

Séance des membres correspondants de la 1^{re} division : « Les biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques »

ÉDITORIAL

Histoire des anticorps thérapeutiques

MOTS-CLÉS : SÉROTHÉRAPIE ANTICORPS MONOCLONAUX. ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES. BIOTHÉRAPIE. IMMUNOTHÉRAPIE

KEY-WORDS: SEROTHERAPY. MONOCLONAL ANTIBODIES. THERAPEUTIC ANTIBODIES. BIOTHERAPY. IMMUNOTHERAPY

Yvon LEBRANCHU *

RÉSUMÉ

Les médicaments biologiques ciblés par la reconnaissance spécifique d'un antigène ont été de grands pourvoyeurs d'innovations thérapeutiques ces 130 dernières années. La sérothérapie, découverte en France en 1888 par Héricourt et Richet, en Allemagne en 1890 par Von Behring, ce qui lui a valu le premier prix Nobel de Médecine en 1901, a été immédiatement utilisée chez l'homme pour traiter la diphtérie par Von Behring a Noël 1891 et par Emile Roux en 1894. Les anticorps polyclonaux ont été largement utilisés tout au long du XX^e siècle pour prévenir ou traiter des maladies infectieuses (diphtérie, tétanos, rage), la sérothérapie anti-tétanique permettant de sauver des centaines de milliers de vies durant la première guerre mondiale. En 1975, Kohler et Milstein ont publié une technique permettant de produire des anticorps monoclonaux, ce qui leur a valu le Prix Nobel de Médecine en 1984. Les anticorps thérapeutiques monoclonaux représentent actuellement la majorité des médicaments innovants et sont utilisés dans toutes les spécialités pour traiter les maladies inflammatoires, auto-immunes, infectieuses, allergiques, pour prévenir le rejet de greffe... L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire est en train de révolutionner l'immunothérapie du cancer en libérant la réponse immunitaire anti-tumorale. Cette découverte a valu à Allison et à Honjo l'attribution du Prix Nobel de Médecine 2018.

* Université François Rabelais — Tours

Tirés-à-part : Professeur Yvon LEBRANCHU, Service de Néphrologie et Immunologie clinique, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex

Article reçu le 25 octobre 2018 et accepté le 19 novembre 2018

SUMMARY

Antigen-targeted biologic therapy has been a source of major innovative therapies these last 130 years. Serotherapy, discovered in France in 1888 by Héricourt and Richet, in Germany in 1890 by Emil Von Behring who was rewarded with the first Nobel Prize for Medicine in 1901, was immediately used in humans to treat diphtheria at Christmas 1891 by Von Behring and in 1894 by Emile Roux. Polyclonal antibodies were largely used during the xxth century to prevent and treat infectious diseases (diphtheria, tetanus, rabies...) and antitetanic serotherapy saved hundreds of thousands of lives during the first world war. In 1975, Kohler and Milstein, rewarded with the Nobel prize for Medicine in 1984, published a technique allowing to produce monoclonal antibodies. Therapeutic monoclonal antibodies currently constitute the majority of innovative drugs and are used in all the specialities to treat inflammatory, autoimmune, allergic, infectious... diseases as well as to prevent graft rejection. The use of anti check-point inhibitors, deregulating anti tumoral response, is currently revolutionizing cancer immunotherapy. In 2018 this discovery justified the awarding for the Nobel Prize for Medicine to Allison and Honjo.

Les médicaments biologiques ciblés par la reconnaissance spécifique d'un antigène ont été de grands pourvoyeurs d'innovations thérapeutiques ces 130 dernières années, de la sérothérapie aux anticorps thérapeutiques et aux cellules T à récepteurs chimériques (cellules CAR-T).

Ces médicaments d'origine biologique, actuellement extrêmement divers, constituent la plus grande partie des médicaments dits « innovants » et mériteraient d'être plus précisément dénommés, les différents termes utilisés : biothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, biomédicaments... représentant souvent la même entité au risque d'induire un message brouillé [1]. Pour mémoire, le terme le plus utilisé, celui de biothérapie, a représenté successivement les soins par les eaux thermales à la fin du xix^e siècle puis l'homéopathie et les médecines alternatives « naturelles » au milieu du xx^e siècle !

L'histoire des anticorps thérapeutiques polyclonaux et monoclonaux a été pavée par l'attribution de nombreux Prix Nobel de Médecine

SÉROTHÉRAPIE

La naissance officielle se situe à Berlin le 6 décembre 1890 par la publication des travaux d'Emil VON BEHRING et KITASATO « sur l'établissement de l'immunité contre la diphtérie et le tétanos chez les animaux [2]. » Ces travaux vaudront à VON BEHRING de recevoir le premier prix Nobel de Médecine en 1901.

Néanmoins, la paternité de cette découverte aurait dû revenir à Jules HÉRICOURT et à Charles RICHEL qui, 2 ans plus tôt, avaient présenté à l'Académie des Sciences, lors de la séance du 5 novembre 1888, une nouvelle méthode universelle d'immunisation contre les maladies infectieuses par transfert d'immunité humorale, naturelle et acquise par vaccination [3]. Ayant remarqué que le chien était naturellement

résistant à une infection à staphylococcus pyosepticus, contrairement au lapin, ils avaient démontré que, d'une part la transfusion péritonéale de sang de chien au lapin conférait au lapin une immunité vis à vis de cette bactérie et que, d'autre part cette immunité était plus forte si le chien donneur avait subi auparavant des inoculations de staphylococcus pyosepticus.

L'application à l'homme de la sérothérapie antidiphthérique a fait l'objet d'une concurrence acharnée entre la France et l'Allemagne, le premier malade de VON BEHRING étant soigné lors de la nuit de Noël 1891, Émile ROUX de son côté mettant au point un protocole précis et fiable d'immunisation avec l'anatoxine et de recueil du sérum antidiphthérique chez le cheval, permettant un grand essai thérapeutique aux Enfants Malades du 1^{er} Février au 24 Juillet 1894 chez 300 enfants avec une chute de mortalité de 51,71 % à 24,5 % [4, 5]. Le 15 mai 1895 a été créé un comité sous l'autorité de l'Académie de Médecine chargé de contrôler les autorisations données aux laboratoires de fabriquer les sérums.

La sérothérapie a largement été utilisée tout au long du xx^e siècle, essentiellement pour prévenir ou traiter les maladies infectieuses. Outre la sérothérapie antidiphthérique utilisée jusque dans les années 50 et la sérothérapie antirabique, la sérothérapie antitétanique a permis de sauver des milliers de vies pendant la première guerre mondiale. Des sérums animaux ont aussi été utilisés avec succès contre les venins de serpents et de scorpions ou en cas de surdosage de médicaments (digitaliques). Elle a nécessité la mise en place de toute une logistique pour élever des animaux, essentiellement des chevaux, les immuniser, recueillir le sérum, titrer son activité, le stériliser, le conditionner et le distribuer et, dans la seconde moitié du xx^e siècle, le fractionner pour en séparer les immunoglobulines. Ces préparations contenaient des anticorps contre de nombreuses spécificités. Il s'agissait donc d'anticorps polyclonaux. Ces sérums pouvaient, surtout en cas de répétition, déclencher des réactions indésirables car ils contenaient des protéines animales immunogènes contre lesquelles le receveur était susceptible de s'immuniser.

Aussi ont-ils été remplacés, lorsque c'était possible, par des sérums d'origine humaine prélevés chez des patients immunisés ou guéris. Des sérums de convalescents ont été utilisés pour prévenir la rougeole et, avant l'ère des antibiotiques, pour traiter les pneumonies et les méningites à pneumocoque et à méningocoque. Actuellement des préparations polyclonales d'igG humaines spécifiques sont encore utilisées en prévention du tétanos mais aussi en prévention d'infections virales pour neutraliser le cytomégalovirus ou le virus de l'hépatite B chez le nouveau-né, en cas de contamination accidentelle ou de greffe d'organe.

Des immunoglobulines anti-rhésus sont aussi préparées à partir de donneurs rhésus négatifs immunisés avec des hématies rhésus positifs. Elles sont utilisées pour prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né chez les femmes rhésus négatifs porteuses de fœtus rhésus positifs.

Si la plupart de ces sérums ont été conçus dans le but de neutraliser un agent infectieux, le sérum anti lymphocytaire a, lui, été élaboré pour inhiber la réponse

immunitaire en détruisant les lymphocytes T, après que WOODRUFF ait montré qu'il prévenait efficacement le rejet de greffe de peau chez le rat [6]. Les sérums polyclonaux, fabriqués chez le cheval puis chez le lapin, ont été largement utilisés et le restent encore dans la prévention et le traitement du rejet de greffes d'organes.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX

En 1975 Alexis KOHLER et César MILSTEIN ont publié dans *Nature* [7] une technique permettant d'isoler *in vitro* une seule cellule plasmocytaire productrice d'anticorps, de l'immortaliser et ainsi de produire des anticorps issus d'un seul clone et ne reconnaissant qu'une seule structure antigénique (un seul épitope). Cette découverte leur vaudra le prix Nobel de Médecine en 1984. Des anticorps monoclonaux ont été produits chez la souris et le rat et ont, dans un premier temps, permis une meilleure connaissance du système immunitaire en permettant d'identifier et de caractériser un grand nombre de molécules, généralement membranaires, appelées par la nomenclature CD (cluster de différenciation) suivi d'un chiffre, mais aussi les cytokines et leurs récepteurs, les chimiokines, les récepteurs de facteurs de croissance...

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Ils ont été rapidement utilisés chez l'homme. Dès 1986, l'OKT3, anticorps murin anti lymphocytes T a été utilisé pour prévenir et traiter le rejet de greffe d'organe en détruisant les lymphocytes T non sans entraîner un syndrome de relargage de cytokines, souvent mal supporté. De plus ces anticorps murins entraînaient une immunisation rapide contre les protéines xénogéniques, ce qui les rendait rapidement inefficaces.

Aussi ces anticorps monoclonaux de première génération, qui avaient apporté la preuve de concept de leur efficacité chez l'homme, ont été manipulés génétiquement pour réduire leur immunogénicité. Ils ont été chimérisés par couplage des gènes de la partie variable de l'immunoglobuline murine aux gènes de la partie constante d'une immunoglobuline humaine. Ces anticorps « chimériques » ont été dénommés Ximab (basiliximab anti CD25 en 1998, rituximab anti CD20 en 1997). Ils ont été aussi humanisés, en ne gardant de l'immunoglobuline murine que les régions hypervariables du site anticorps. Des anticorps directement d'origine humaine ont aussi été produits. Ces anticorps ont été dénommés Umab et Mumab (daclizumab en 2000, adalimumab en 2003). D'autre part, l'isotype de la chaîne et la sous classe de la chaîne lourde humaine ont été choisis ou modifiés en fonction de leurs capacités fonctionnelles à fixer (comme les IgG1) ou non le complément, à se lier et à engager les différents récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (FcR).

1. Fonction des anticorps thérapeutiques monoclonaux

Les anticorps monoclonaux peuvent avoir des fonctions diverses :

1.1. Ils peuvent être cytolytiques

- anti CD3, OKT3, IgG1 murine dirigée contre l'antigène CD3 exprimé par les lymphocytes T, il entraîne une lymphopénie T.
- anti CD20, rituximab, IgG1 humaine dirigée contre l'antigène CD20 des lymphocytes B matures et tumoraux, il entraîne une lymphopénie B et est utilisé dans le traitement des syndromes prolifératifs B, des maladies à auto-anticorps et dans le rejet humoral.
- Anti CD52, alemtuzumab, utilisé dans le traitement du rejet de greffe et dans la sclérose en plaques.

1.2. Ils peuvent être agonistes : l'administration en 2006 d'un anti CD 28 à 6 volontaires sains a induit un syndrome cytokinique majeur et une hospitalisation prolongée en réanimation.

1.3. Ils peuvent être neutralisants, bloquant une fonction :

- anti cytokine ou récepteur de cytokine : comme les anti TNF, l'infliximab Remicade[®], l'adalimumab Humira[®], les anti récepteurs de l'IL-2, de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-12, de l'IL-13... les anti IL-1, anti IL-4, anti IL-6, anti IL12/23, anti-IL-13, anti IL-17, anti Blys... cette liste n'étant pas exhaustive.
- anti chimiokine ou récepteur de chimiokine pour bloquer l'infiltration tissulaire par les cellules immunitaires, comme les anti intégrines VLA-4 natalizumab et a4b7.
- anti récepteurs exprimés par certains types de cancer comme le trastuzumab Herceptine, dirigé contre l'antigène HER 2/Neu.
- anti facteurs de croissance comme le devacizumab Avastin, igG1 dirigé contre le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et agissant contre l'angiogenèse.
- anti complément. L'eculizumab, igG anti C5, bloque l'activation du complexe d'attaque membranaire et de la voie finale du complément. Il est utilisé dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hémolytique et urémique, le rejet humoral d'organe.
- anti FcRn, pour inhiber le recyclage des auto et allo anticorps.
- anti inhibiteurs du contrôle du système immunitaire : anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1, largement utilisés en cancérologie.

2. Utilisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Elle touche toutes les spécialités : hématologie, rhumatologie, dermatologie, gastro entéro hépatologie, neurologie, néphrologie, pneumologie, cardiologie, urologie, gynécologie... en raison des diverses actions des anticorps monoclonaux :

- 2.1. Anti inflammatoires, en bloquant l'action/ou la fixation sur leurs récepteurs des cytokines, des chimiokines, de composants du complément.
- 2.2. Anti tumorales, en détruisant des cellules tumorales ou en bloquant l'action de facteurs de croissance tumorale.
- 2.3. Anti infectieuses, pour prévenir ou traiter des infections virales. Encore peu utilisé jusqu'à présent en dehors du palivizumab, un anticorps anti-virus syncitial respiratoire (RSV), ils sont appelés à un grand avenir, en particulier dans la lutte contre des virus émergents comme le virus Ébola etc...
- 2.4. Anti allergiques, anti igE omalizumab, anti IL 4/IL13 dupilumab dans l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique.
- 2.5. Anti cholestérolémiantes en inhibant la protéine PCSK9 (pro protéine convertase subtilisine/hexinase de type 9), l'évolocumab.
- 2.6. Immunosuppressives, en détruisant des cellules immunitaires ou en bloquant leur activation et leur prolifération.
- 2.7. « Immunostimulantes », en inhibant les molécules régulatrices inhibitrices de la réponse immunitaire. Ce sont les inhibiteurs des « check points » de la réponse immunitaire, dont la découverte a été récompensée par l'attribution du prix Nobel de Médecine en 2018 à ALLISON d'une part et à HANJO d'autre part [8, 9]. Ils représentent une révolution en oncologie en rétablissant la réponse immunitaire anti cancer et entraînant des rémissions cliniques parfois spectaculaires dans des cancers jusque-là intraitables, comme les mélanomes métastatiques ou certains cancers du poumon. Leur marché est évalué en 2025 entre 45 et 100 milliards de dollars.

3. Complications des anticorps monoclonaux thérapeutiques

- 3.1. Infectieuses. Les anticorps peuvent entraîner un déficit immunitaire en détruisant ou en bloquant un ou plusieurs composants de ce système. Ce déficit peut être spécifique : tuberculose avec les anti TNF, candidoses avec les anti IL-17, méningite à méningocoque avec les anti C5... [10]
- 3.2. Auto immunes avec les inhibiteurs du « check point ». En libérant les freins de la réponse immunitaire, ces anticorps peuvent en effet entraîner une réponse auto immune avec des manifestations cliniques telles que des thyroïdites, colites, hépatites.

Au total les anticorps thérapeutiques ont constitué au cours des 130 dernières années un exemple réussi de recherche translationnelle récompensée par de nombreux prix Nobel de Médecine. Ils représentent actuellement la majorité des médicaments innovants et les anticorps anti inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire sont à la fois une révolution conceptuelle et un espoir pour les patients.

RÉFÉRENCES

- [1] Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... De quoi faut-il parler ? *Med Sci* 2014;30:567-75.
- [2] Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-immunität und der Tetanus-immunität bei Tieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890;16:1113-4.
- [3] Héricourt J, Richet C. De la transfusion péritonéale, et de l'immunité qu'elle confère. *C R Acad Sci* 1888;107:748-50.
- [4] Roux E. Sur les sérums antitoxiques : communication faite au congrès de Budapest. *Ann Ins Pasteur* 1894;8:722-7.
- [5] Lahaie YM and Watier H. Contribution of physiologists to the identification of the humoral component of immunity in the 19th century. *MABS* 2017;9:774-780.
- [6] Woodruff MF, Anderson NA. Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. *Nature*. 1963;200:702.
- [7] Kohler A and Milstein C. Continuous cultured of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- [8] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734-6.
- [9] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, and Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:12293-7.
- [10] Lebranchu Y. Complications infectieuses des anticorps thérapeutiques. *Rev Med Int* 2015;36S:A19-A21.

