

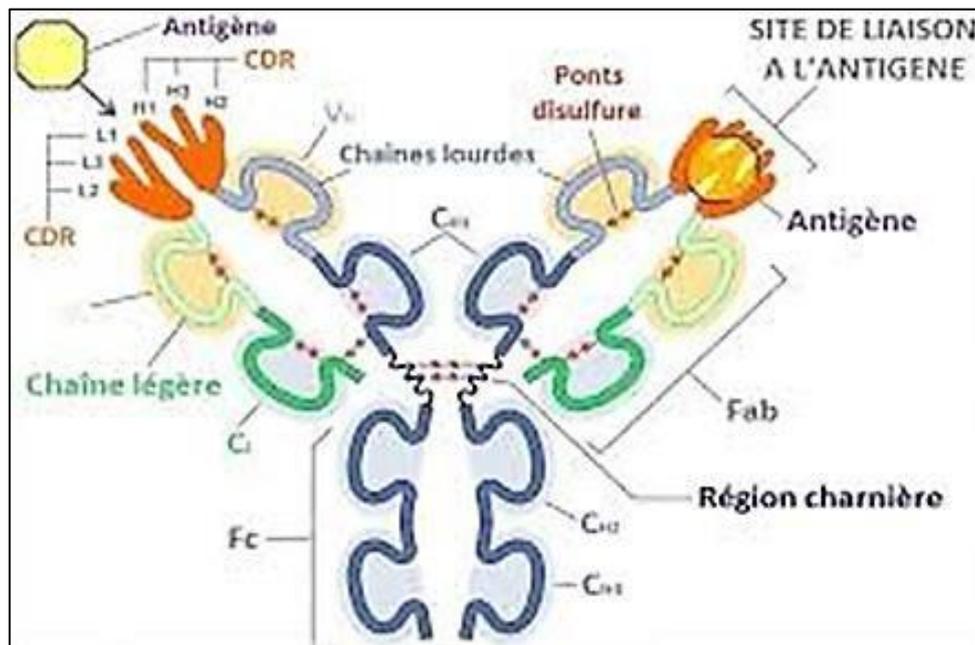


Figure 1: Structure générale d'un anticorps humain de type IgG (**Azam, 2018**).

2.5. Fragment d'immunoglobulines (relation structure/fonction)

Les anticorps peuvent être caractérisés par différents fragments obtenus par un clivage enzymatique à la papaine 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 comportant le site de liaison à l'antigène) 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 monovalent. 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, 2016**).

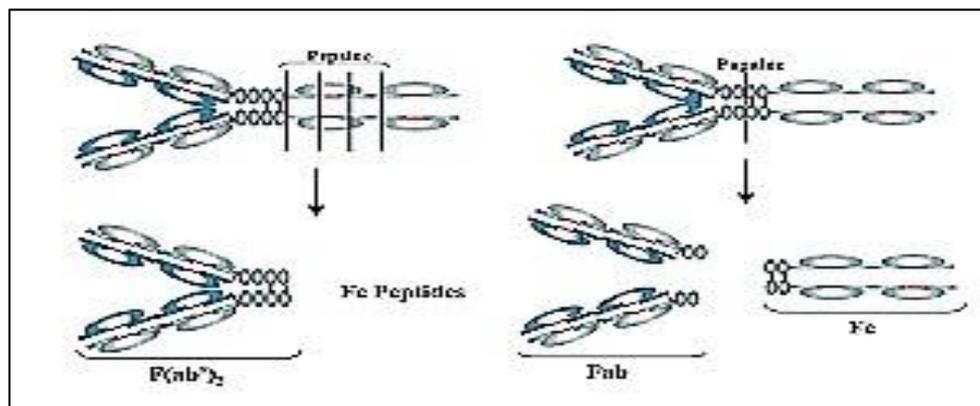


Figure 2: Hydrolyse enzymatique des immunoglobulines par la papaïne et la pepsine (**Hélène, 2015**).

3. Classes et sous-classes

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 définis par les domaines constants des chaînes lourdes C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4, C α 1 et C α 2, respectivement. Les autres isotypes (IgM, IgD et IgE) ne possèdent pas de sous-classes (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 1: 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	Lymphocyte B, sang	Basophile mastocyte
Rôle	Neutralisation des toxines bactérie virus	Agglutination neutralisation et des bactéries et virus	Agglutination voie classique du complément	Allergie Neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

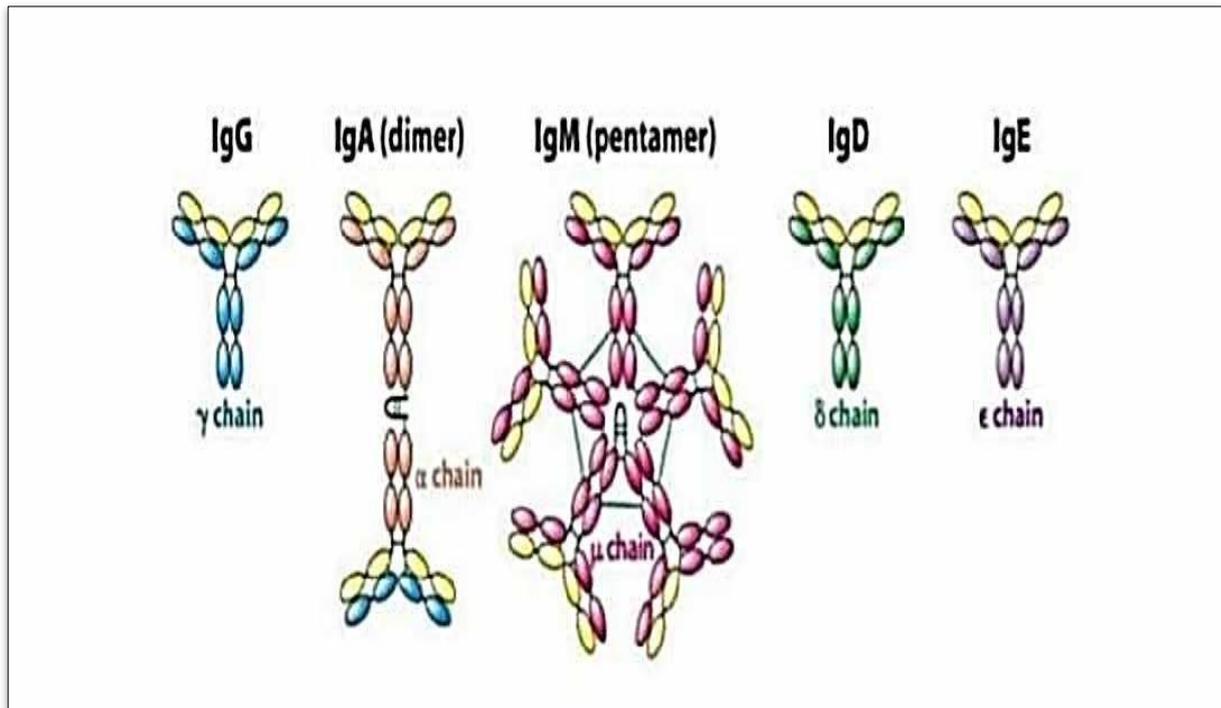


Figure 3: Différents isotypes d'anticorps diffèrent par leur structure biologique
(Boutouil, 2018).

4. Organisation des gènes codants

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines sont synthétisées à partir de familles de gènes indépendants répartis en segments pouvant être recombinaisonnés 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 (en position 14q32.33). Celle des gènes codant pour la chaîne légère κ se localise sur le chromosome 2 (position 2p11) et celle des gènes codant pour la chaîne légère λ se situe sur le chromosome 22 (position 22q11) (Azam, 2018).

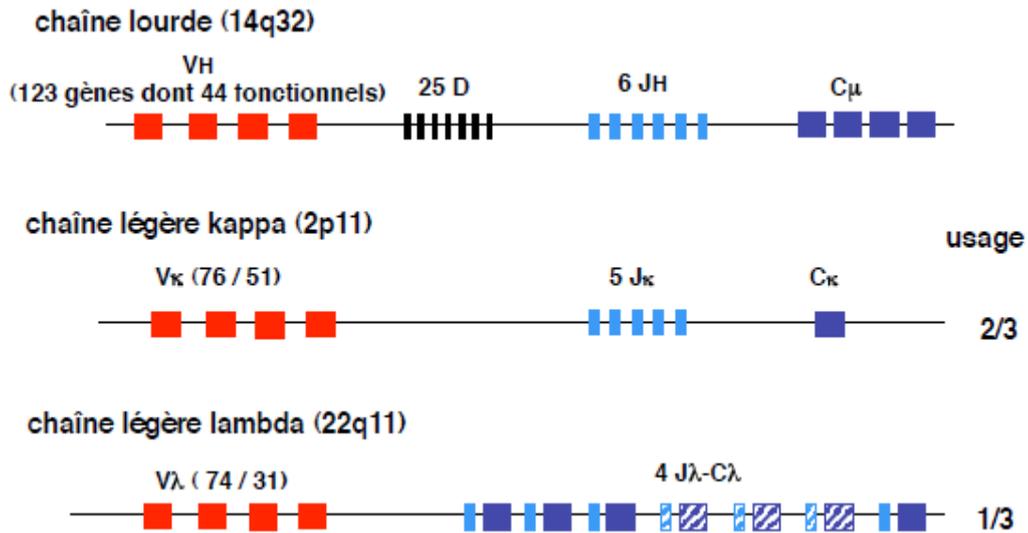


Figure 4: Gènes codant les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines

(Garot, 2015)

5. Fonction biologique

La fonction biologique des anticorps est de participer à la réponse immunitaire en neutralisant et/ou en éliminant les agents étrangers : bactéries, virus, parasites ou autres composés étrangers à l'organisme. Les anticorps représentent la réponse humorale de l'organisme contre les antigènes et peuvent activer la réponse cellulaire ou cytotoxique. Les antigènes présentent généralement de nombreux épitopes et sont donc reconnus par un large nombre d'anticorps présents sur les lymphocytes B. Une fois activés et différenciés, ces lymphocytes B déclenchent une réponse de type polyclonale. Plusieurs anticorps dirigés contre plusieurs épitopes d'un même antigène seront sécrétés en même temps (Ait Mebarek, 2012).

5.1. Fonctions effectrices portées par le fragment Fab

La fonction neutralisante d'un anticorps consiste soit à piéger un ligand, par exemple une toxine, soit à se fixer à des antigènes de pathogènes présentés à la surface de cellules infectées ou à la surface d'une bactérie pathogène ou d'un virus, bloquant ainsi leur fixation sur des récepteurs cellulaires. Les interactions antigène-anticorps peuvent aussi bien faire intervenir des liaisons hydrogène qu'électrostatiques ou encore les forces de Van der Waals ou des liaisons hydrophobes.

Un anticorps peut aussi se lier à un récepteur membranaire perturbant la transduction du signal induite par la fixation de facteurs de croissance ou provoquant une internalisation conduisant à une réduction de la densité du récepteur à la surface des cellules (Juliette, 2019).

5.1.1. 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**). Ces anticorps permettent de neutraliser les bactéries et les virus en facilitant leur élimination. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau muqueux (Figure 5) (**Nzepa, 2020**).

5.1.2. Immobilisation des microorganismes bactériens

Les anticorps se fixent aux antigènes des flagelles de bactéries mobiles, limitant ainsi leur dissémination dans les tissus avoisinants (**Heitzman, 2013**)

5.1.3. 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. Fonctions effectrices portées par le fragment Fc

Le fragment Fc possède quant à lui des fonctions effectrices et est à l'origine de plusieurs processus : transport des anticorps à travers la barrière placentaire, transport transepithelial, inhibition du catabolisme, et activation des voies cytotoxiques dépendantes du complément ou de cellules immunitaires. Le lien entre le système immunitaire et les anticorps est assuré par leur interaction via les protéines du complément et les récepteurs au fragment Fc (**Galmiche, 2016**).

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 les IgG. À cette fin, macrophages et neutrophiles sont fournies avec des récepteurs qui lient les parties Fc. Cette activation provoque la phagocytose et la transduction de signal suivant qui conduit à une activité microbicide et au processus inflammatoire (Figure 5) (**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, 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) (Ait Mebarek, 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 polynucléaires et activer ces dernières pour détruire la cellule cible. Ainsi, les cellules NK expriment le récepteur de faible affinité FcγRIII (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 (Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) (Figure 5) (Guislaine *et al.*, 2018).

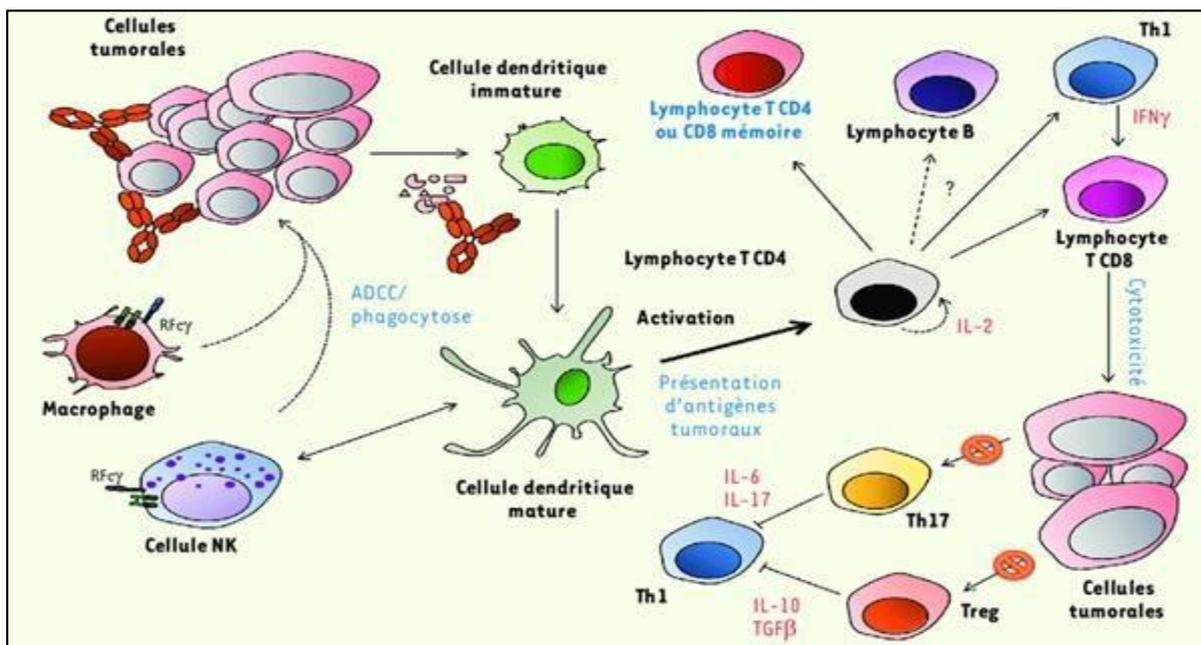


Figure 5: Différentes fonction effectrices des immunoglobulines (Casadevall *et al.*, 2004).

Chapitre 2
Les Anticorps Monoclonaux

1. Historique

En 1906, Paul Ehrlich, médecin allemand, a été le premier à rêver d'un boulet magique ou d'un missile guide capable de tuer des cellules cancéreuses (**Ehrlich, 1906**). Dans les années 1950, l'observation d'une régression tumorale après l'administration de sérums poolés avait encouragé les scientifiques à explorer des méthodes destinées à stimuler le système immunitaire comme outil thérapeutique pour lutter contre les cancers (**Wright et al., 1976**). Le but était de développer des anticorps spécifiques dirigés contre une cible unique et capable d'inhiber la progression tumorale, tout en épargnant les tissus sains. Cependant, l'utilisation de sérums poolés ne fournissait pas une source reproductible d'anticorps compatible avec le développement d'essais cliniques. En 1975 était la mise au point de la technique des hybridomes par Georges Kohler et César Milstein, il est devenu possible de produire in vitro des anticorps murins de spécificité unique en quantité quasi illimitée (**Kohler et al., 1975**).

Le premier essai clinique d'un anticorps monoclonal pour le traitement d'un lymphome a été décrit en 1980 (**Nadler et al., 1980**). Malheureusement, les essais cliniques effectués au cours des années 1980 n'ont pas démontré que les anticorps monoclonaux pouvaient être les boulets magiques tant espérés pour traiter les cancers. En dehors de leur efficacité clinique limitée, ils présentaient des effets indésirables suffisamment sérieux pour limiter leur utilisation, tels que la formation d'anticorps humain anti-immunoglobuline murine ou HAMA (human anti-mouse antibodies), ou encore des obstacles limitant leur efficacité, tel qu'un faible accès de l'anticorps à la tumeur. De plus, les anticorps murins ont une demi-vie courte dans le sérum, ainsi qu'une capacité limitée pour recruter des effecteurs cellulaires ou les protéines impliquées dans la réponse immune et réaliser une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps ou une cytotoxicité dépendante du complément. Le premier anticorps monoclonal approuvé pour une utilisation thérapeutique est OKT-3, approuvé en 1986 (muromomab, Orthoclone), utilisé en transplantation rénale humaine. Par la suite, le développement d'autres anticorps fut relativement décevant.

L'observation de quelques réponses cliniques, en particulier chez les patients avec un lymphome T ou un lymphome B, avait stimulé la recherche de solutions pour améliorer l'efficacité des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique (**Miller et al., 1981 ; Miler et al., 1982**). En outre, d'importants travaux ont été effectués pour pallier le problème de la formation d'anticorps humains anti-anticorps murins induits par la présence d'anticorps murins, donc étrangers. Le développement de l'ingénierie génétique des anticorps a permis de transformer

progressivement les anticorps murins en anticorps humains. Ces efforts allaient conduire à améliorer l'efficacité thérapeutique des anticorps dès 1995, mais à partir de 1998, de nombreux anticorps fassent l'objet d'essais cliniques pour le traitement de diverses maladies, notamment pour le traitement des tumeurs (Schindele, 2009).

2. Définition

Les anticorps monoclonaux sont 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 (Stoessel, 2012). Köhler et Milstein, (1975) 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).

3. Techniques de Production

La technique des hybridomes de Georges Kohler et César Milstein permet de produire des anticorps monoclonaux dits de première génération, c'est-à-dire des anticorps murins dont l'utilisation thérapeutique a donné des résultats décevants. Deux voies technologiques principales ont été suivies pour tenter d'améliorer l'efficacité thérapeutique des anticorps. La première consiste à modifier l'anticorps lui-même pour le rendre moins immunogène et pour améliorer son accès à la tumeur ou sa pénétration intratumorale. L'autre voie consiste à coupler l'anticorps à d'autres molécules (toxine, agent cytotoxique, isotope radioactif, enzyme...) afin de guider ces molécules sur le site tumoral et d'augmenter l'efficacité de la molécule couplée à l'anticorps (Schindele, 2009).

3.1. Anticorps murins

La technique de la production des AcM murins, 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 qui sont 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 (Figure 6) (Allard, 2020). Cependant, ces anticorps provoquent chez le patient le

développement d'une réponse immunitaire humaine dont elle peut causer des réactions toxiques ainsi que l'élimination rapide de l'anticorps, provoquant ainsi 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, 2016).

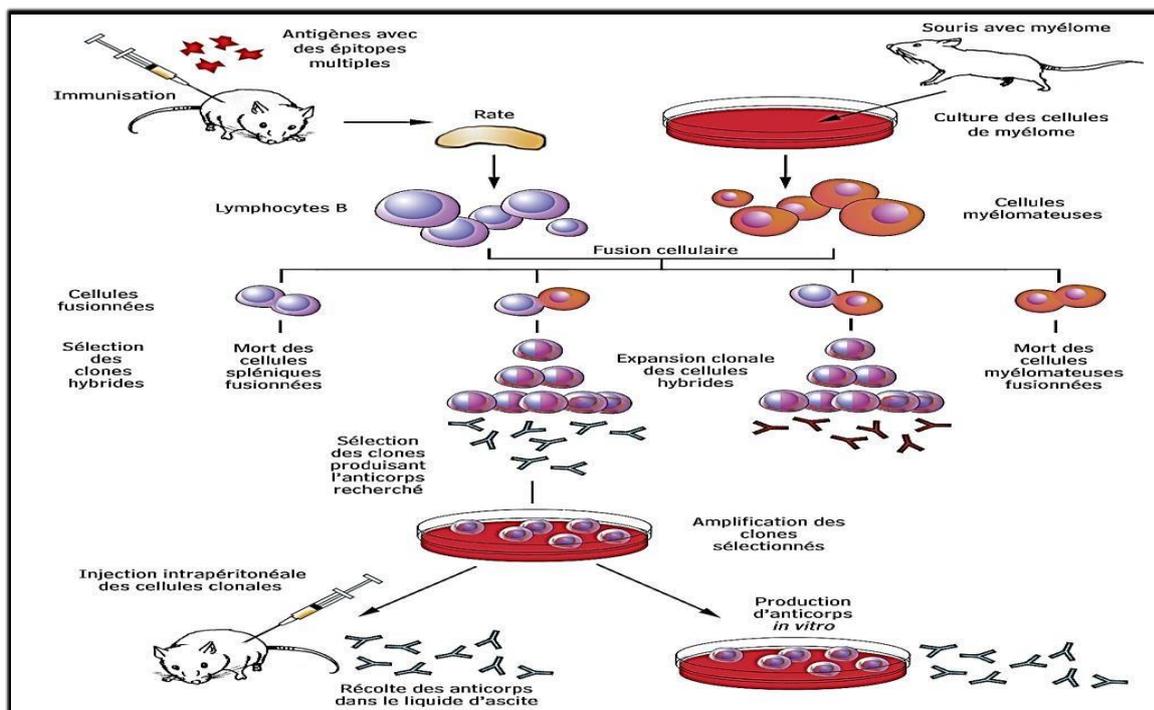


Figure 6: Production des anticorps monoclonaux (technique des hybridomes) (Toucas, 2018).

3.2. Anticorps monoclonaux recombinants

La technique d'humanisation a 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). Grâce au progrès de la technologie et du génie génétique, les AcM recombinants ont vu le jour. Les AcM chimériques, constitués des domaines constants humains associés aux domaines variables murins. Les AcM humanisés où seule la partie reconnaissant l'antigène est murine. Et enfin les AcM entièrement humains (Figure 7) (Toucas, 2018).

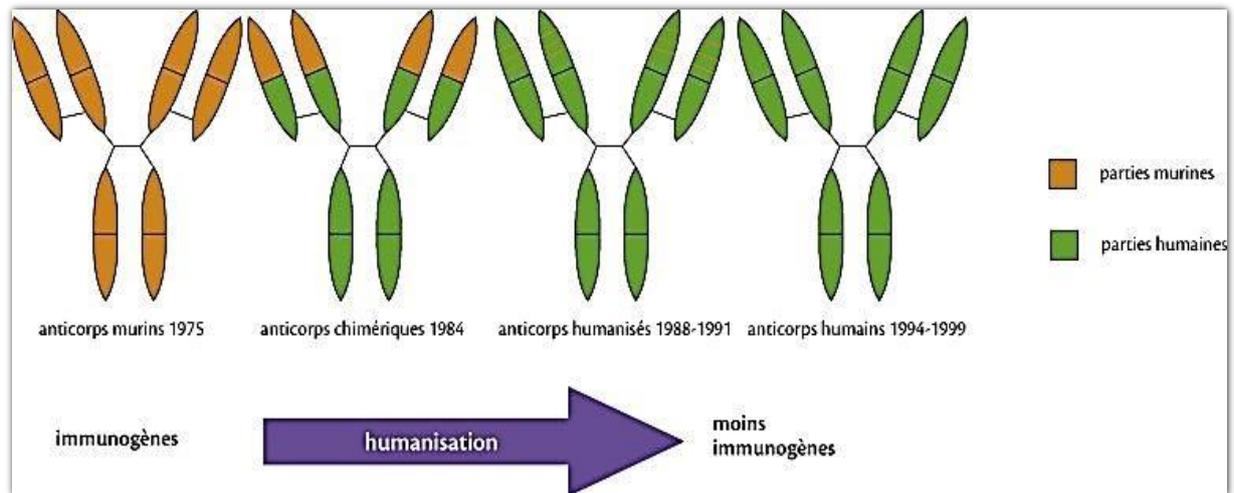


Figure 7: Evolution des types d'anticorps monoclonaux (Gassies, 2022).

3.2.1. 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 sont formés par l'association des domaines variables d'un anticorps monoclonal murin et des domaines constants d'un anticorps humain. Ces anticorps chimériques sont 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 8). De tels anticorps sont 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 Anti Chimeric Antibodies) doivent être

diminuées. C'est pour cela que d'autres technologies ont été développées (Ait Mebarek, 2012).

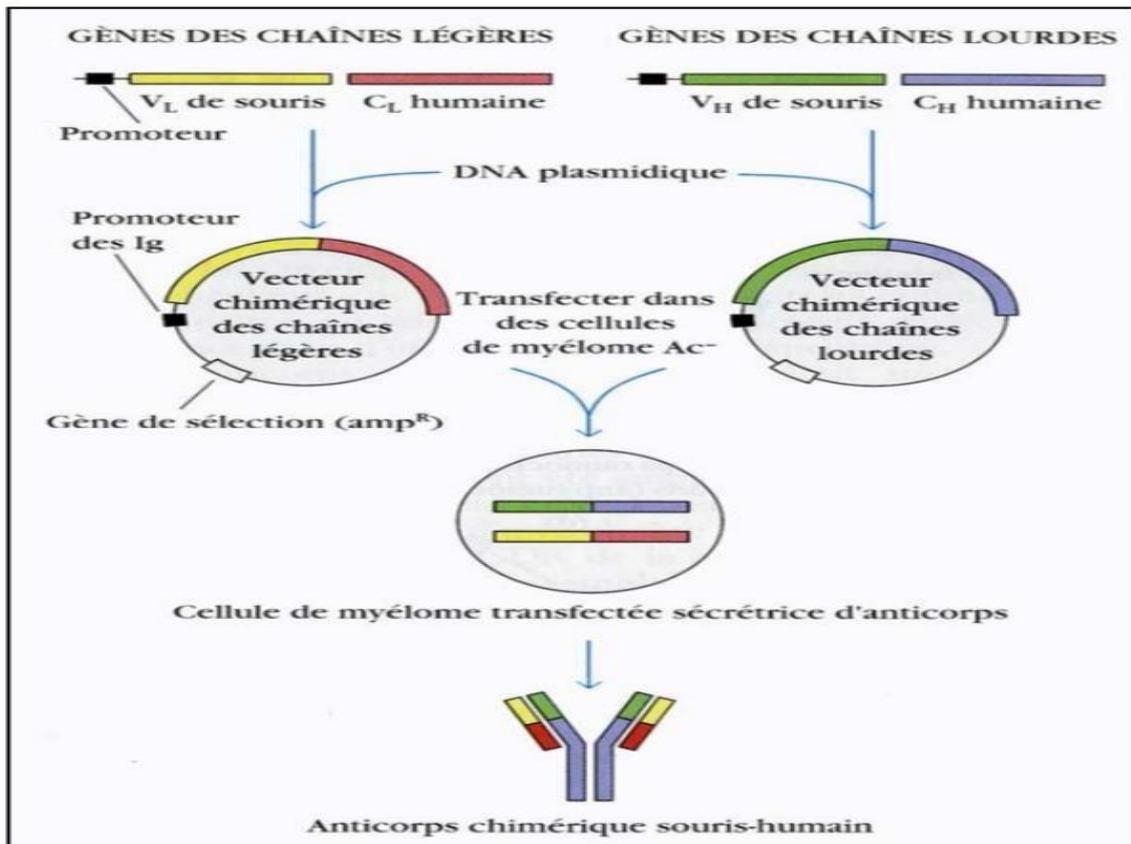


Figure 8: Production d'anticorps chimériques souris-humain (Bourgeois, 2007).

3.2.2. Anticorps recombinants humanisés

Les anticorps humanisés sont technologiquement plus difficiles à obtenir que les anticorps chimériques. Le principe général de l'humanisation, tel que proposé par Greg Winter consiste à greffer les régions hypervariables qui forment le 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. 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).

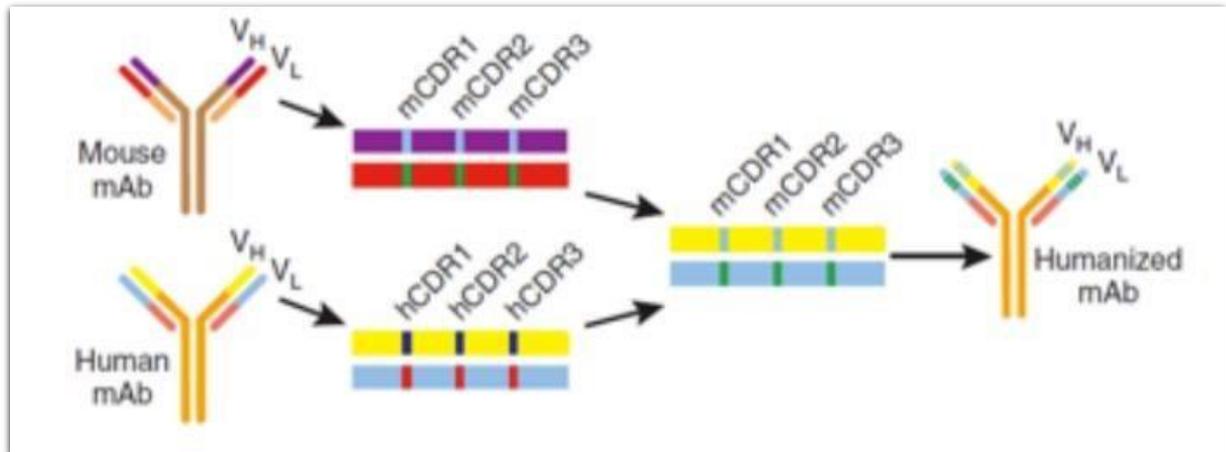


Figure 9: Production d'anticorps monoclonaux humanisé (Allard, 2012).

3.2.3. Anticorps recombinants entièrement humains

Des technologies réalisées 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).

a. 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 où 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 et des donneurs n'ayant jamais été en contact avec l'antigène, appelés des donneurs naïfs (Ait Mebarek, 2012).

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 10) (Ait Mebarek, 2012).

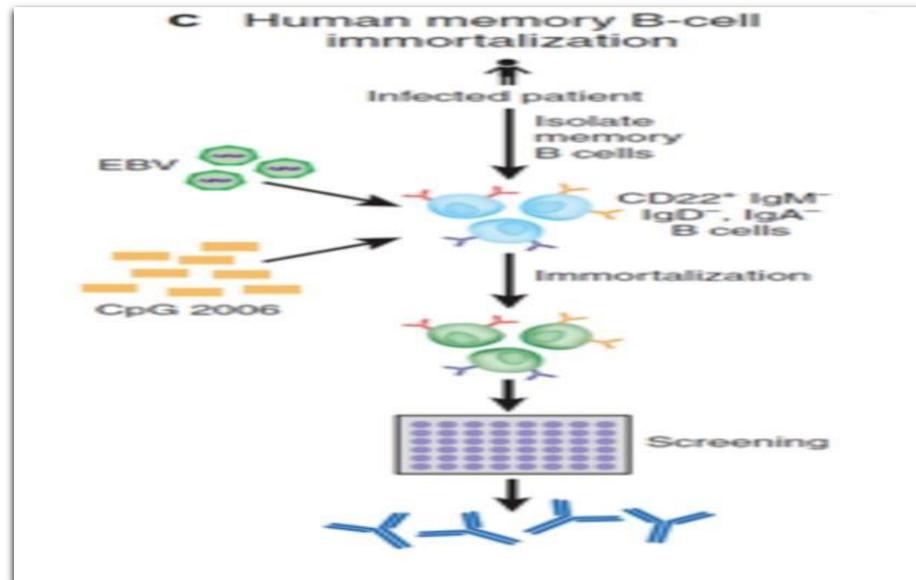


Figure 10: Immortalisation de lymphocytes B mémoires (Allard, 2012)

b. Phage display

Cette technique se caractérise par la présentation, par un bactériophage, de peptides à sa surface (fragments d'anticorps). 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 qui est un antigène, dans le but de sélectionner et d'isoler une population monoclonale de phages se liant à cette cible (Allard, 2012). 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 filamenteux 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 11). 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).

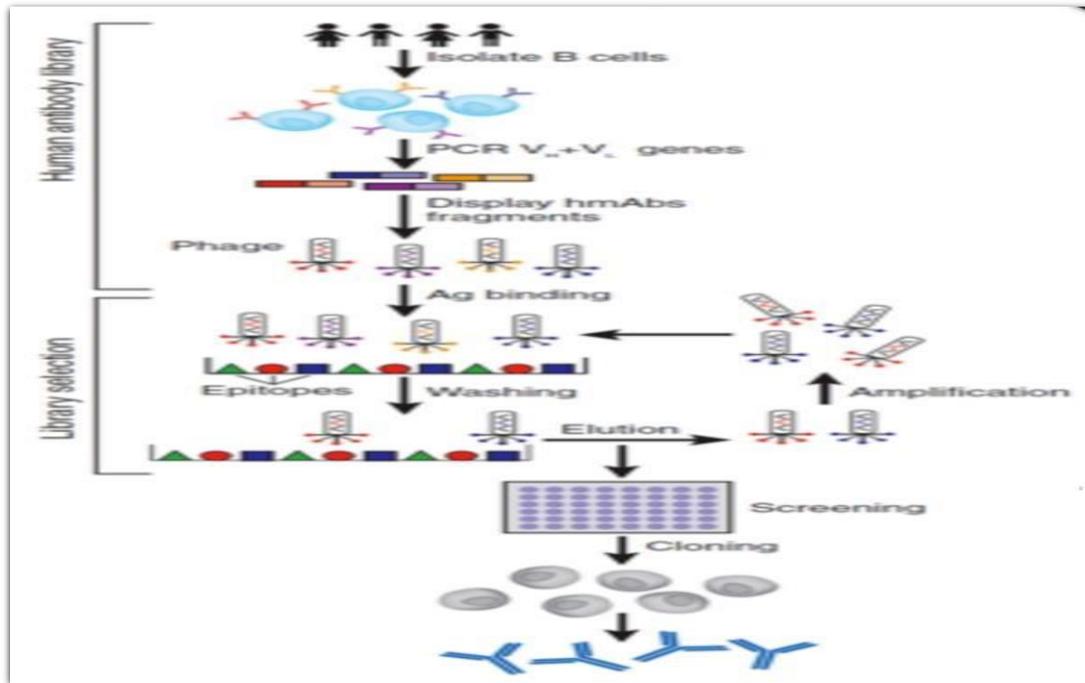


Figure 11: Obtention des AcM par la technique du phage display (Allard, 2012).

c. 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 (ES). 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 ou 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 recombiner 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 12) (Bellet *et al.*, 2008).

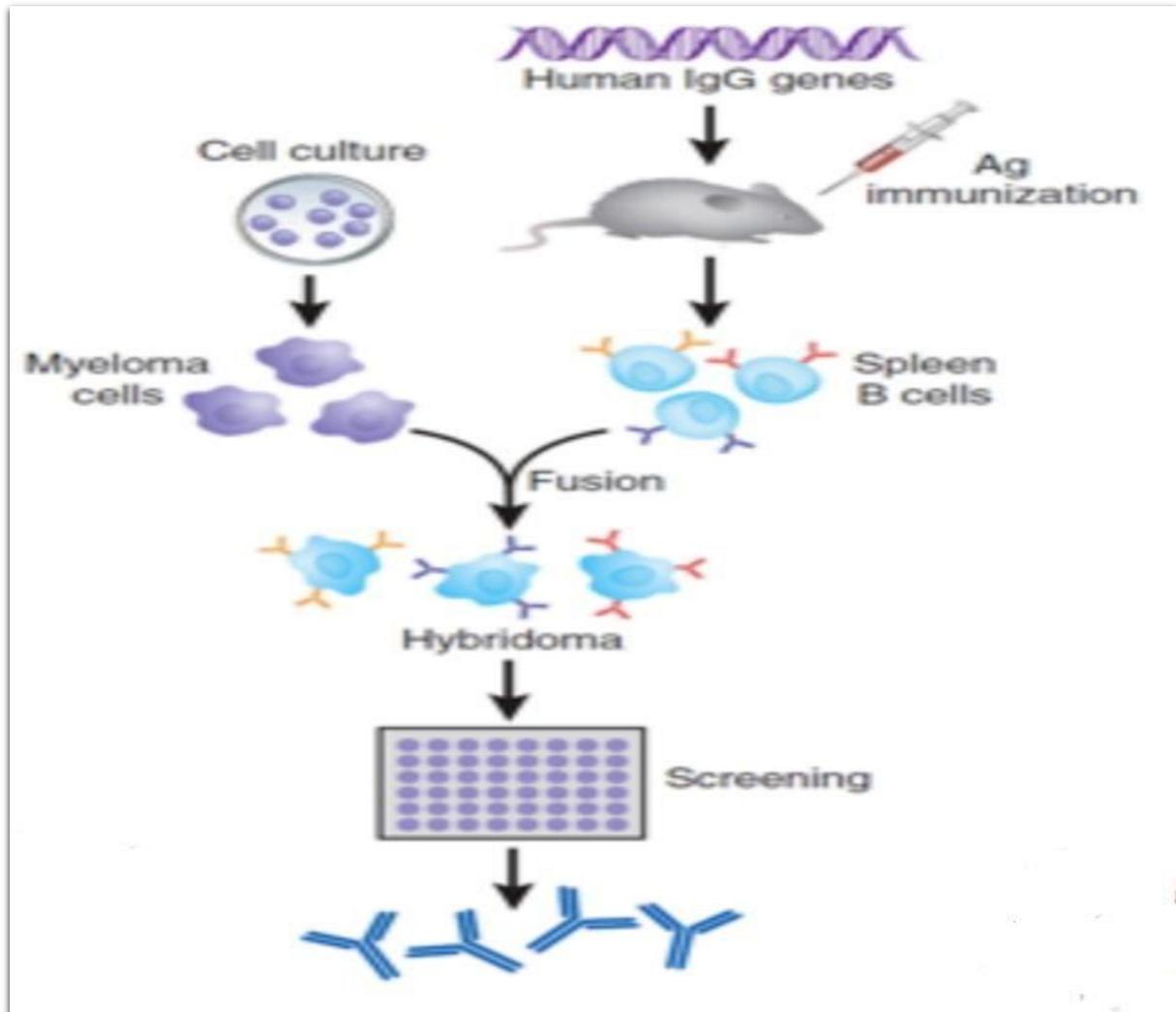


Figure 12: Obtention des AcM par la souris transgénique (Allard, 2012).

4. Nomenclature

4.1. Dénomination Commune Internationale

Les anticorps monoclonaux, tout comme les autres molécules thérapeutiques, ont une Dénomination Commune Internationale (DCI) permettant leur identification. Le suffixe utilisé est « mab » pour « monoclonal anti body ». A ce préfixe viennent s'ajouter 2 syllabes. La 1ère syllabe précise la source de l'anticorps et la 2ème syllabe indique la cible visée (tableau 2).

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 » (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	-axo- hybride Rat/Murin	
	-neu(r) tumeur nerveux		
-tox(a) toxine comme cible			

4.2. Nomenclature de l'OMS

Une nouvelle version du système dénomination des anticorps monoclonaux et dérivés a été adoptée par l'OMS lors de la 73e consultation sur les DCI tenue en octobre 2021. La nouvelle nomenclature des AcM va permettre de diviser les molécules qui contiennent un domaine variable d'immunoglobuline en quatre groupes dont trois groupes pour les immunoglobulines

monospécifiques et le dernier pour les immunoglobulines bispécifiques et multispécifiques. Quatre nouveaux suffixes ont donc été définis :

-tug : immunoglobuline non modifiée

-bart : immunoglobuline avec des domaines constants modifiés

-mig : immunoglobuline bi ou multispécifique

-ment : fragments d'immunoglobuline (OMS , 2022)

5. Cibles

Le choix de la molécule cible est majeur puisque cela définit l'efficacité de l'anticorps et les effets secondaires qu'il pourrait entraîner. Les cibles des anticorps peuvent être classées en deux types : antigènes solubles et antigènes membranaires (**Ait Mebarek, 2012**)

5.1. Antigènes solubles

Les molécules ciblées sont principalement des cytokines comme le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) ou des interleukines (IL-12/IL-23, IL-1, IL-6). On retrouve également des composants du complément (C5), des facteurs de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et EGFR (Epidermal Growth Factor) (**Mazhoura, 2012**).

5. 2. Antigènes membranaires

Les cibles membranaires des anticorps peuvent être des récepteurs de facteurs de croissance (EGF-R, HER-2) ou de cytokines, des molécules d'adhérence impliquées dans les interactions cellulaires Ep-CAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule), intégrine VLA-4, LFA1 (Leukocyte Fonction Associated Antigen), molécule CD11a 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 (**Ait Mebarek, 2012**).

6. Modes d'action

Le mécanisme d'action des (AcM) est double : un mécanisme dépendant de la région Fab et autre dépendant de la région Fc. La liaison de la région Fab à sa cible, qu'elle soit circulante ou membranaire, permet généralement l'antagonisme pharmacologique de l'action

de cette dernière. Il est beaucoup plus rare que la liaison de l'anticorps à sa cible ait comme conséquence une activation cellulaire (action agoniste d'un récepteur par exemple).

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 RFcγ et les activateurs, induisant ainsi une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Un AcM peut en fait avoir une action thérapeutique au travers de plusieurs voies d'action pharmacologique (Figure 13) (Bejan Angoulvant et Alexandre, 2020).

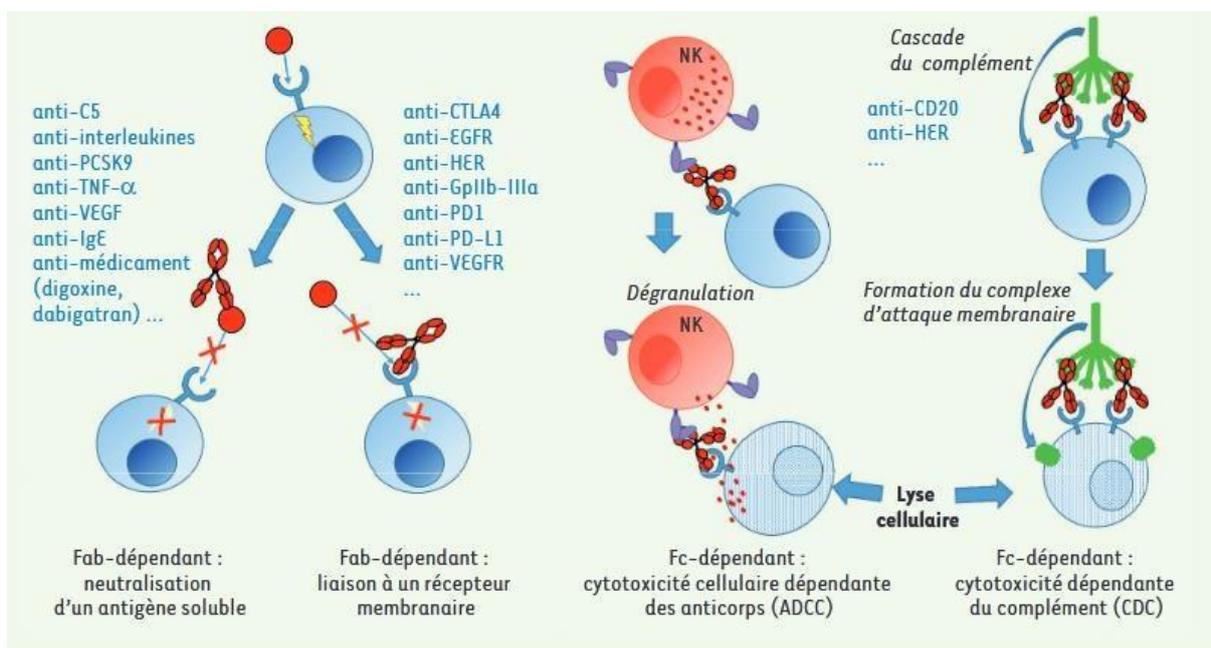


Figure 13: Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique (Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2020).

7. Limitations des anticorps thérapeutiques

A leur début, une des principales limitations à l'utilisation clinique des anticorps thérapeutiques était leur forte immunogénicité. Ce problème a été quasiment résolu avec l'apparition des anticorps humanisés et totalement humains qui ont permis de valider et d'accroître l'utilisation des anticorps monoclonaux dans diverses pathologies. Cependant, il existe toujours des limitations importantes qui freinent l'utilisation massive des anticorps en clinique, principalement le coût excessif des traitements, le manque d'efficacité (surtout en

oncologie) et dans des cas plus rares, la survenue d'effets indésirables graves (**Bertrand Allard, 2012**).

7.1. Effets secondaires

Les anticorps monoclonaux sont caractérisés par une très grande spécificité pour leur cible, une longue demi-vie et bonne tolérance générale chez l'homme, ce qui leur confère un rapport bénéfices /risques élevé. Néanmoins, l'expérience clinique montre que les anticorps thérapeutiques ne sont pas dénués d'effets toxiques chez les patients traités, des effets qui peuvent parfois être très graves et difficiles à prévoir. L'ensemble des effets toxiques incluent : les infections opportunistes, le syndrome cytokinique, la toxicité d'organe et l'immunogénicité (**Allard, 2012**).

7.1.1. Infections opportunistes

L'augmentation du risque infectieux est particulièrement associée à certains anticorps ciblant des antigènes comme le CD52, le TNF- α ou l'intégrine VLA4. Le blocage de ces molécules et/ou la déplétion des cellules exprimant ces antigènes affectent grandement l'immunité anti-infectieuse, ce qui favorise l'apparition d'infections opportunistes parfois mortelles pour les patients notamment le natalizumab qui est un anti-VLA4 utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque (**Allard, 2012**).

7.1.2. Syndrome cytokinique

De nombreux anticorps déclenchent le relargage de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et/ou IFN- γ) à la suite de la fixation sur leur cible ou en recrutant des effecteurs immunitaires grâce au fragment Fc. Les symptômes incluent une dyspnée, de la fièvre, des frissons et quelquefois une urticaire. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec des anticorps à actions cytotoxiques comme le rituximab lors des premières injections et s'atténuent généralement au cours du traitement. Pour certains anticorps, comme le muromonab (anti-CD3) la libération de cytokines est importante et brutale, on parle alors d'un choc cytokinique ou « tempête » cytokinique résultant d'une activation massive des lymphocytes T et induisant une toxicité très sévère chez les sujets traités (**Allard, 2012**).

7.1.3. Toxicité d'organe

La toxicité liée à certains anticorps provient du fait que l'antigène ciblé par l'anticorps est exprimé significativement dans des tissus sains. Par exemple, les atteintes dermatologiques (de type rash) consécutives à l'injection du cétuximab sont dues à l'expression du récepteur HER1 (EGFR) au niveau de la peau. De même, la cardiotoxicité observée avec le trastuzumab est due à une expression du récepteur HER2 au niveau des cardiomyocytes (Allard, 2012).

7.1.4. Immunogénicité

Certaines toxicités sont totalement indépendantes de l'antigène cible mais résultent en fait du caractère immunogène des anticorps. Ce type de toxicité se retrouve surtout dans le cas des anticorps chimériques ou murins et peut parfois aboutir à des chocs anaphylactiques. Le développement des anticorps humanisés et humains a grandement réduit le problème de l'immunogénicité des anticorps thérapeutiques. Néanmoins, la présence d'épitopes immunogènes sur les régions hypervariables (à cause de séquences murines pour les anticorps humanisés ou du phénomène d'hypermutation somatique pour les anticorps humains) ne permet pas d'éviter totalement les réponses HAHA qui peuvent réduire l'efficacité des traitements à base d'anticorps humanisés ou humains (Allard, 2012).

7.2. Production et coût

La production des anticorps thérapeutiques nécessite la présence d'une machinerie enzymatique eucaryote afin d'obtenir des molécules biologiquement actives. Cependant, ces procédés de production restent très onéreux (milieux de culture et suppléments, étapes de purification et de validation). Les traitements sont donc très coûteux et s'élèvent généralement à plusieurs milliers d'euros par mois et par patient. Des systèmes de production alternatifs sont envisagés et pourraient permettre de diminuer les coûts de production tout en améliorant l'efficacité thérapeutique des anticorps monoclonaux (Allard, 2012).

7.3. Biodistribution et efficacité

Des anticorps de trop haute affinité vont être piégés à la périphérie de la tumeur (lors de leur première rencontre avec l'antigène), alors que des anticorps moins affins ont la possibilité de se dissocier plus facilement du premier antigène rencontré, ce qui leur permet de pénétrer plus profondément dans la masse tumorale et d'améliorer leur rétention, leur distribution et, au final, leur efficacité thérapeutique (Allard, 2012).

7.4. Limitations liées aux modes

Les anticorps monoclonaux ont souvent plusieurs modes d'action qui combinent, par exemple, le blocage d'une molécule de surface avec le recrutement des effecteurs immunitaires. Des preuves cliniques indiquent que les fonctions effectrices (notamment l'ADCC) médiées par le fragment Fc ont un rôle majeur dans l'efficacité des anticorps thérapeutiques. L'activation des fonctions effectrices des anticorps *in vivo* est entravée par plusieurs phénomènes. Premièrement, le fait que 80% de la population possèdent le variant de faible affinité du FcγRIIIa est un problème majeur qui limite le déclenchement de l'ADCC. Deuxièmement, la majorité des anticorps thérapeutiques sur le marché est largement fucosylée au niveau du Fc, une modification qui diminue significativement l'efficacité de l'ADCC. Troisièmement, une fois injectés dans la circulation, les anticorps thérapeutiques entrent en compétition avec une forte concentration d'IgG sériques capables d'interagir avec le FcγRIIIa (Allard, 2012).

8. Anticorps optimisés

Le but de l'ingénierie des anticorps est d'améliorer les propriétés pharmacologiques des anticorps thérapeutiques afin d'accroître leur efficacité et leur sécurité d'utilisation. Deux approches sont possibles : optimiser les propriétés préexistantes ou doter les anticorps de nouvelles fonctionnalités (Allard, 2012).

8.1. Optimisation des propriétés de liaison à l'antigène

La bonne interaction de l'anticorps avec son antigène cible est une des propriétés les plus importantes pour un anticorps thérapeutique. Grâce aux techniques de phage display et de mutagenèse, la maturation de l'affinité des anticorps *in vitro* est désormais relativement aisée. Des mutations localisées ou aléatoires sont effectuées au niveau des régions variables (CDRs ou FRs), puis sélectionnées par phage display en fonction de l'amélioration de l'affinité du paratope pour sa cible. Ainsi, grâce à cette approche, des anticorps de haute affinité peuvent être sélectionnés (Allard, 2012).

8.2. Optimisation des fonctions effectrices

Les fonctions effectrices des anticorps thérapeutiques sont portées par le fragment Fc. L'optimisation du « profil effecteur » des anticorps est un paramètre important pour leur efficacité et leur sûreté clinique, qui doit être guidé par la nature de l'antigène ciblé, la stratégie

thérapeutique envisagée et le contexte clinique de la pathologie. L'optimisation des fonctions effectrices peut s'effectuer de différentes façons : en changeant l'isotype de l'anticorps, en introduisant des mutations dans la portion Fc ou en modifiant le type de glycosylation ou encore en greffage de molécules cytotoxiques (Allard, 2012).

8.2.1. Importance de l'isotype

Compte tenu de leur caractéristiques (forte spécificité, forte affinité, durée de vie la plus longue), les IgGs sont préférées pour les anticorps thérapeutiques par les laboratoires et les groupes pharmaceutiques. 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 (FcγRI, RIIa/c, et RIII), tandis que les IgG4 se fixent uniquement aux récepteurs FcγRI et IIb et les IgG2 aux FcγRIIa. L'isotype de l'immunoglobuline conditionne donc le type de réponse cytotoxique et leur choix est de première importance pour élaborer un anticorps thérapeutique (Jefferis, 2007). La plupart des anticorps utilisés en thérapie sont des IgG1 car ils activent le plus efficacement les fonctions effectrices ADCC et CDC. Ce sont d'ailleurs ceux qui sont rencontrés le plus fréquemment naturellement (60% des IgGs totaux) (Ait Mebarek, 2012).

8.2.2. Modification de la région Fc

De nombreux travaux ont visé à manipuler la région Fc, par l'introduction de mutations, afin de moduler cette réponse effectrice (Shields *et al.*, 2001) où la mutation de certains acides aminés a permis d'augmenter spécifiquement l'affinité du fragment Fc pour le récepteur FcγRIIIa (activateur de la fonction effectrice) et de diminuer l'affinité pour le récepteur FcγRIIb (inhibiteur) (Shields *et al.*, 2001 ; Lazar *et al.*, 2006). La combinaison de ces mutations augmente considérablement l'activité effectrice de l'anticorps. Il est également possible d'augmenter la cytotoxicité liée au complément. Ainsi, des variants d'un anticorps anti-CD20 ont vu leur activité CDC augmentée et ceci en corrélation avec une amélioration de l'affinité pour la molécule C1q (Moore *et al.*, 2010). De plus, des substitutions effectuées sur le même variant ont pu être combinées de façon à améliorer la fixation au récepteur FcγR, optimisant ainsi le répertoire entier des fonctions effectrices cytotoxiques (Ait Mebarek, 2012).

8.2.3. Amélioration de la glycosylation

La glycosylation (N-glycosylation) joue également un rôle dans la fonction effectrice de l'anticorps en participant au maintien de la structure tertiaire et de la stabilité de l'anticorps. La composition en glycanes peut donc moduler l'activité thérapeutique de l'anticorps (**Jefferis, 2007**). Parmi les différentes glycoformes naturelles, celles qui présentent un faible taux ou sont dépourvues de fucose possèdent une meilleure activité ADCC (**Shinkawa et al., 2003**). Cette amélioration passe par une augmentation de l'affinité pour le récepteur FcγRIIIa. Ainsi des équipes ont cherché à orienter le profil de glycosylation des anticorps en créant des lignées cellulaires (dérivées des cellules CHO) non productrices de fucose (**Kanda et al., 2006 ; Van Berkel et al., 2010**). Etant donné que le choix du système d'expression conditionne le profil de glycosylation, de nombreux travaux visent à modifier des organismes (levures, cellules de mammifères, cellules d'insectes) afin qu'ils produisent des anticorps ayant une glycosylation humanisée et optimisée pour une meilleure réponse effectrice (**Ait Mebarek, 2012**).

8.2.4. Couplage chimique à des radioéléments et molécules cytotoxiques

La cytotoxicité d'un anticorps peut également être augmentée par le couplage chimique d'éléments toxiques. Il peut s'agir du greffage de radioéléments qui délivre de fortes doses d'irradiation ciblée par l'anticorps et épargnant ainsi les tissus sains. Des anticorps « armés » composés d'éléments cytotoxiques moins agressifs pour l'organisme ont également été développés tel que le gemtuzumab, où l'anticorps est couplé à la calichéamycine, un antibiotique puissant (provoquant des cassures de l'ADN). D'autres anticorps de ce type utilisent comme agent cytotoxique des dérivés de la maytansine, ou l'auristatine qui sont des agents antimétaboliques très puissants. Des toxines peuvent également être fusionnées aux anticorps, par biologie moléculaire, pour créer des immunotoxines (**Ait Mebarek, 2012**).

Chapitre 3
Usage Thérapeutique

1. En cancérologie

Les anticorps monoclonaux (AcM) ciblant les tumeurs sont aujourd'hui largement utilisés pour le traitement de patients atteints de cancer et leur nombre est en constante augmentation. En effet, du fait de leur sélectivité pour leurs cibles et de leur affinité élevée, les AcM deviennent un outil thérapeutique de choix pour éliminer de manière spécifique les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains environnants. Les effets directs des AcM sur la cellule tumorale, dépendant de la partie Fab de l'anticorps, incluent l'inhibition de l'activité de récepteurs membranaires, la neutralisation d'activités enzymatiques, conduisant à la modulation de voies de signalisation et induisant l'activation de voies apoptotiques.

L'utilisation d'AcM comme véhicules permettant d'apporter des toxines, des drogues ou des radioéléments à proximité de la cellule cible afin de provoquer sa destruction est un autre exemple des effets directs anti-tumoraux. Les effets indirects, dépendant de la région Fc de ces AcM (qui sont en très grande majorité des IgG), consistent quant à eux à recruter des cellules ou des molécules du système immunitaire du patient provoquant la mort de la cellule cible par différents mécanismes : ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity), CDC (complement-dependent cytotoxicity), et ADCP (antibody-dependent cell phagocytosis) (Figure14) (Deligne et Gros, 2019).

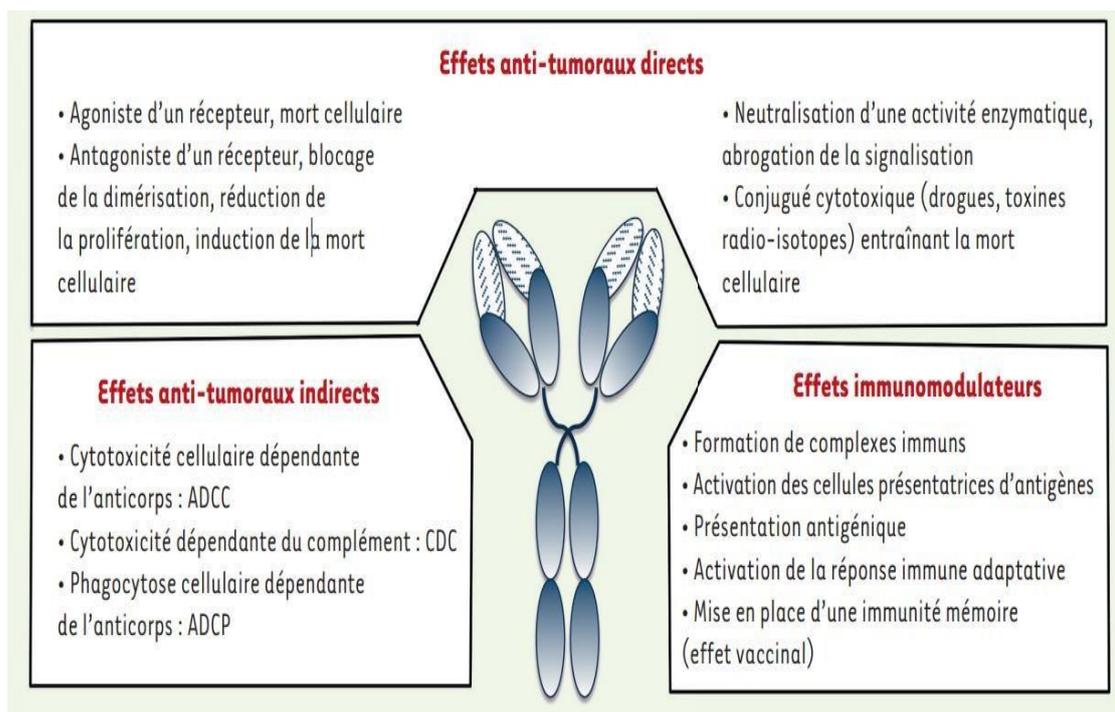


Figure 14: Mode d'action des AcM anti-tumoraux (Deligne et Gros, 2019)

1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN®)

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre le HER2 (human epidermal growth factor receptor-2). Trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2. Lorsque le trastuzumab se fixe à la partie extracellulaire de HER-2 le complexe est internalisé (Figure 15). Cette internalisation le rend inactif, bloque son activité tyrosine kinase par formation d'un dimère ou d'un tétramère de HER-2 et neutralise les cascades de transduction ce qui limite la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant HER-2 (Acthera, 2024).

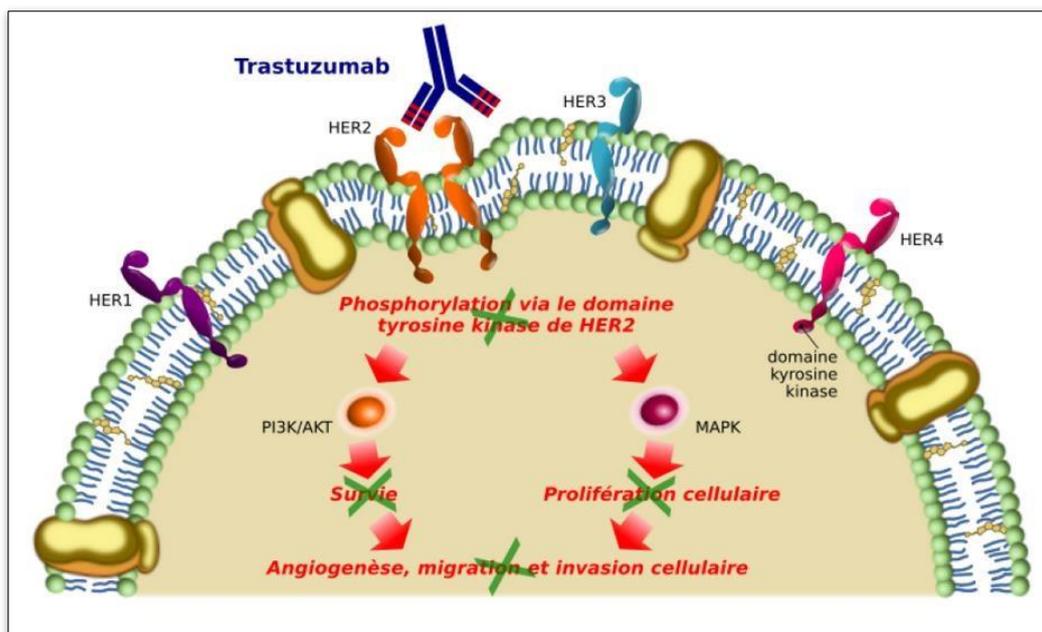


Figure 15: Mécanisme d'action du Trastuzumab (Acthera, 2024).

1.2. Ipilimumab (YERVOY®)

C'est un AcM humain de type IgG1k dont la cible est le CTLA4 (antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques) encore appelé CD152. Ipilimumab est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie ou en association avec un autre AcM. Le mélanome est un cancer, dont l'éradication par le système immunitaire est affectée par des mécanismes de régulation intrinsèque. L'ipilimumab permet de jouer sur un régulateur d'activation des LcT, le CTLA-4 qui normalement inhibe l'activation des cellules T. L'interaction ipilimumab/CTLA4 bloque la liaison au CD80/CD86, libérant l'interaction du CD28 avec CD80/86 et provoquant l'activation des cellules T, leur prolifération, leur infiltration dans les tumeurs et la mort des cellules tumorales (Figure 16) (Acthera, 2024).

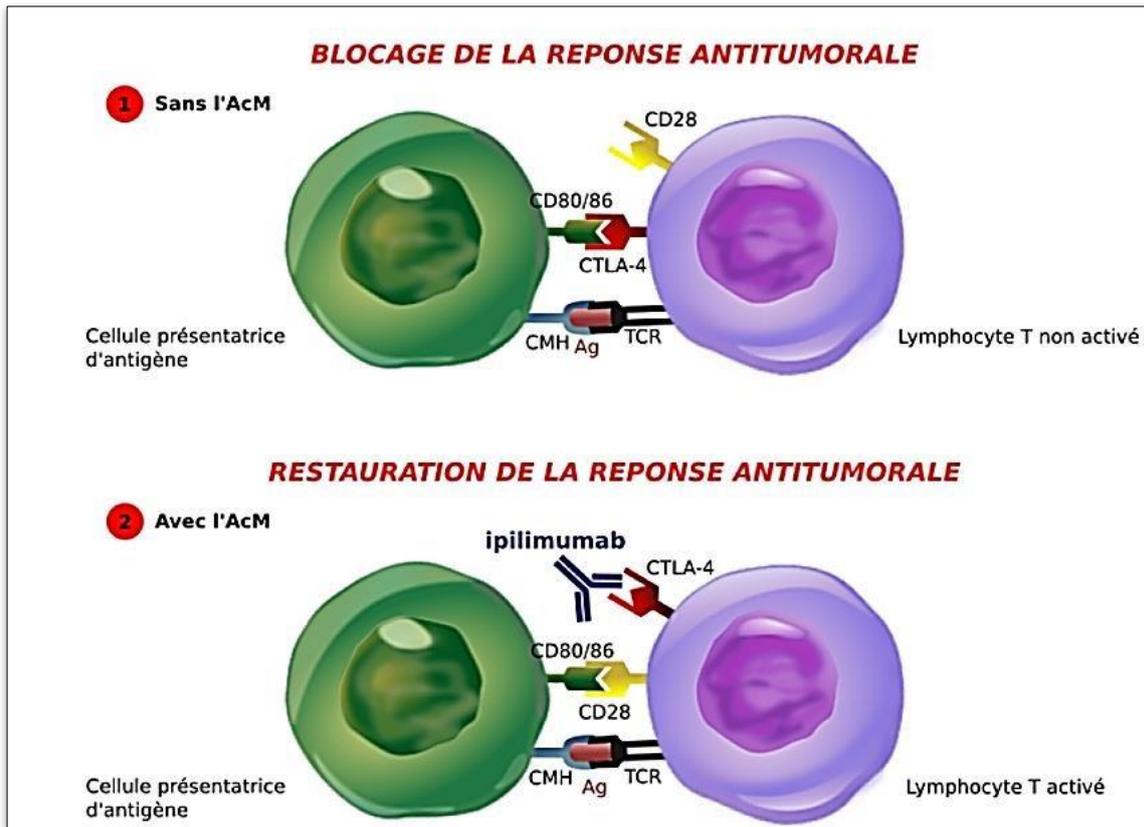


Figure 16: Mécanisme d'action de l'Ipilimumab (Acthera, 2024).

1.3. Bevacizumab (AVASTIN®)

Il s'agit d'un AcM humanisé, type IgG1k dont la cible est le VEGF (vascular endothelial growth factor), indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique en association à une chimiothérapie. Le bevacizumab se lie sélectivement au VEGF humain et neutralise l'activité biologique par inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situé à la surface des cellules endothéliales. Cette neutralisation permet de réduire la vascularisation des tumeurs et de diminuer l'angiogenèse tumorale, en inhibant ainsi la croissance tumorale (Figure17) (Acthera, 2024).

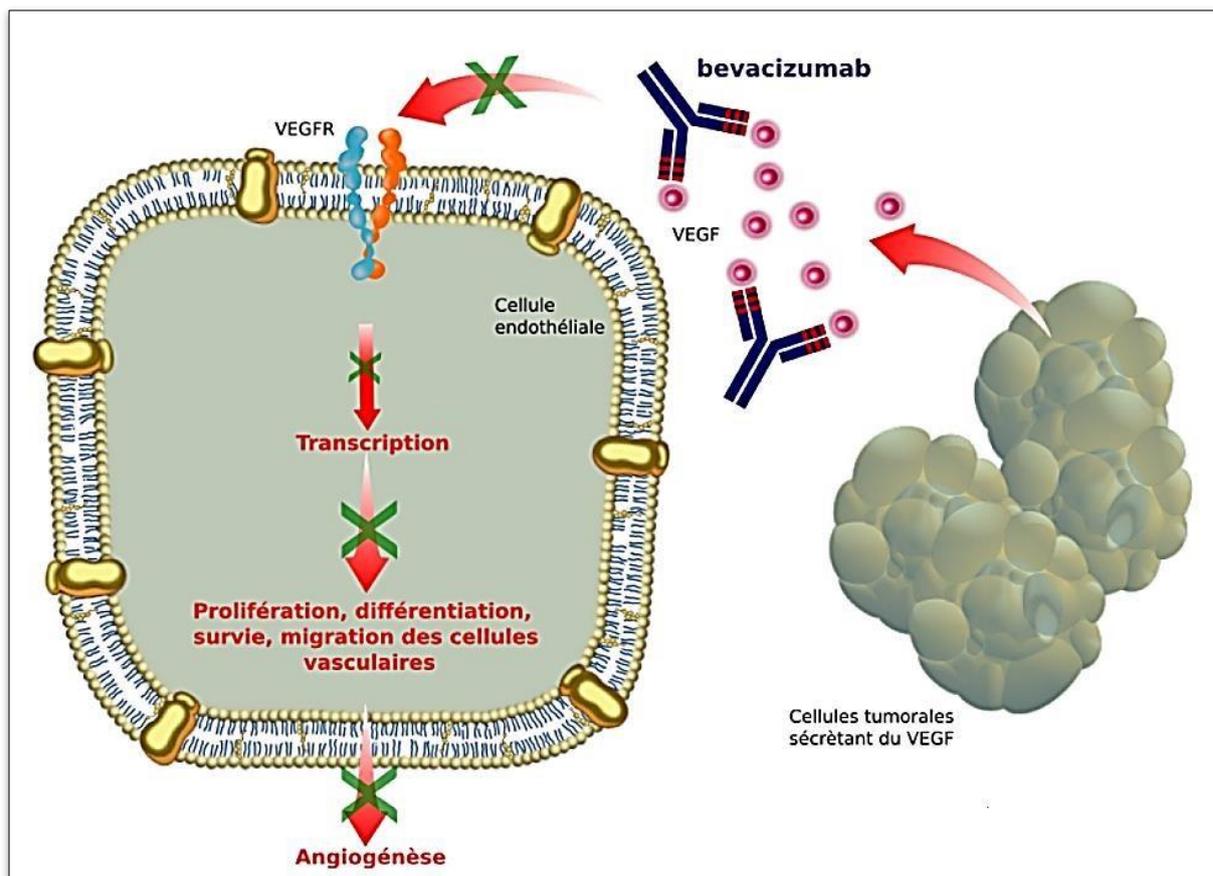


Figure 17: Mécanisme d'action du Bevacizumab (Acthera, 2024).

1.4. Loncastuximab tesirine (ZYNLONTA®)

Conjugué anticorps-médicament (ADC) composé d'une IgG1 kappa humanisé conjugué via des cystéines au SG3199, un agent alkylant cytotoxique. Loncastuximab tesirine est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B. Après s'être lié au CD19, le loncastuximab tesirine est internalisé, s'en suit la libération du SG3199 par clivage protéolytique. Le SG3199 libéré se lie au petit sillon de l'ADN et forme entre les brins de l'ADN des pontages transversaux hautement cytotoxiques, induisant ainsi l'apoptose (Figure 18) (Acthera, 2024).

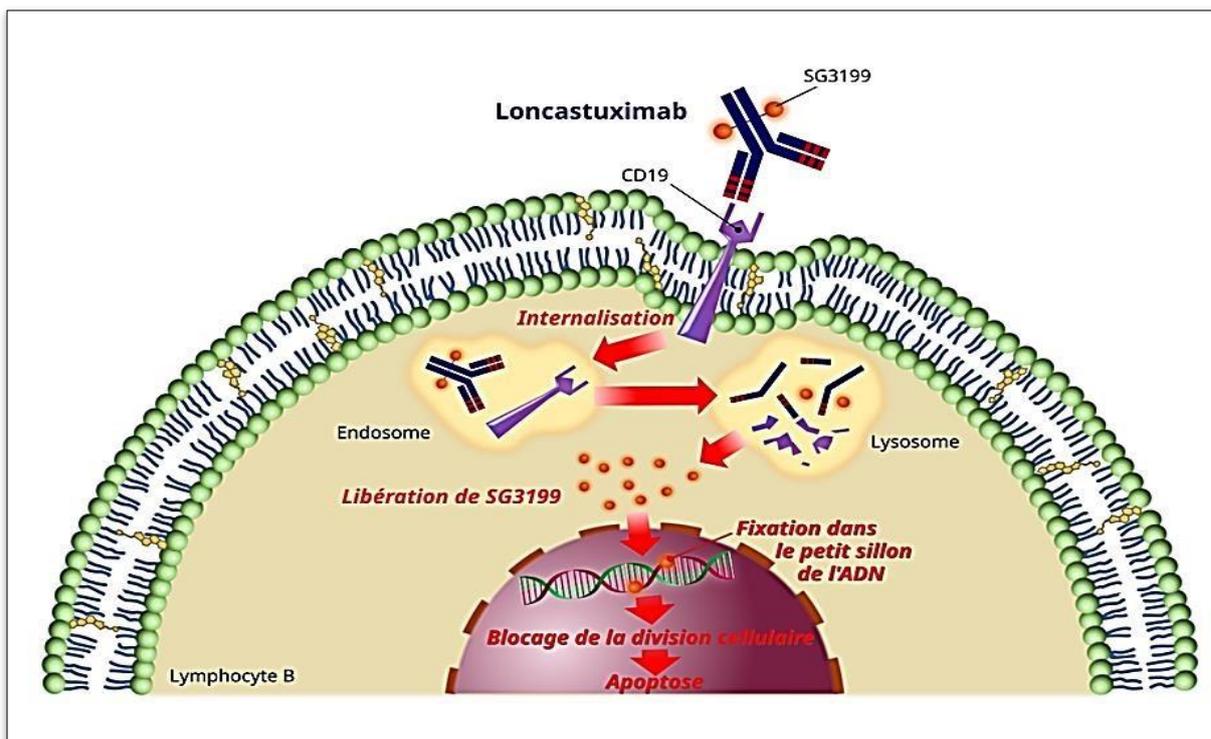


Figure 18: Mécanisme d'action du Loncastuximab tesirine (ZYNLONTA®) (Acthera, 2024).

2. En immunologie

Les anticorps monoclonaux sont largement utilisés en immunologie.

2.1. Cas des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes forment un large ensemble constitué de maladies inflammatoires chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants [1].

Les maladies inflammatoires chroniques ont en commun l'implication de cytokines pro-inflammatoires dans les manifestations systémiques et articulaires. La polyarthrite rhumatoïde représente le premier exemple de maladie non cancéreuse dans laquelle un AcM thérapeutique dirigé contre le TNF α (tumor necrosis factor alpha) a été utilisé (Semerano et Boissier, 2009).

2.1.1. Adalimumab (HUMIRA®)

Adalimumab est un AcM humain, type IgG1k, dirigé contre le TNF (tumor necrosis factor) soluble et membranaire, utilisé dans le traitement de fond de plusieurs maladies

chroniques dont la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte. L'adalimumab bloque le TNF trimérique soluble et membranaire, ce qui empêche l'interaction avec les récepteurs p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface cellulaire, qui aurait permis l'activation de la voie NF- κ B avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires. La cascade inflammatoire est ainsi bloquée : diminution de l'expression de molécules d'adhésion diminuant ainsi le processus de diapédèse, et de recrutements de macrophages, lymphocytes et neutrophiles (Figure 19) (Acthera, 2024).

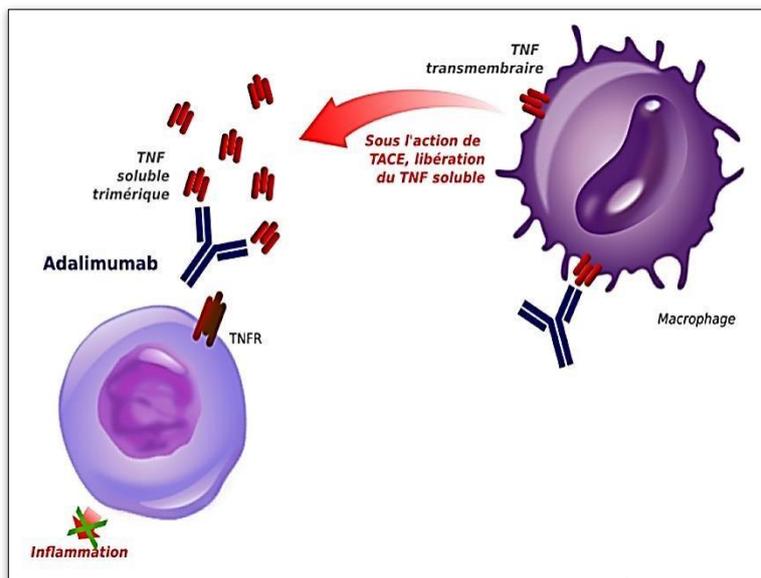


Figure 19: Mécanisme d'action de l'adalimumab (Acthera, 2024).

2.2.Cas de rejet des greffes : Basiliximab (SIMULECT®)

Le Basiliximab est un AcM chimérique, type IgG1k dont la cible est le CD25, sous unité α du récepteur à l'interleukine 2. Le Basiliximab est utilisé en prévention du rejet aigu de greffe après transplantation rénale allo-génique. Lors de la reconnaissance du greffon par l'hôte une importante production de l'IL-2 est observée. L'IL-2 provoque une prolifération des LT cytotoxiques, et une sécrétion d'IL-3, d'IL-4 et d'IFN γ provoquant une inflammation, causant le rejet. Le basiliximab se fixe sur la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (CD25) qui n'est exprimé que sur les cellules activées, et bloque ainsi la fixation de l'IL-2 à son récepteur (Figure 20) (Acthera, 2024).

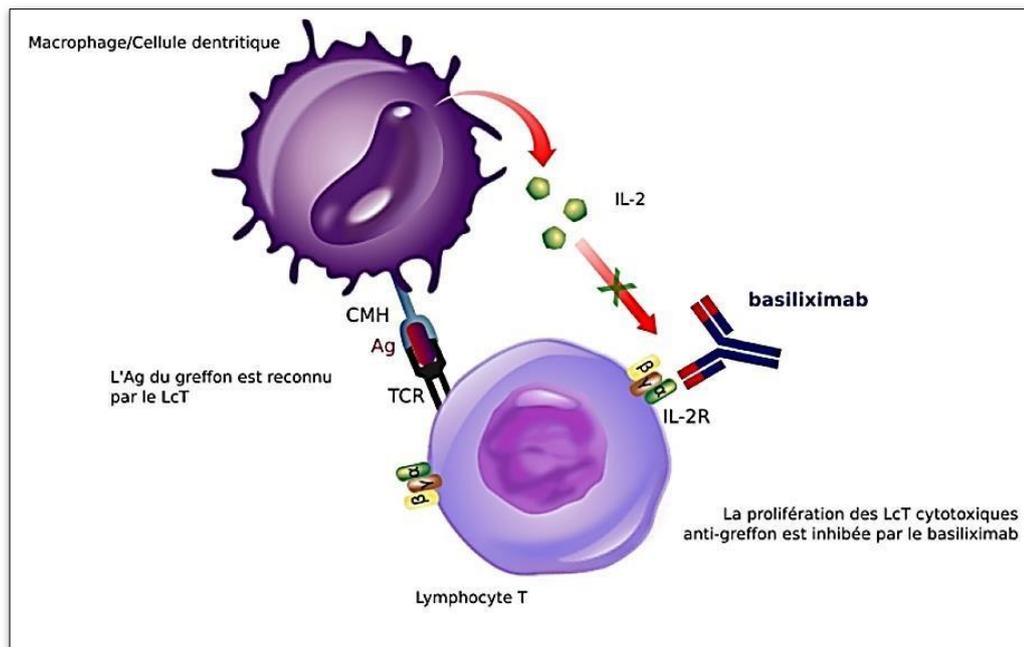


Figure 20: Mécanisme d'action du Basiliximab (Acthera, 2024).

3. En hématologie

Plusieurs maladies du sang bénéficient des AcM comme outil thérapeutique.

3.1. Rituximab (MABTHERA®)

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, est utilisé dans les lymphomes folliculaires sur-exprimant le CD20. Il permet la mort cellulaire via 3 voies immunologiques :

- La fixation de l'AcM sur le CD20 active le complément pour former un complexe d'attaque membranaire ce qui provoque la lyse de la cellule par mécanisme de CDC.
- La liaison du rituximab aux LcB permet l'interaction avec les cellules NK via le FcγRIII ce qui provoque la mort par ADCC.
- Le Fc du rituximab permet de recruter des macrophages via le FcγR et ceci aboutit à la mort cellulaire par apoptose et ADCC (Figure 21) (Acthera, 2024).

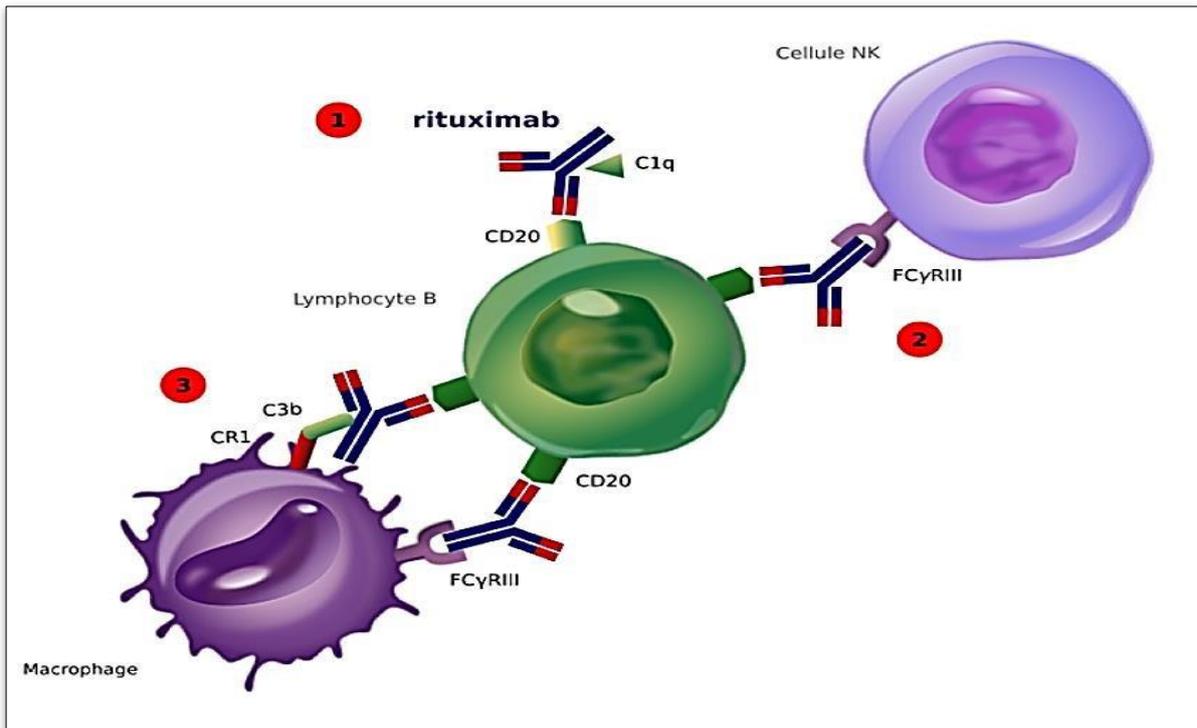


Figure 21: Mécanisme d'action du Rituximab (Acthera, 2024).

3.2. Emicizumab (HEMLIBRA®)

L'émicizumab est un anticorps chimérique humanisé bispécifique (IgG4) qui se fixe spécifiquement aux facteurs IXa et X de la coagulation. Il mime donc la capacité du facteur VIII à rapprocher l'enzyme (le IXa) et son substrat (le X), et permet ainsi de restituer une production de thrombine permettant à un hémophile sévère d'être bien protégé vis-à-vis de saignements articulaires ou autres (Figure 22) (Péters, 2020).

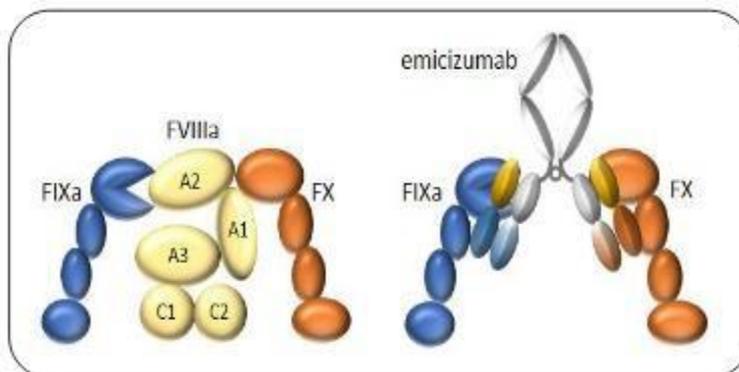


Figure 22: Mode d'action de l'anticorps monoclonal bispécifique émicizumab (Péters, 2020).

4. En allergologie : Omalizumab (XOLAIR®)

C'est AcM humanisé, de type IgG1 κ , indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère. L'omalizumab est un anticorps qui se fixe à l'IgE. Il empêche ainsi le processus de déclenchement de l'asthme en bloquant la fixation de l'IgE sur le récepteur de forte affinité Fc ϵ RI présent sur les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles (Figure 23) (Acthera, 2024).

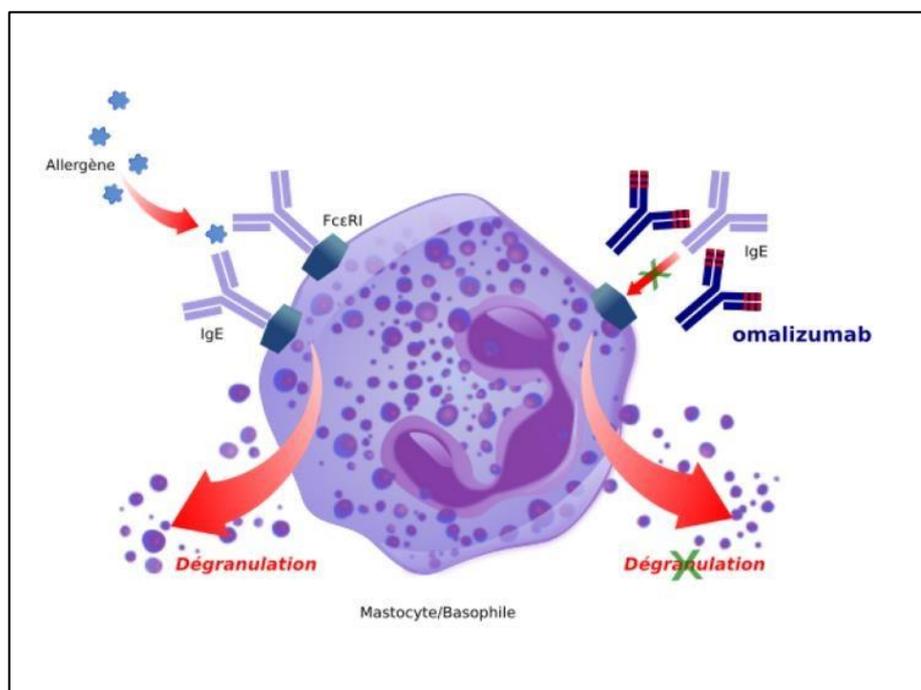


Figure 23: Mécanisme d'action de l' Omalizumab (Acthera, 2024).

5. En infectiologie

Les anticorps monoclonaux utilisés en infectiologie sont nombreux.

5.1. Ibalizumab (TROGARZO®)

C'est une IgG4 humanisée, indiquée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH1 multirésistant. L'ibalizumab empêche le VIH1 d'infecter les lymphocytes T CD4+ en se liant au domaine 2 des CD4 et en interférant dans les étapes ultérieures à la fixation qui sont nécessaires à la pénétration des particules du VIH1 dans les cellules hôtes, empêchant ainsi la transmission virale qui intervient lors de la fusion des cellules entre elles (Figure 24) (Acthera, 2024).

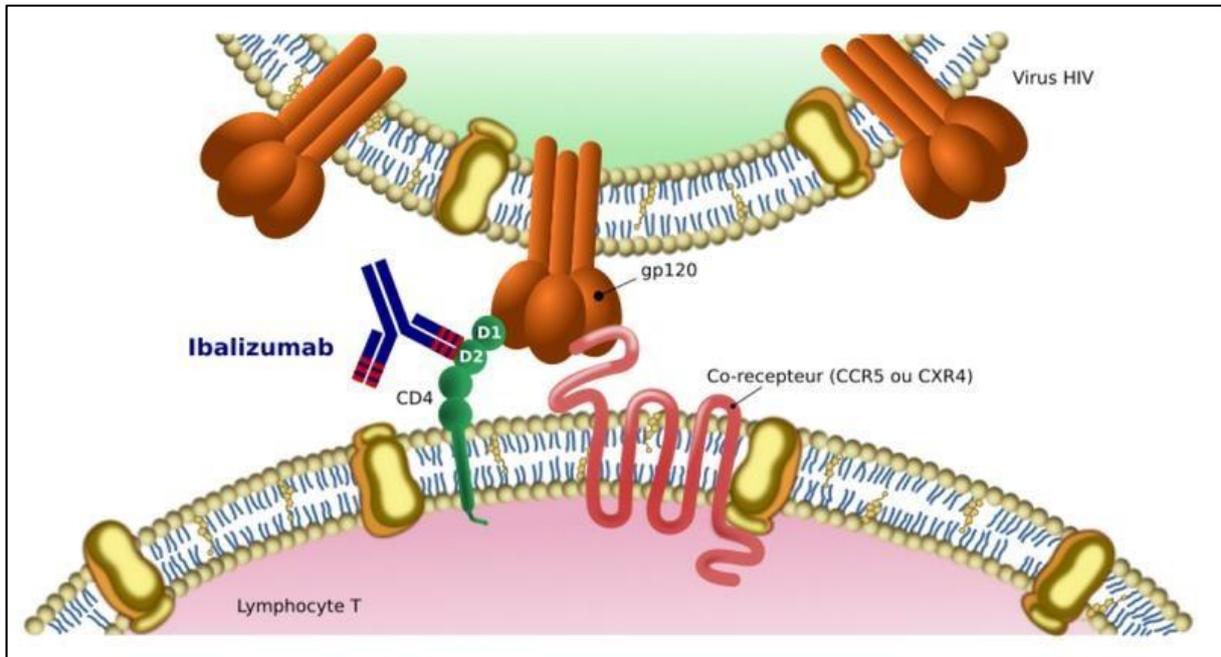


Figure 24: Mécanisme d'action de l'Ibalizumab (Acthera, 2024).

5.2. Palivizumab (SYNAGIS®)

AcM humanisé, type IgG1 κ , dirigé contre le site antigénique A de la glycoprotéine F du virus respiratoire syncytial (VRS), indiqué dans la prévention des infections respiratoires graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS).

Le palivizumab bloque l'entrée du virus en liant la protéine F du VRS, ce qui empêche la fusion des membranes et la formation de syncytia (qui permet au virus de passer de cellules en cellules) (Figure 25) (Acthera, 2024).

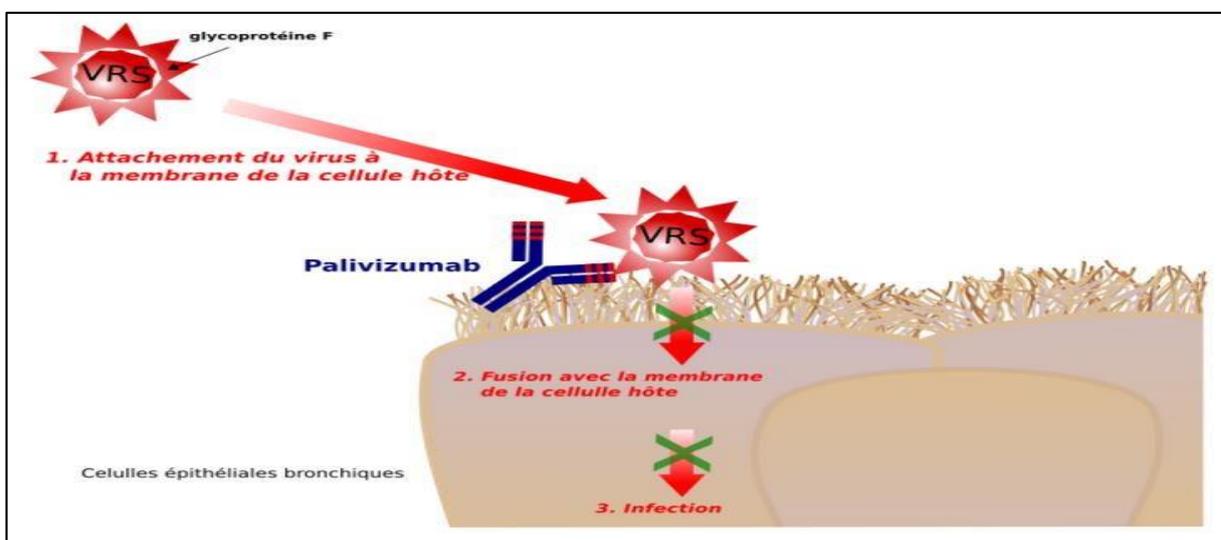


Figure 25: Mécanisme d'action du Palivizumab (Acthera, 2024).

5.3. Casirivimab imdevimab (RONAPREVE®)

Ce sont deux AcM humains : casirivimab (IgG1 κ) et imdevimab (IgG1 λ), Ciblant le domaine RBD (receptor binding domain) de la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 (Covid-19). Le casirivimab et l'imdevimab se lient à des épitopes non chevauchants du domaine de fixation au récepteur (RBD) de la protéine de spicule du SARS-CoV-2. Cette liaison empêche la fixation du RBD au récepteur de l'ACE2 humain, empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules (Figure 26) (Acthera, 2024).

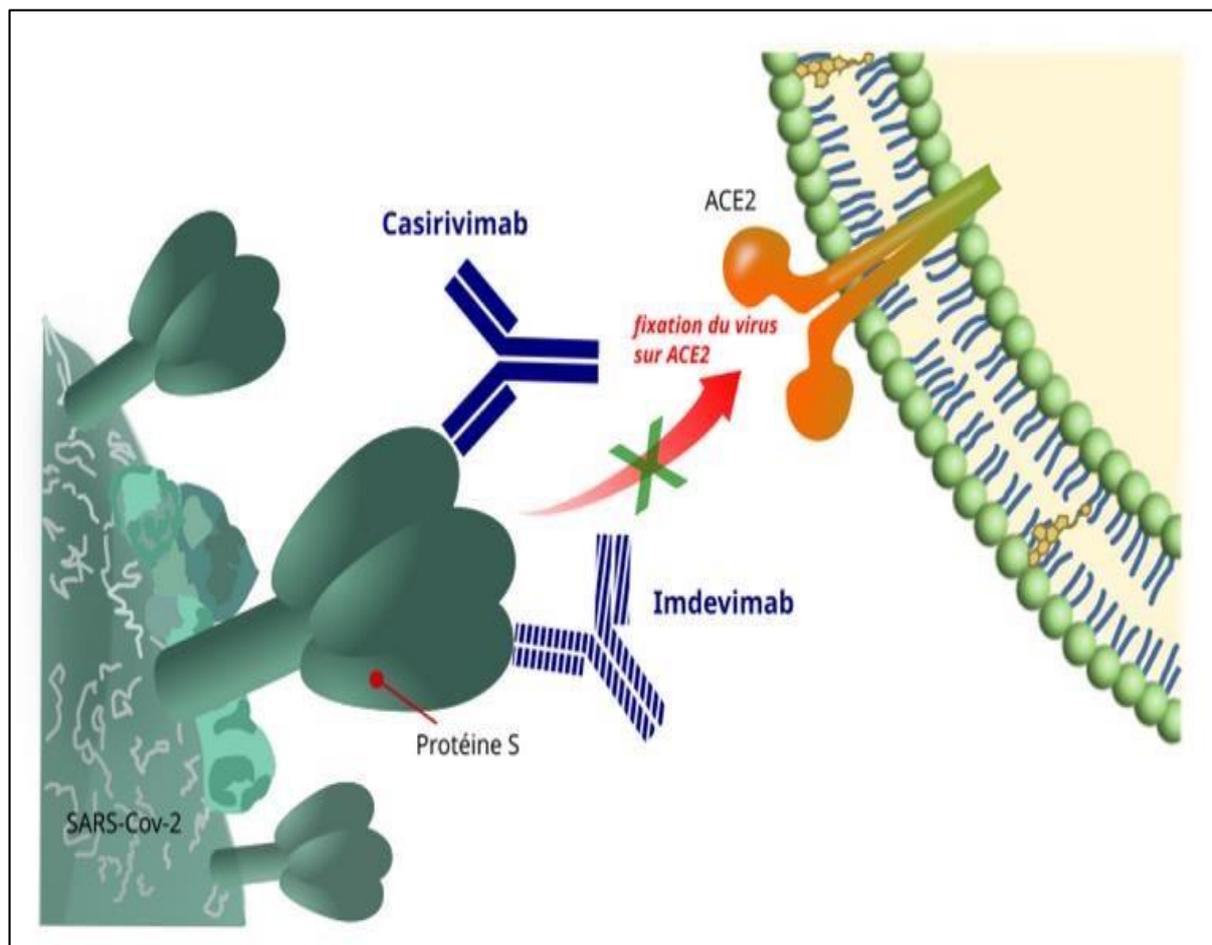


Figure 26: Mécanisme d'action du Casirivimab imdevimab (Acthera, 2024).

6. En neurologie : Erenumab (AIMOVIG®)

C'est un AcM humain, type IgG2 qui se lie de manière compétitive et spécifique au récepteur du CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide ou peptide relié au gène de la calcitonine) libéré lors de crises aiguës de migraine (Figure 27) (Acthera, 2024).

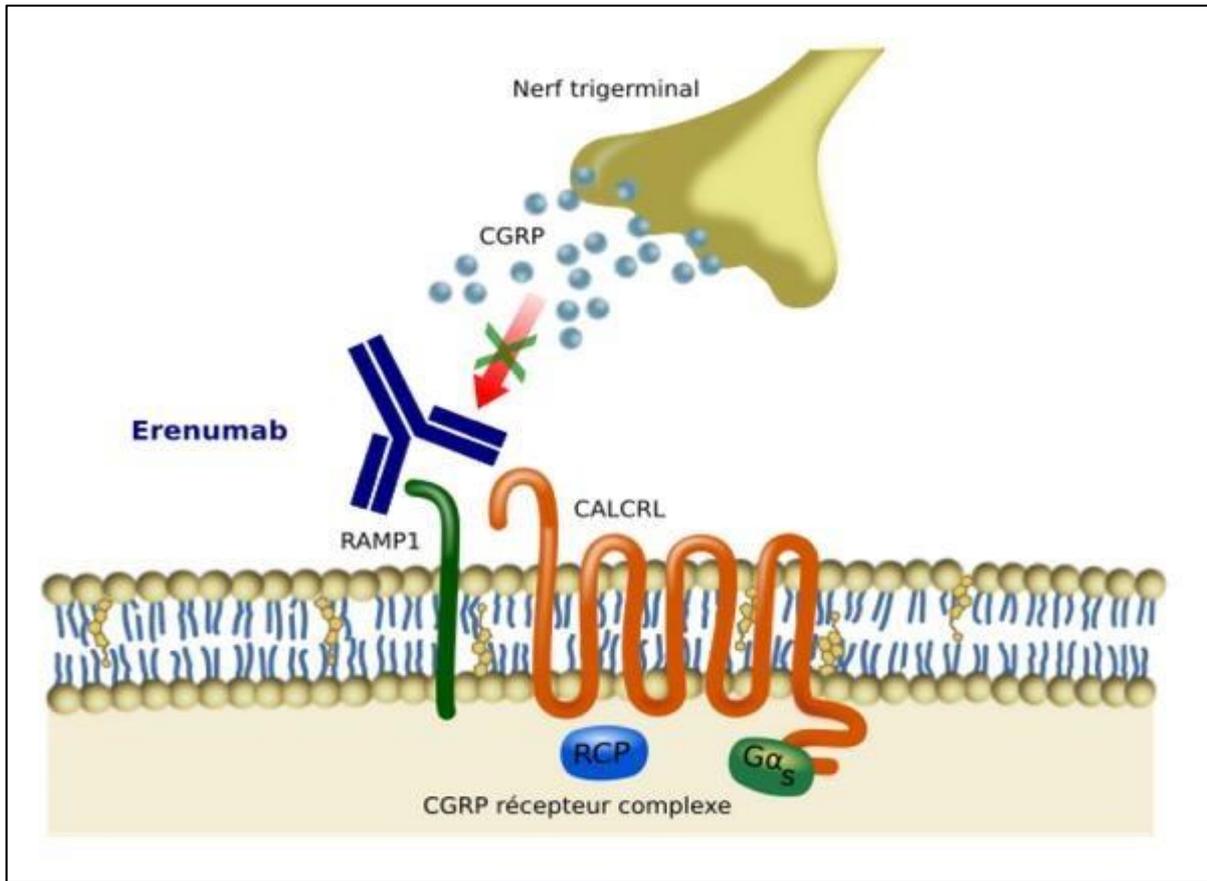


Figure 27: Mécanisme d'action de l'Erenumab (Acthera, 2024).

Conclusion

La technologie des hybridomes permettant la production des anticorps monoclonaux (AcM), a révolutionné la sérothérapie qui utilisait précédemment du sérum de patients contenant des mélanges d'anticorps. Les AcM offrent des perspectives innovantes dans le traitement de diverses maladies, et sont devenus une stratégie thérapeutique incontournable au sein de notre arsenal pharmaceutique.

Un anticorps monoclonal est une protéine conçue pour imiter la capacité du système immunitaire à lutter contre différents types d'agressions. Ces anticorps sont produits en laboratoire et sont spécifiquement dirigés contre une seule cible (antigène), qui peut être de nature protéique, polysaccharide ou lipidique. L'antigène peut être circulant (libre) ou exprimé à la surface d'une cellule ou même d'un virus. Cette liaison entre l'anticorps et l'antigène va ensuite conduire à différents modes d'action, pour apporter un effet thérapeutique. En outre, les AcM constituent aujourd'hui un immense espoir thérapeutique pour de nombreuses maladies, et un marché florissant en constante évolution.

Le traitement du cancer est l'un des domaines dans lesquels les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont contribué aux progrès les plus spectaculaires. Bien que de nombreux anticorps monoclonaux soient développés pour lutter contre les cancers et les désordres immunologiques et inflammatoires, l'apparition de résistances aux antibiotiques et l'émergence de nouveaux virus ont également boosté le développement d'anticorps monoclonaux anti-infectieux. La pandémie liée à la Covid-19 a par exemple mené au développement de traitements curatifs par anticorps monoclonaux.

Malgré certains défis techniques à relever dans le futur, les perspectives des AcM sont prometteuses et suscitent un intérêt croissant dans le domaine médical. D'autre part, la compréhension de plus en plus fine de la biologie moléculaire permettra une personnalisation accrue des traitements par anticorps monoclonaux dans le futur. Des progrès sont également réalisés dans le développement de nouveaux formats d'anticorps monoclonaux, tels que les anticorps bispécifiques qui peuvent se lier à deux cibles différentes ou des fragments d'anticorps pouvant aller plus loin dans les tumeurs solides. Ces formats innovants élargissent les possibilités thérapeutiques. Le nombre d'applications cliniques devrait augmenter à l'avenir, notamment avec les maladies neurodégénératives ou cardiovasculaires. Par ailleurs, les anticorps monoclonaux biosimilaires produits à faible coût permettent également de répondre au besoin des pays en développement.

*Références
bibliographiques*

Abdmalek, M., et Aissaoui, A. (2016) : Indications des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la myasthénie syndrome guillan barré et le polyradiculonévrite chronique au service de neurologie du chu telemcen. Thèse doctorale, université Abou Beker Belk Aid, Algerie ; 111p.

Abès, R., et al. (2009) : Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir. *Med Sci (Paris)* ; 25 : 1011–1019.

Acthera. (2024) : guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique élaboré par le service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille version juin 2024.

Ait Mebarek, M. (2012) : Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps humains monoclonaux. Médecine humaine et pathologie. Thèse doctorale, Université Paris Sud -Paris XI, France ; 224 p.

Alexandrenne-Durieux, C. (2007) : Apports de l'immunisation génique à l'obtention d'anticorps à visée thérapeutique : vers une immunothérapie des maladies à prions. Thèse doctorale, université Paris XI ; 36 p.

Allard, B. (2012) : Production et caractérisation d'anticorps polyclonaux et monoclonaux ciblant les récepteurs des endothélines en vue d'une immunothérapie des cancers. Thèse doctorale, université Paris-Sud, France ; 239 p.

Allard, L. (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, A. (2013) : 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, A. (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.

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

Bellet, D. et al. (2008) : Xenomouse : un retour de force pour l'obtention d'anticorps humain chez la souris. *Médecine Science* ;24 : 903-905 p.

Bourel, D. et Teillaud, J-L. (2006) : Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques : *C. R. Biologies* ; 329: 217– 227p.

Bourgois, M. (2007) : Immunovectorisation de radioéléments émetteurs de particules alpha ; une nouvelle voie thérapeutique en cancérologie. Thèse doctorale, université de Nantes, France ; 78 p.

Boutouil, H. (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.

Casadevall, A., et al. (2004) : Passive antibody therapy for infectious diseases. : *Nat Rev Microbiol*, v. 2, p. 695-703.

Duchateau, S. (2016) : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncologie, incidence sur la prise en charge stomatologique. Thèse doctorale, université de Bordeaux; 48 p.

Ehrlich, P. *Collected studies on immunology*, vol II. New York, John Wiley, 1906: 442447.

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

Freund, G. (2014) : Sélection et caractérisation d'anticorps et de fragments d'anticorps pour l'immunociblage intracellulaire. Thèse doctorale, université de Strasbourg ; 117 p.

Galmiche, C. (2016) : Assemblage par chimie click de fragments d'anticorps produits en bactéries pour un criblage fonctionnel rapide in vivo. Thèse doctorale, l'Université de Montpellier, France ; 18-183 p.

Garot, A. (2015) : Régions régulatrices Eμ 3'RR au locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines : dynamique, fonctions et interactions des modules, Thèse doctorale, université de Limoges ; 414 p.

Gassies, T. (2022) : Les anticorps monoclonaux à l'officine. Thèse doctorale, université de Bordeaux, France ; 86 p.

Gene, M. et Denis, H. (2012) : microbiologie and immunologie. *Immunoglobuline structure et fonction* ; 7(3). (110,113).

Giorgetti, J. (2019) : Caractérisation d'anticorps monoclonaux à différents niveaux à l'aide d'un couplage électrophorèse capillaire-spectromètre de masse. Thèse doctoral, université de Strasbourg ; 17 p.

Guéguinou, N. (2012) : modification de l'immunité humorale induite par des chargements de la gravité. Thèse doctoral, université de Luxembourg, France ; 175 p.

Guery, H.C. (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.

Guislain, C., et al. (2018) : Immunologie fondamentale et immunopathologie : chapitre 15 : les immunoglobulines structure et fonction. France : Elsevier masson ; p 110.

Heitzmann-Dverton, A. (2013) : Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-Tn en immunothérapie des cancers. Thèse doctoral, UNIVERSITÉ PARIS 5 - RENÉ DESCARTES, France ; 174 p.

Hrirou, I. (2011) : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques. Thèse doctorale, université Mohammed V, Rabat, Maroc ; 144 p.

Kohler, G. et Milstein, C. (1975) Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* ; 256 : 495-197.

Lazar, G. A., et al. (2006) : Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 103, p. 4005-10.

Miller, R.A. et Levy, R. Response of cutaneous T cell lymphoma to therapy with hydroma monoclonal antibody. *Lancet* 1981 ; 2 : 226-230.

Miller, R.A., et al. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 517-522 p.

Mistretta, V., et al. (2009) : production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège* : 5-6 : 248-252.

Moore, G. L., et al. (2010) : Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions. : *MAbs*, v. 2, p. 181-9

Moutschen, M., et Scheen, A.J. (2009) : bases immunologiques à la compréhension du concept d'anticorps monoclonal ; 64 : 5-6 : 237-243 p

Nadler, L.M., et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res* 1980, 40 : 3147-3154.

Nouar, S. (2015) : Les anticorps monoclonaux comme biosimilaires thérapeutiques : cibles, modes d'actions et aspects pharmaco-économiques. Thèse doctorale, université Joseph Fouriere, France ; 120 p.

Nzepa, A-C. (2021) : Exploration des chaines légères libres des immunoglobulines : comparaison de deux méthodes de dosage. Thèse doctorale, Faculté des sciences medicales et paramedicales de marseille, France ; 56 p.

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

Péters, P. et Gothot, A. (2020) : Hémophilie : une maladie en marche *Rev Med Liege*; 75: 5-6 : 322-328 p.

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

Shields, R. L., et al. (2001) : High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc gamma RI, Fc gamma RII, Fc gamma RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc gamma R. : *J Biol Chem*, v. 276, p. 6591604

Schindele, A. (2009) : Les anticorps monoclonaux de la production à l'utilisation en oncologie. Hal-01739115 ; 61- 169 p.

Stoessel, A. (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.

Thebaud, J.R. (2019) : Influence des anticorps anti-Neu5Gc et anti-alpha-1-3Galactose dans la réponse immunitaire. Thèse doctorale, université Bretagne Loire ; 29-30 p.

Toucas, I. (2018) : Les biothérapies, incidences et conduites à tenir en Odontologie. Thèse doctoral, université Nice-Sophia Antipolis, France ; 100 p.

World Health Organisation. (2022) : New INN monoclonal antibody (mAb) nomenclature scheme. Geneva

Wright, P.W., et al. Serotherapy of malignant disease. *Med Clin North Am* 1976 ; 60 : 607-622.

Site web :

[1]: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/> consulté le 21/06/2024

Résumé

Résumé :

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines produites par un seul clone de cellules B et spécifiques d'un seul épitope antigénique. La technique des hybridomes qui consiste à immortaliser un lymphocyte B en le fusionnant avec une cellule de myélome murin, constitue le principe de base dans la production des anticorps monoclonaux. Le développement réalisé en biotechnologie notamment les techniques de recombinaison génétique, a permis d'obtenir des anticorps monoclonaux chimériques, humanisés et totalement humains à l'aide de la technique de phage display, immortalisation des lymphocytes B ou directement chez les souris transgéniques. De multiples stratégies de génie cellulaire ont été utilisées pour l'amélioration de la production des anticorps monoclonaux comme la glycosylation qui peut avoir un effet prononcé sur l'activité thérapeutique des anticorps. L'apparition de nouveaux formats d'anticorps, tels les anticorps bispécifiques, les anticorps couplés à des toxines et les nano-anticorps, a permis de faire évoluer le marché des anticorps monoclonaux thérapeutiques qui sont largement utilisés dans divers domaines cliniques, notamment en cancérologie, en infectiologie, en neurologie, en cardiologie et même contre les maladies auto-immunes.

Mots clés : Anticorps monoclonal, Thérapeutique, Biotechnologie.

Abstract :

The monoclonal antibodies are immunoglobulines which are produced by one B cell clone and specified by one antigenic epitope. The technique of hybridomes which consists of immortalizing B lymphocytes in merging with murine meyloma cell, forms the basis of production of monoclonal antibodies. The development in biotechnology notably the technique of genitic recombination, made it possible to obtain chimeric, humanized and totally human monoclonal antibodies using the technique of phage display, immortalization of B lymphocytes or directly in mice transgenic. Multiple strategies of cellular engineering are utilized to improve the production of monoclonal antibodies such as glycosilation which may have a pronounced effect on the therapeutic activities of antibodies. The appearance of new antibody formats such: bispecific antibodies, antibodies coupled to toxins and nano antibodies, helped evolve the market for monoclonal therapeutic antibodies which are widely utilized in many clinical domains notably in cancerology, in infectious diseases, in neurology, in cardiology and even against anti-immune diseases.

Keywords : Monoclonal antibodies, biotechnology, therapeutic.

المخلص

الأجسام المضادة أحادية النسيلة هي غلوبولينات مناعية تتركب من طرف نسخ متماثلة من خلية لمفاوية بائية واحدة وتكون نوعية لمحدد واحد لمولد الضد. إن تقنية الورم الهجين سمحت بجعل اللمفاويات البائية خالدة عبر دمجها بخلايا ورمية من ورم نقوي للفئران وهو الأساس الذي بني عليه تصنيع الأجسام المضادة أحادية النسيلة، كما أن التطور في المجال البيوتكنولوجي إضافة إلى تقنيات إعادة التركيب الجيني سمح بالحصول على الأجسام المضادة الكيميائية (أجزاءها مشكلة)، الأجسام المضادة المؤنسة أو البشرية وأجسام مضادة بشرية بشكل تام وذلك باستعمال الفيروسات المعروفة بالعائيات أو عبر تقنية تخليد اللمفاويات البائية أو مباشرة عبر تقنية الفئران المحورة جينيا. إن العديد من استراتيجيات الهندسة الخلوية استعملت من أجل تطوير صناعة الأجسام المضادة أحادية النسيلة على سبيل المثال ربط الجسم المضاد بالغلوسيدات مما يزيد من فعاليتها العلاجية. سمح توفر أشكال جديدة للأجسام المضادة أحادية النسيلة العلاجية مثل: الأجسام المضادة ثنائية المستضد، الأجسام المضادة المرتبطة بالسموم والأجسام المضادة المصغرة بتطوير تسويق الأجسام المضادة وحيدة النسيلة العلاجية والتي تستعمل بكثرة في عدة ميادين طبية من بينها: الأمراض السرطانية، الأمراض المعدية، الأمراض العصبية والأمراض القلبية وحتى ضد أمراض المناعة الذاتية.

الكلمات المفتاحية: الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، البيوتكنولوجيا، العلاجية.