

## Actualité scientifique

### **Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives**

Patrice DEBRÉ\*, Francis GALIBERT\*, au nom de la commission I (Biologie, génétique technologie biomédicale)

#### **RÉSUMÉ**

*L'immunothérapie par anticorps monoclonaux est aujourd'hui entrée en pratique clinique dans de nombreuses indications, dont celles du cancer, des maladies auto-immunes et inflammatoires, et des maladies infectieuses. Ces indications dépendent largement des innovations en matière d'ingénierie des anticorps et de l'approfondissement des connaissances sur leur mode d'action qui permettent une meilleure compréhension de l'efficacité et/ou de la résistance thérapeutiques. L'essor de ces technologies et de leurs applications nécessite de favoriser l'interaction avec l'industrie du domaine et d'en encadrer les prix et la commercialisation. Ces différents aspects qui pourraient légitimer une meilleure coordination à travers un programme national de soutien et d'expertise seront passés en revue.*

#### **SUMMARY**

*Immunotherapy with monoclonal antibodies has now entered clinical practice in many indications including cancer, autoimmune and inflammatory diseases, and infectious diseases. These indications depend on innovations in antibody engineering and on the development of knowledge on their mode of action allowing a better understanding of therapeutic efficacy and / or resistance. The rise of these technologies and their applications require to foster interaction with the industry and to control pricing and marketing of such products. These different aspects that may require a better coordination through a national support and expertise program will be reviewed.*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine  
Tirés à part : Professeur Patrice DEBRÉ  
Article accepté le 12 juin 2017

## Introduction

L'ère de l'immunothérapie par anticorps monoclonaux remonte à leur mise au point et leur production par la technologie des hybridomes [1]. L'utilisation des anticorps murins est restée limitée en raison de leur immunogénicité, de leur faible fonction effectrice et de leur courte durée de vie. Du fait d'une meilleure tolérance et efficacité, largement facilitée dans le courant des années 1980 par les techniques de chimérisme et plus récemment d'humanisation, de nombreux anticorps monoclonaux d'usage thérapeutique sont aujourd'hui commercialisés ou en voie de l'être (Fig. 1). Leur utilisation dans le cancer, les maladies auto-immunes et inflammatoires ou les maladies infectieuses, pour ne citer que quelques-unes de leurs applications, connaît de nouvelles approches grâce à l'identification de nouveaux épitopes par la méthode des « phage display » (présentation d'épitopes par des phages filamenteux), l'utilisation de souris transgéniques ou de nouvelles technologies d'isolement à partir des ribosomes et des ARNm de cellules dérivées du sang ou de la moelle osseuse, contribuant ainsi à élargir leurs possibilités de production.

Les nouvelles générations d'anticorps bénéficient également en raison d'une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action et des progrès de l'industrie d'un choix mieux ciblé des indications thérapeutiques et des patients. Les stratégies de développement industriel se sont en effet aujourd'hui modifiées grâce à la convergence de nouvelles considérations cliniques, d'améliorations technologiques et de diffusions commerciales après autorisation des agences de santé. De fait, les bénéfices cliniques obtenus par les premières générations d'anticorps ont permis d'optimiser leur production pour en surmonter les limitations tenant à leur structure et leur conférer de nouvelles activités. Mais un de leurs succès rapides vient de la compétition entre les différentes compagnies pharmaceutiques pour obtenir l'approbation réglementaire et développer de nouvelles cibles et indications thérapeutiques.

## Nomenclature et mode d'action des anticorps thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux sont nommés en fonction de leur action thérapeutique, ainsi : antibactérienne (BA), cardiovasculaire (VI), immunomodulatrice (LI). Les anticorps utilisés contre les cancers sont nommés en fonction de l'organe ciblé : colon CO, sein MA, mélanome ME. Afin d'utiliser des anticorps de moins en moins immunogènes, l'industrie a produit, à partir de 1984 et des premiers anticorps murins, des anticorps monoclonaux chimériques humanisés (1988-1991), puis humains (1994-1999). La nomenclature s'y est adaptée en incluant dans leurs noms leur origine : souris (numab), chimérique (ximab), humanisée (zumab). Ainsi un anticorps monoclonal humanisé utilisé comme immunomodulateur, comme le daclizumab (anti-CD25), porte un nom qui correspond au nom propre de la molécule (dac), à sa fonction immuno-modulatrice (li) et au fait qu'il est humanisé (zu).

Bien que les immunoglobulines correspondent à 5 classes distinctes IgM, IgD, IgE, IgG et IgA, la majeure partie des anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique sont des IgG [2]. L'action des anticorps est déterminée par l'interaction avec leur cible, l'antigène, par le fragment Fab, mais aussi grâce aux fonctions médiées par le fragment Fc. Celui-ci se lie, dans le cas des IgG, aux récepteurs Fc (FcR), au complément et aux FcR néonataux.

Les IgG sont des tétramères de 150 KD comprenant deux chaînes lourdes et deux chaînes légères identiques liées par un pont disulfure. Les chaînes lourdes comprennent un domaine variable VH et 3 domaines constants CH1, CH2 et CH3 tandis que les chaînes légères contiennent un domaine variable VL lié à un domaine constant CL. La spécificité des anticorps dépend de leur liaison à

l'antigène par les régions variables alors que leur activité est dépendante de leurs régions constantes. Ainsi, les anticorps IgG, particulièrement IgG1 et IgG3, liés à un antigène, se lient également aux cellules cibles par leurs FcRs, assurant ainsi leurs fonctions de cytotoxicité dépendant d'anticorps (ADCC pour Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) ou de phagocytose (ADCP - Antibody Dependent Cellular Phagocytosis). Par ailleurs l'interaction avec le complément C1q est responsable d'une cytotoxicité dépendant du complément (CDC). Les IgG comme toutes les protéines circulantes sont captées par des cellules endothéliales vasculaires et d'autres cellules par pinocytose. Absorbées, les IgG peuvent interagir également avec les FcRs néonataux et intervenir de manière dépendante du pH dans les endosomes. Elles peuvent aussi être recyclées par relargage à partir de la surface cellulaire, ce qui explique leur longue vie sérique [3]. L'ingénierie portant sur les régions variables permet de moduler et / ou modifier leurs affinités et spécificités vis à vis de l'antigène. De plus toute modification de la séquence des acides aminés dans la portion Fc peut également moduler les fonctions ADCC, ADCP ou CDC et/ou leur durée de vie. Les fonctions effectrices peuvent aussi être modulées par modification des sites de glycosylation du fragment Fc. Les fonctions effectrices liées au fragment Fc sont parfois inutiles et source d'effets secondaires. Le choix des anticorps monoclonaux en dépend. Les isotypes IgG4 sont ainsi sélectionnés pour des utilisations thérapeutiques lorsque les fonctions effectrices ADCC ou CDC par le Fc ne sont pas désirées. À l'inverse les IgG1 peuvent activer le complément et de plus réagir contre des cellules effectrices en favorisant une ADCC, tandis que les IgG2 peuvent recruter des cellules myéloïdes sensibles aux fonctions ADCC et ne pas activer le complément [4, 5]. Les stratégies pour éliminer les fonctions effectrices sont également obtenues par la production d'immunoglobulines dépourvues de fragment Fc.

Toutes ces modifications qu'il s'agisse de l'isolement d'anticorps spécifiques ou de la modification par ingénierie, rendent compte du nombre croissant d'anticorps utilisés en thérapeutique. Le nombre d'anticorps en phase 3 thérapeutique est ainsi passé à 53 à la fin 2015 traduisant une augmentation de 104 % si on le compare à celui de 2009. Le pipe-line comporte plus de 470 molécules dont 270 nouveaux anticorps thérapeutiques sont en phase 2. Le nombre de ces produits dépasse ainsi les attentes du marché prévisionnel.

### **Anticorps utilisés en oncologie**

Les anticorps peuvent agir sur les tumeurs par différents mécanismes [6] :

- modulation ou inhibition des mécanismes de prolifération en activant des récepteurs cellulaires membranaires ou autres, critiques pour le développement des cellules tumorales.
- cytotoxicité tumorale par les fonctions du fragment Fc après reconnaissance spécifique d'antigènes tumoraux.

### ***Ciblage des mécanismes de prolifération cellulaire***

Les principales cibles sont :

- Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR). Il est surexprimé dans nombre de pathologies affectant divers organes : colon, sphère ORL, ovaires, poumons et cerveau. Une liaison d'un ligand à l'EGFR entraîne une activation du domaine tyrosine kinase [7]. Certaines cellules tumorales ont une hyper expression de l'EGFR et des réarrangements génétiques qui entraînent une activation constitutive du récepteur et ainsi une chimiorésistance ou une prolifération incontrôlée. Différents anticorps ciblent ce phénomène comme le Cetuximab, l'anticorps le plus étudié. Cet anticorps est

une IgG1 chimérique spécifique de l'EGFR, induisant un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales. D'autres anticorps existent: le Panitumumab utilisé dans les mutations de KRAS ou le Necitumumab utilisé dans les tumeurs du pancréas.

- Le récepteur 2 humain de l'Epidermal Growth factor (HER2). C'est un récepteur à tyrosine kinase qui peut être surexprimé dans certains cancers notamment les adénocarcinomes gastro intestinaux, du poumon, de la prostate, des ovaires [8]. Les anticorps thérapeutiques cherchent ainsi à inactiver la dimérisation et l'internalisation de l'HER2. Le Trastuzumab, anticorps IgG humain, fut l'un des premiers approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). Il entraîne également une ADCC [9]. D'autres tels que le Pertuzumab, approuvé en 1<sup>ère</sup> ligne pour les cancers du sein peuvent y être associés [10]

- Les récepteurs de l'Insulin-like growth factor jouent un rôle important dans la transformation et la prolifération cellulaire. Au nombre de trois, ils sont surexprimés dans nombre de cancers et stimulés par différents ligands, tels l'insuline, l'IGF-1 et l'IGF-2 [11]. Différents tissus produisent des IGF conduisant ainsi à des carcinomes cellulaires tels l'hépatocarcinome, contre lequel on peut lutter par des anticorps monoclonaux [12].

D'autres cibles sont également proposées :

- le VEGF et ses isoformes. Ce sont des facteurs pro-angiogéniques qui se fixent et activent trois différents récepteurs de kinases exprimés à la surface des cellules endothéliales. Ce sont des cibles d'anticorps monoclonaux comme le Bevacizumab utilisé en routine pour le traitement de tumeurs du colon, de l'ovaire, du rein métastasé ou des glioblastomes [13]

- l'Apo2L/TRAIL est un membre de la super famille des TNF exprimé dans les cellules immunes, incluant les cellules NK. Il se lie à différents récepteurs apoptotiques (DR4, DR5). Des anticorps monoclonaux, produits contre de tels récepteurs sont aujourd'hui utilisés en thérapeutique [14].

### ***Utilisation d'anticorps monoclonaux reposant sur les fragments Fc.***

Un second mode de stratégie et donc d'indication est lié aux fonctions Fc des immunoglobulines monoclonales et à leurs récepteurs.

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 [15]. 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. Des anticorps de seconde génération utilisent une voie lysosomale dépendant de l'actine. L'Obinutuzumab en est un exemple. Le Rituximab et les autres anti-CD20 ont permis des succès cliniques. Toutefois il est important de comprendre pourquoi certains traitements anti CD20 échouent : 30 % des lymphomes non hodgkiniens à cellules B ne répondent pas ou rechutent après adjonction d'anti CD20.

D'autres anticorps monoclonaux agissent en ciblant les cellules malignes, induisant la mort des cellules tumorales par ADCC et/ou CDC. Le Daratumumab, anti-CD 38, largement exprimé sur les cellules tumorales hématopoïétiques peut accroître l'ADCC et le CDC dans les myélomes multiples [16], tandis que l'Elotuzumab cible le CS1 et est utilisé dans le myélome multiple [17]. L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible le CD 52 et induit l'ADCC des cellules de

leucémie lymphoïde chronique [18]. Retiré du marché en 2012, il est aujourd'hui utilisé dans la sclérose en plaque. Le Dinutuximab est un anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine GD2, il est utilisé dans les neuroblastomes .

### ***Blocage des « check points » ou points de contrôle***

Ces dernières années ont vécu une révolution avec l'usage d'anticorps thérapeutiques s'adressant à de nombreuses molécules immunologiques de contrôle (check points). De l'utilisation préclinique aux études cliniques, ils ont permis d'importants résultats. Ils concernent principalement la molécule CTLA4 et les molécules de l'axe PD1 -PDL1.

CTLA4 est un récepteur exclusivement retrouvé sur les cellules TCD80 et CD86. Les ligands de CTLA4 sont exprimés sur les cellules présentatrices [19]. CD28 est aussi exprimé sur les cellules T et se lie également à CD80 et CD86. Ces interactions activent les cellules T par la voie des phosphatases SHP2.

L'administration d'anti-CTLA4 entraîne une inhibition des cellules T. Par rapport aux effets antitumoraux, les anti-CTLA4 entraînent une modification de la balance entre cellules T Helper et régulatrices. Le blocage de CTLA4 sur les T Helper induit la génération de cellules effectrices [20]. L'activation de CTLA4 sur les cellules T régulatrices (Treg) augmente leur effet immunosuppresseur [21]. L'Ipilumimab (anti-CTLA4) permet une survie de 3 ans chez 20 % des patients atteints de mélanomes [22]. D'autres études ont confirmé cette activité, notamment dans le cancer de la prostate.

PD1 est une molécule qui induit un fort signal inhibiteur dans les cellules T. Le blocage de PD1 stimule la fonction immunitaire. PD1 n'est pas seulement exprimé par des cellules T, mais aussi par les cellules B et NK [23]. Ses ligands sont PDL1 et PDL2, membres de la famille des molécules de costimulation B7. Des anticorps anti- PD1 (Pembrolizumab) sont en particulier actifs dans le mélanome, le cancer du rein, le cancer urothélial, le cancer gastrique, les mésothéliomes de l'ovaire etc. [23, 24]. Des anti- PD-L1 sont également utilisés avec succès dans nombre de tumeurs solides [25, 26].

De nombreuses études concernant les points de contrôle ont ainsi montré l'efficacité des anticorps les ciblant, modifiant de la sorte le paradigme historique qui était de cibler directement les récepteurs de cellules tumorales avec des anticorps. Vingt-cinq ans de recherche montrent aujourd'hui que l'immunothérapie antitumorale est également efficace en stimulant le système immunitaire lui-même, qu'il s'agisse de cellules immunes circulantes ou intra-tumorales. Cette approche stratégique ne concerne pas seulement les quelques cancers qui avaient été étudiés, mais un vaste panel de tumeurs solides de l'estomac, du rectum, des poumons, des ovaires, ainsi que les hémopathies des cellules circulantes. Seuls les cancers hormono-dépendants semblent en échec.

Deux conclusions peuvent être tirées des différents essais :

- d'une part, la longue durée de certaines réponses antitumorales observées qui se comptent en années, avec une stabilisation des tumeurs. Certains exemples démontrent un effet sur les localisations métastatiques, notamment hépatiques ou sur les mélanomes, où des cas avérés de guérison.
- d'autre part, une proportion non négligeable de non répondeurs, sans que l'on puisse établir avec précision et prédiction les cas d'insuccès.

Assez rapidement, est venue l'idée de faire des essais avec des combinaisons d'anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle, tel anti-CTLA4 associé à anti-PD1. Cependant,

si l'adjonction de plusieurs anticorps monoclonaux augmente de façon très significative les cas de succès, elle induit aussi des événements secondaires, notamment auto immuns, tel le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt de combinaisons multiples, qui pourraient d'ailleurs être effectuées à la carte, a néanmoins ouvert la voie à de nombreux essais précliniques utilisant différentes cibles cellulaires, tant au niveau des récepteurs activateurs (CD28, CD27, CD137, OX40...), pour les stimuler, que des récepteurs inhibiteurs (TIM3, BTLA, VISTA, LAG-3...) pour les bloquer. Ces nouveaux principes d'immunothérapie peuvent d'ailleurs compléter un panel d'actions possibles contre les tumeurs (récepteurs IDO, virus oncolytiques, vaccins...), ou stimuler des prouesses technologiques telles les cellules T exprimant à leur surface des anticorps monoclonaux (CAR -T cells)

### ***Utilisation de nouvelles technologies d'ingénierie pour la lutte antitumorale.***

Récemment des études des génomes tumoraux et de leurs mutations spécifiques ont été utilisées pour prédire quels antigènes pourraient être ciblés. D'autres procédés ont été proposés tels que la mise au point de nouvelles structures: anticorps multifonctionnels de bi à tétra-spécifiques, apportant d'un côté le ciblage, de l'autre la fonction, tels des anticorps couplés à des radio-isotopes, yttrium 90 ou indium 111 (anti-CD20 notamment), ou à des toxines (exotoxine A du pseudomonas) [27, 28] ou encore des médicaments, tel le brentuximab, anti-CD30 conjugué à un médicament actif sur les microtubules. Les anticorps couplés aux radio-isotopes n'ont pas qu'une vertu thérapeutique, ils peuvent également servir à des techniques d'imagerie qui aident au monitoring des activités antitumorales [29]. Le risque de tels procédés est cependant que ces anticorps ainsi modifiés provoquent des dégâts collatéraux sur les tissus.

### **Anticorps thérapeutiques dans les maladies auto-immunes et inflammatoires**

Les anticorps monoclonaux ont également été utilisés dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes. Il est possible de les différencier selon leurs mécanismes d'action thérapeutique.

### ***Blocage des cytokines et facteurs de croissance***

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- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) membranaire et soluble [30]. Depuis lors, d'autres anticorps anti-TNF- $\alpha$  ont été approuvés par la FDA pour usage humain, Les antagonistes du TNF- $\alpha$  ne sont pas seulement utilisés dans la maladie de Crohn, mais également dans l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile, celle du psoriasis, la colite ulcéreuse et la spondylarthrite ankylosante [3]. De nombreuses prouesses techniques ont augmenté leur demi-vie et leur tolérance. La limitation reste leur coût, l'absence de prise orale, leur faible pénétration tissulaire et leur incapacité de franchir la barrière cérébro-méningée.

Différents aspects concernant leurs mécanismes d'action ont été étudiés. Ainsi la différence entre l'Influximab et l'Etanercept dans la maladie de Crohn tient à la capacité de fixer non seulement le TNF- $\alpha$  mais d'induire l'apoptose des cellules T activées et des macrophages [31]. Les premières leçons apprises du développement des anti-TNF- $\alpha$  neutralisants ont été rapidement appliquées à d'autres classe thérapeutiques, notamment les anti-IL-1 $\beta$  pour le traitement du syndrome périodique ou l'anti IL-1R- $\alpha$  pour celui de l'arthrite rhumatoïde ou encore l'anti-IL-12 et l'IL-23 pour le psoriasis. Les résultats obtenus par l'IL-17 dans les poussées de psoriasis, non seulement confortent l'effet thérapeutique des monoclonaux, mais montre que cette cytokine est cruciale dans le développement de cette affection dermatologique.

### ***Blocage et modulation des récepteurs.***

Outre le blocage des cytokines, les anticorps thérapeutiques peuvent aussi bloquer les interactions ligands/récepteurs en agissant sur les récepteurs eux-mêmes. Des anticorps anti-récepteur IL6, ou intégrine  $\alpha$  L (anti-LFA1), ont ainsi été produits.

La modulation de l'expression du récepteur de surface peut également être obtenue indirectement en ciblant le ligand. L'Omalizumab, approuvé pour le traitement de l'asthme modéré et sévère, empêche l'IgE circulante de se fixer sur le récepteur IgE de haute affinité des mastocytes et basophiles et module ainsi indirectement son expression cellulaire. Cet effet est également utilisé dans le traitement de l'urticaire idiopathique et de l'angioœdème [32].

### ***Anticorps induisant la disparition des cellules immunitaires circulantes et inducteurs de signaux.***

Une autre classe d'anticorps thérapeutiques agit en se fixant aux antigènes de surface, tels les anti-CD20, 22, 52, déjà cités pour d'autres indications. Le traitement par anti-CD20 a été autorisé dans l'arthrite rhumatoïde, et est notamment indiqué dans les cas résistants aux anti-TNF [33]. De même des anticorps anti-CD52 dans la sclérose en plaques [34] et anti-CD22 dans le lupus [35]. La fonction médiée par le Fc semble importante. À la différence des anticorps contre les cellules circulantes, la clairance des anticorps utilisés dans de telles conditions est le fait des cellules phagocytaires. De tels anticorps peuvent également transmettre des signaux intracellulaires qui contribuent à leur efficacité mais ont aussi des effets secondaires, ainsi l'anti-CD3 qui induit à la fois une déplétion des cellules T et la production de cytokines mitogéniques [36].

3.4 Les nouvelles méthodes d'ingénierie moléculaire permettent également d'augmenter les fonctions effectrices (glycosylation du fragment Fc), la pharmacocinétique (humanisation) ou le ciblage (anticorps bi-spécifiques) [37]. Le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes peut nécessiter plusieurs anticorps qui agissent par différentes voies de signalisation ou fonctions.

### **Anticorps monoclonaux et maladies infectieuses**

La lutte contre les maladies infectieuses fut parmi les premières à utiliser des techniques d'immunothérapie passive, avec la sérothérapie antidiphtérique et antitétanique par Shibasaburo Kitasato et Emil Von Behring. Depuis 1894 le taux de mortalité par diphtérie a baissé considérablement pour s'annuler depuis 1951, tout au moins en France.

En 2007, le recensement des traitements par immunoglobulines polyclonales spécifiques utilisées dans les infections virales montrait qu'ils concernaient les virus de la rage, RSV (rouge scarlatine virus), CMV (cytomegalovirus), VHC (virus de l'hépatite C), VZV (varicelle zoster virus) [38]. En 2012 seuls deux anticorps monoclonaux étaient approuvés par la FDA, l'un pour la prévention du RSV (Palivizumab) recommandé chez les enfants à haut risque, l'autre contre la rage (Raxibacumab) [39].

Récemment des anticorps ont été produits contre des agents de maladies émergentes (Marbourg, Chikungunya et Ebola), mais leur utilisation reste encore du domaine de l'investigation. Il en est de même des anticorps monoclonaux contre le virus de la dengue dont l'utilisation est rendue difficile par le nombre de sérotypes et le risque de facilitation virologique, ou encore contre l'hépatite B. Un essai vient d'être publié montrant un effet d'anticorps anti VIH [40].

## **Autres utilisations d'anticorps monoclonaux**

D'autres anticorps sont utilisés dans la thrombose en inhibant l'agrégation plaquettaire l'ophtalmologie (DMLA, néovascularisation rétinienne), la transplantation (rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte), ainsi que dans certaines hémopathies non citées préalablement (maladie de Castleman, hémoglobinurie paroxystique nocturne). D'autres anticorps monoclonaux sont utilisés dans des maladies génétiques, comme le syndrome hémolytique et urémique atypique et l'hypercholestérolémie familiale.

## **Innovation industrielle, surveillance et réglementation des anticorps monoclonaux**

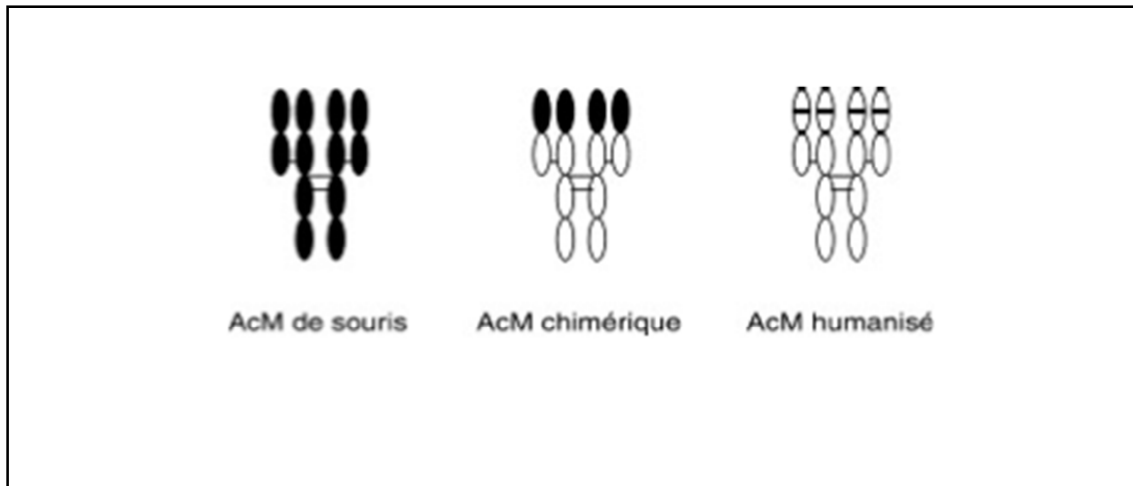
En 2015, aucun anticorps commercial ne provenait du secteur Recherche et Développement des industries françaises. Trois seulement étaient produits en France, c'est-à-dire 3 % des anticorps utilisés. Parmi les 500 en développement clinique, seule une douzaine pourrait à terme être d'origine française. Les anticorps monoclonaux présentent un large choix de nouvelles indications thérapeutiques Il faut cependant rester vigilant dans leur utilisation et favoriser l'harmonisation de la réglementation et des recommandations sur leur emploi. En même temps des informations basées sur l'évidence clinique sont nécessaires pour guider les choix, aussi bien des produits disponibles que des pathologies où ils pourraient être efficaces. Les patients doivent être informés des produits qu'ils reçoivent. Des coûts différents selon les pays et les systèmes de santé peuvent contribuer à des différences notables selon le lieu de leur utilisation. La pharmacovigilance reste cruciale et nécessite des données collectées dans les différents pays qui les utilisent. Des rapports périodiques sur leur emploi doivent être effectués. La responsabilité académique est donc considérable tant pour guider leur utilisation, évaluer l'efficacité comparative des produits, suivre et favoriser les innovations thérapeutiques, qu'il s'agisse du type d'anticorps monoclonaux ou des séquences de leur administration. Il faut aussi guider les pouvoirs publics dans les recommandations de leur utilisation et coût. Trois des quatre traitements les plus onéreux en 2014 étaient des anticorps monoclonaux. Une surveillance particulière doit être exercée lors de leur utilisation car les complications secondaires ne sont pas négligeables. Récemment des accidents (infarctus) ont été détectés lors de traitements par les inhibiteurs de la voie CD40-CD40 ligand. Liés à la présence de ces molécules sur les plaquettes, ils ont entraîné l'arrêt des essais chez l'homme. De même, comme signalé plus haut, les anti-CD3 impliquent une vigilance particulière. Leur emploi nécessite ainsi une surveillance, de même que l'identification pré-thérapeutique des facteurs qui pourraient prédire leur efficacité. Les tests compagnons sont ainsi d'importance mais les exemples de réussite sont rares. Dans la majorité des cas il est difficile d'évaluer les chances de succès, comme de prédire les complications secondaires.

En **conclusion** l'utilisation des anticorps monoclonaux dans de nombreuses pathologies représente aujourd'hui un nouvel espoir thérapeutique dans diverses indications, dont celles du cancer, maladies auto-immunes et inflammatoires, maladies infectieuses. Leur succès dépend de l'identification des cibles présentes sur les cellules pathologiques, mais aussi d'une connaissance approfondie des différentes fonctions que peuvent avoir ces anticorps, dont l'une majeure, est de stimuler un système immunitaire inhibé ou défaillant par l'intermédiaire des molécules de costimulation. Ce phénomène bouleverse un paradigme ancien : l'insuffisance d'efficacité du système immunitaire, notamment lors des cancers. Il faut ainsi favoriser des recherches qui doivent être poursuivies à tous les niveaux, cibles, ingénierie et fonction des anticorps, indications légitimant des interactions entre différentes disciplines, entre chercheurs académiques et industriels, de même qu'une vigilance socio-économique et commerciale pour leur développement et réglementation. Un programme national réunissant les disciplines concernées ainsi que les différents métiers (administratifs des ministères concernés et de l'assurance maladie, cliniciens, chercheurs et industriels du domaine) pourrait y contribuer. Ainsi la Recherche doit être soutenue à l'aune de ces enjeux. Comme le coût de ces biothérapies devient considérable pouvant atteindre



plusieurs centaines de milliers d'euros par patient , ainsi que le souligne un rapport récent de l'Académie [41], des études médicales bénéfice / risques robustes apparaissent indispensable pour fonder les décisions de prise en charge par l'assurance maladie comme recommandé dans ce précédent rapport ainsi qu'une concertation européenne pour fonder les choix scientifiques, politiques et économiques de leur utilisation médicale.

Figure1. Schéma montrant la structure d'anticorps chimériques et humanisés obtenus par ingénierie moléculaire



## RÉFÉRENCES

- [1] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495-7.
- [2] Shuptrine C.W, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012;22:3-13.
- [3] Chan A, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:301-16
- [4] Schneider-Merck T1, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, Rossen K, van Berkel PH, Derer S et al . Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. *J. Immunol*. 2010;184:512–20.
- [5] Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47:115–23.
- [6] Redman J M, Hill EM, Aldeghaither D, Weiner LM. Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. *Mol immunol*. 2015;67:28-45.
- [7] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990;265:7709–12.
- [8] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707–12.
- [9] Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39–51.

- [10] Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:461-71.
- [11] Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell.* 1993;75:59-72.
- [12] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016 [Epub ahead of print]
- [13] Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs.* 2010;2:165-75
- [14] Holland PM. Death receptor agonist therapies for cancer, which is the right TRAIL? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:185-93.
- [15] Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. *J. Immunol.* 2014;193:1519-24.
- [16] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J. Immunol.* 2011;186:1840-8.
- [17] Balasa B, Yun R, Belmar NA, Fox M, Chao DT, Robbins MD, Starling GC, et al. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-alpha pathways. *Cancer Immunology, Immunotherapy. Cell.* 2015;64:61-73.
- [18] Hallek, M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood.* 2013;122:3723-34.
- [19] Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R.. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity.* 1994;1: 793-801.
- [20] Pardoll, DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-64.
- [21] Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med.* 2009;206:1717-25.
- [22] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- [23] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54.
- [24] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:1020-30.
- [25] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P et al. Safety and activity of anti PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-65.
- [26] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.
- [27] Smaglo BG, Aldeghaither D, Weiner LM. The development of immunoconjugates for targeted cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:637-48.
- [28] Robak T, Robak E. Current phase II antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23:911-24

- [29] Mandler CT, Friedrich L, Laitinen I, Schlapschy M, Schwaiger M, Wester HJ et al. High contrast tumor imaging with radio-labeled antibody Fab fragments tailored for optimized pharmacokinetics via PASylation. *MAbs*. 2015;7:95-109
- [30] Targan SR1, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-36
- [31] Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1145-57.
- [32] Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):979–81.
- [33] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54: 2793-806.
- [34] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ et al. B-Cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358:676-88.
- [35] Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:450-7.
- [36] Smith SL. Ten years of orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): *J Transpl Coord*. 1996;6(3):109-19.
- [37] Mabry R1, Lewis KE, Moore M, McKernan PA, Bukowski TR, Bontadelli K et al. Engineering of stable bispecific antibodies targeting IL-17A and IL-23. *Protein Eng Des Sel*. 2010;23:115-27.
- [38] Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2007;25:1421-34.
- [39] Saylor C, Dadachova E, Casadevall A. Monoclonal antibody-based therapies for microbial diseases. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 6:G38-46.
- [40] Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP Jr, Buckley N et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing anti body 3BNC117. *Nature*. 2015;522:487-91.
- [41] Huguier M, Milhaud G, Denoix de Saint Marc R, Bouvenot G. Observations sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. *Bull Acad Natle Med*. 2016;200:623-37