

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 243

LES ANTICORPS MONOCLONAUX :
APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mahmoud HAMIDINE
Né le 01 Mai 1989 à Marrakech

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Les anticorps monoclonaux – Biotechnologie – Hémopathies malignes –
Pathologies infectieuses et auto-immunes.

JURY

Mr. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
Mr. S. MRANI Professeur de Virologie	RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie	JUGES
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	
Mr. A. IBRAHIMI Professeur de Biotechnologie	
Mr. A. BENNANA Professeur d'Informatique Pharmaceutique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

ORL

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie



Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicace

 ***Je dédie cette thèse à ...*** 



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

A Feu sa Majesté le Roi HASSAN II

Que dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.



A sa Majesté le Roi MOHAMMED VI

*Chef d'Etat-major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.
Que dieu glorifie son règne et le préserve.*

A

Son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay

HASSAN,

Que dieu le préserve.

A

Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,

Que dieu le protège

A

Toute la Famille Royale

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

BOUCHAIB AARROUB

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

***A. MOUDENE
Professeur de traumatologie.***

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M.DIMOU

Professeur de réanimation-urgence

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMMI-Meknès.

*Nous avons toujours apprécié votre gentillesse, votre patience
et votre savoir-faire.*

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Ma très chère mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodiguait sérénité, soutien et conseil

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépasse toute description

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours

A

Mon très cher père

A celui l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à tes enseignements des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements, pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler et pour tes prières.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.



A Ma très chère Sœur

Aucun terme ne parviendrait à vous formuler ma reconnaissance pour votre soutien. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Que dieu le tout puissant, vous procure une longue vie pleine de santé, de réussite et de bonheur.



A Mon très cher Frère

Je ne trouve pas les mots pour vous remercier pour l'effort que vous avez fourni pour moi, votre aide, votre soutien, et votre amour, Pour tous vos encouragements qui n'ont cessé de m'épauler

A travers ce travail je vous dis que je vous aime énormément

Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et réussite.



A MES GRANDS Parents

Je vous dédie ce travail avec toute ma gratitude et mon estime, que vous trouvez ici l'expression de mon profond attachement et mes sentiments les plus affectueux.

Puisse dieu vous procurer santé et bonheur.



Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR A.BELMEKKI

PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MONSIEUR S.MRANI

PROFESSEUR DE VIROLOGIE

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir veillé à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME S. ELHAMZAOU
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqué par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR Y.SEKHSOKH

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR A. IBRAHIMI
PROFESSEUR DE BIOTECHNOLOGIE

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR A.BENNANA
PROFESSEUR D'INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect



***LISTE DES
ILLUSTRATIONS***

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	: le 5-fluorouracile
a.a	: Acides aminés
Acm	: Anticorps Monoclonal
ADCC	: Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
ADCP	: Antibody Dependent Cell-mediated Phagocytosis
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANGPT	: Angiopoïétine
BCR	: B Cell Receptor
BLyS	: B lymphocyte stimulator
CCL2	: Chimiokine ligand 2
CCR	: récepteur à C-C chimiokine
CD	: Cluster de Différentiation
CDC	: Complement Dependent Cytotoxicity
CDCC	: Complement Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
CDR	: Complementarity Determining Region
CHO	: Chinese Hamster Ovary
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Cellule Présentatrice de l'Antigène
CRC	: Carcinome Colo-Réctal
E. coli	: Escherichia coli
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
EF	: Facteur d'Oedème
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	: European Medicines Agency
EpCAM	: Cellules Epithéliales d'Adhérence Moléculaires
Fab	: Fragment Antigen Binding
Fc	: Fragment constant
FcR	: Fc Receptor
FcRn	: Neonatal Fc Receptor
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FN1	: Fibronectine 1
FOLR1	: Récepteur de Folate 1
FR	: Framework
GP	: Glycoprotéine
GPA33	: Glycoprotéine A33
GPC3	: Glypican 3
HACA	: Human Anti-Chimeric Antibodies
HAHA	: Human Anti-Human Antibodies
HAMA	: Human Anti-Mouse Antibodies
HAT	: Hypoxanthine Aminoptérine Thymidine
HC	: Heavy Chain
HER	: Human Epidermal growth factor Receptor
HGF	: Facteur de Croissance des Hépatocytes
HGPRTase	: Phosphoribosyl Transférase
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSC	: Transplantation de Cellules Hématopoïétiques Souches
I-111	: Indium 111
ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule
Ig	: Immunoglobuline
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IGF-R	: Insulin-like Growth Factor Receptor

IL	: Interleukine
IL2R β	: IL-2 des Récepteurs β
IP3	: Inositol Triphosphate
ITG α 5	: Intégrine α 5
ITG β	: Intégrine β 1
KD	: Constante de dissociation
kDa	: kilo Dalton
LB	: Lymphocyte B
LC	: Light Chain
LF	: Facteur Létal
LFA-1	: Lymphocyte Function-associated Antigen 1
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LNH	: Lymphome Non Hodgkinien
LT	: Lymphocyte T
LTA	: Acide Lipoteichoïque
MDAR	: Monométhylrique Auristatine
MRSA	: Staphylococcus Aureus Résistance à la Méricilline
MTX	: Méthotrexate
MUC1	: Mucine 1
M Φ	: Macrophage
NSCLC	: Carcinome Non à Petites Cellules du Poumon
PA	: Antigène Protecteur
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEG	: Polyéthylène glycol
PGE2	: Prostaglandine E2
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
PSCA	: Antigène des Cellules Souches de la Prostate
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RSV	: Virus Respiratoire Syncytial
ScFv	: Single chain variable fragment

SDFA	: China's State Food and Drug Administration en Chine
SHUa	: Syndrome Hémolytique Urécémique Atypique
SIDA	: Syndrome d immuno-Déficienc Acquis
SRAS	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
STEC	: <i>E. coli</i> productrices de Shigatoxine
Stx1	: Toxine Shiga 1
Stx2	: Toxine Shiga2
TAA	: Antigène Associé au Tumeur
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TKase	: Thymidine Kinase
T-LGL	: T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRAILR2	: Récepteur2 du ligand induisant l'Apoptose apparenté au TNF α
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VH	: Chaîne lourde
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficienc Humaine
VL	: Chaîne Légère
VLA-4	: Very Late Antigen-4
Y-90	: Yttrium 90

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Structure schématique d'une immunoglobuline.
- Figure 2 : Structures générales des cinq principales classes d'anticorps .
- Figure 3 : Réarrangement de gènes d'immunoglobulines chez l'homme.
- Figure 4 : Motifs glucidiques présents sur les IgG.
- Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des anticorps .
- Figure 6 : L'évolution de la production des anticorps monoclonaux thérapeutiques.
- Figure 7 : Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques.
- Figure 8 : Production des anticorps monoclonaux d'après Köhler et Milstein.
- Figure 9 : Protocoles d'immunisation de la région variable d'une chaîne légère.
- Figure10 : Méthodes permettant d'obtenir des anticorps humains et humanisés.
- Figure11 : Stratégies utilisées pour améliorer les propriétés pharmacologiques des anticorps monoclonaux .
- Figure 12 : Les différents effets biologiques des anticorps monoclonaux thérapeutiques .
- Figure 13 : Les principaux mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anticancéreux [99].
- Figure14 : Les sites d'action des différents anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement et la prévention du rejet .
- Figure 15 : Inhibition de l'effet infectieux d'une toxine.
- Figure 16 : Mécanismes suggérés de neutralisation des virus par les anticorps .

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques structurales et fonctionnelles des différentes classes d'anticorps .

Tableau 2 : Acm approuvé par la FDA pour l'utilisation en oncologie .

Tableau 3 : Les essais cliniques visant à évaluer le profil thérapeutique des anticorps monoclonaux en oncologie .

Tableau 4 : Anticorps monoclonaux anti-infectieux .

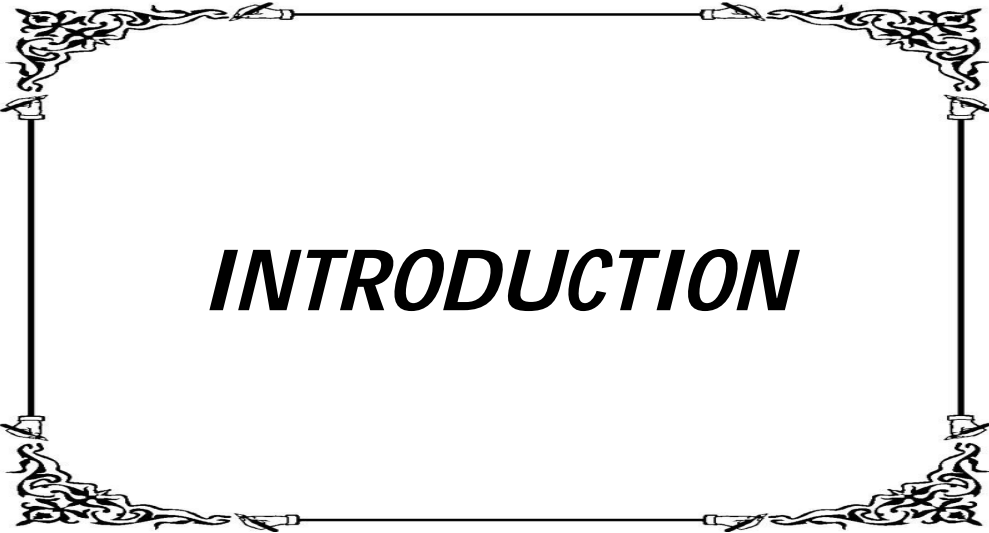


SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I-STRUCTURE ET FONCTIONS BIOLOGIQUES DES ANTICORPS	3
1-Structure protéique des anticorps	4
2-Classes d'anticorps	6
2-1. Les différentes classes d'anticorps : isotypes, allotypes et idiotypes.....	6
2-2. Répartition et fonctions des immunoglobulines.....	8
3-Organisation et réarrangements des gènes codant les immunoglobulines	10
4-Modifications post-traductionnelles des anticorps : les glycosylations.....	12
5-Fonctions effectrices des anticorps	14
6-Caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des anticorps	16
6-1. Affinité/Avidité :	16
6-2. Demi-vie et biodistribution :	16
II-INGENIERIE DES ANTICORPS MONOCLONAUX	18
1-Un point d'historique	19
2-Les différentes générations d'anticorps monoclonaux	21
2-1. Les anticorps murins	22
2-2. Les anticorps chimériques	24
2-3. Les anticorps humanisés	25
2-4. Les anticorps totalement humains.....	27
3- Les anticorps optimisés :	32
3-1. Amélioration des propriétés de fixation à l'antigène	32
3-2. Amélioration des propriétés effectrices.....	32

3-3. Amélioration de la demi-vie	35
4- Les anticorps monoclonaux sur le marché	37
4-1. Les différents anticorps monoclonaux sur le marché	37
4-2. Aspects économiques des anticorps monoclonaux	37
5- Cibles et mode d'action des anticorps monoclonaux	39
6- Les limitations des Anticorps monoclonaux	42
III. LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	44
1- Les Anticorps monoclonaux en cancérologie	45
2-L'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement des pathologies auto-immunes et des pathologies inflammatoires chroniques.....	55
2-1- Les Anticorps monoclonaux visant la suppression des populations de cellules immunes.....	55
2-2-Les anticorps visant à la modulation des cytokines pro-inflammatoires.	56
2-3- Les traitements visant à écarter les cellules immunitaires du site lésionnel.	57
3- Les anticorps utilisés dans le traitement et prévention du rejet de greffe.....	57
4-L'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement et la prévention des pathologies infectieuses.....	60
4-1- Bactéries et toxines associées	61
a-Clostridium difficile.....	62
b-Staphylococcus aureus	63
c-La maladie du charbon.....	64
d-Les bactéries Escherichia coli (E. coli) productrices de Shigatoxine (STEC).....	65
4-2- Les virus	65
a-Anticorps antiviraux à très large gamme.	66

b-Virus Respiratoire Syncytial (VRS)	67
c-Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).....	68
d-Cytomégalovirus (CMV)	68
e-Virus de l'hépatite B et C.....	69
f-Les virus de la grippe	69
CONCLUSION	71
RESUME	73
BIBLIOGRAPHIE	77



INTRODUCTION

Les anticorps sont des protéines indispensables à la défense de l'organisme pour lutter contre différentes pathologies. Ils sont devenus de réels outils thérapeutiques mis sur le marché, depuis les travaux de Kohler et Milstein en 1975, qui ont abouti à la production d'anticorps monoclonaux, et ont reçu l'approbation des agences sanitaires.

Même si le praticien de terrain peut penser que cette thématique est loin de ses préoccupations quotidiennes, nous espérons lui démontrer, grâce à ce travail, la place considérable que les Anticorps monoclonaux occupent déjà dans l'arsenal thérapeutique, et le sensibiliser vis-à-vis des énormes progrès qui peuvent encore être attendus dans un avenir proche de cette technologie qui ouvre une nouvelle voie à la biothérapie .

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné et permettent donc une action particulièrement bien ciblée. Ils sont, par définition, tous identiques et produits par un seul clone de plasmocytes. Ces anticorps sont, dès à présent, très largement utilisés en biologie et en médecine, à la fois comme outils de diagnostic et dans des buts thérapeutiques.

Le but de ce travail bibliographique est de restituer les principaux anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique. Après un rappel, sur l'immunologie fondamentale, l'ingénierie des anticorps monoclonaux, nous nous intéressons aux différents domaines de leurs applications thérapeutiques.



***I-STRUCTURE ET
FONCTIONS
BIOLOGIQUES
DES ANTICORPS***

1-Structure protéique des anticorps :

Les anticorps, souvent appelés Immunoglobulines (Ig), sont des hétérotétramères de deux chaînes légères (LC pour light chain) et deux chaînes lourdes (HC pour heavy chain) reliées entre elles par des ponts disulfures. Cette organisation de base est présente dans toutes les classes d'anticorps mais une organisation plus complexe aboutit à la formation de multimères pour certaines classes (IgA et IgM). Dans le cas d'IgG, la classe d'anticorps la plus étudiée, la chaîne lourde a une masse moléculaire d'environ 50 kDa contre 25 kDa pour la chaîne légère, ce qui rapporte la masse globale à environ 150 kDa. L'organisation de l'anticorps lui confère une structure en forme de « Y » que l'on retrouve pour l'ensemble des monomères des différentes classes d'anticorps.

Ces anticorps sont des protéines de la superfamille des immunoglobulines. Les membres de cette famille sont des protéines membranaires ou solubles composées de plusieurs domaines. Chaque domaine est composé en moyenne de 110 acides aminés structuré en feuillets β organisés de façon antiparallèle. Les différents domaines sont stabilisés par des ponts disulfures établis entre deux cystéines conservées.

Les chaînes polypeptidiques constituant les immunoglobulines possèdent 2 régions différentes :

- Les régions constantes, réparties sur la chaîne légère et sur la chaîne lourde (CH1 à CH3 ou 4 selon l'isotype).
- Les régions variables, réparties sur les extrémités N-terminales des chaînes légères (VL) et lourdes (VH).

Les régions variables sont composées de régions charpentes relativement conservées (ou FR pour Framework) bordant trois régions hypervariables, les CDR (Complementarity Determining Region). Ces CDR forment des boucles intervenant dans l'interaction avec l'antigène, formant ainsi le paratope de l'anticorps, c'est-à-dire le site de reconnaissance antigénique. Les CDR, d'une longueur moyenne de 5 à 10 acides aminés se caractérisent par une très grande variabilité conférant une spécificité pour chaque anticorps (Figure 1) [1,2].

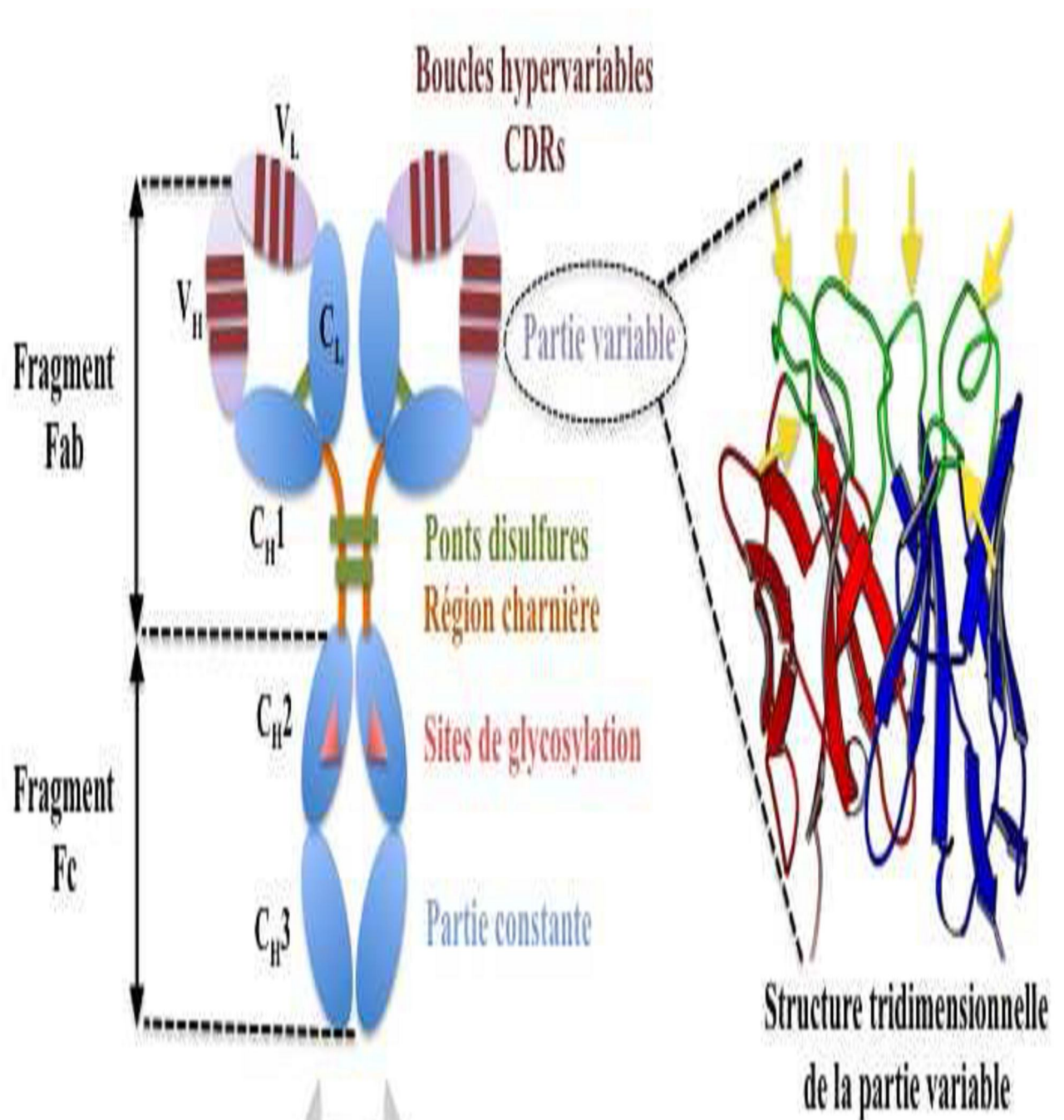


Figure 1. Structure schématique d'une immunoglobuline. Les six CDRs représentés en vert sont localisés par des flèches jaunes, rouge = VL, Bleu = VH [2].

2-Classes d'anticorps :

2-1. Les différentes classes d'anticorps : isotypes, allotypes et idiotypes :

Chez l'homme, il existe cinq principales classes d'anticorps qui diffèrent par leurs propriétés physicochimiques, leurs structures, leurs concentrations sériques et leur comportement en tant qu'antigène (Figure 2). C'est d'ailleurs cette dernière caractéristique qui est utilisée pour classer les anticorps : on parle de déterminants antigéniques. Il en existe trois types: les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques.

Les déterminants antigéniques des chaînes lourdes sont appelés déterminants isotypiques et permettent de définir les cinq grandes classes d'anticorps : IgG, IgA, IgD, IgM et IgE, correspondant respectivement à la présence de chaînes lourdes de type *gamma*, *alpha*, *delta*, *mu* et *epsilon*. D'autres déterminants isotypiques de chaînes lourdes caractérisent des sous-classes d'anticorps. C'est le cas pour les IgG, qui présentent quatre sous-classes chez l'homme : γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 , et pour les IgA, pour lesquelles on trouve deux sous-classes, α_1 et α_2 . Il existe également des déterminants isotypiques sur les chaînes légères qui se répartissent ainsi en deux groupes : *kappa* et *lambda*. Sur un même anticorps, les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères sont identiques en termes de classe ou de sous-classe et les déterminants isotypiques sont présents chez tous les individus d'une même espèce [3].

Les déterminants allotypiques correspondent aux polymorphismes des gènes codant pour les anticorps d'une même espèce. En effet, au sein d'une population, certains individus vont présenter des allèles différents pour certains gènes codant les immunoglobulines, générant ainsi des variants allotypiques. Il existe des déterminants allotypiques pour les chaînes gamma, alpha et kappa, notés respectivement *Gm*, *Am* et *Km*.

Enfin, les déterminants idiotypiques permettent de regrouper les anticorps ayant des spécificités antigéniques similaires. Ces déterminants se trouvent dans les régions variables, à proximité des sites de liaison aux antigènes, et sont spécifiques à chaque individu [3].

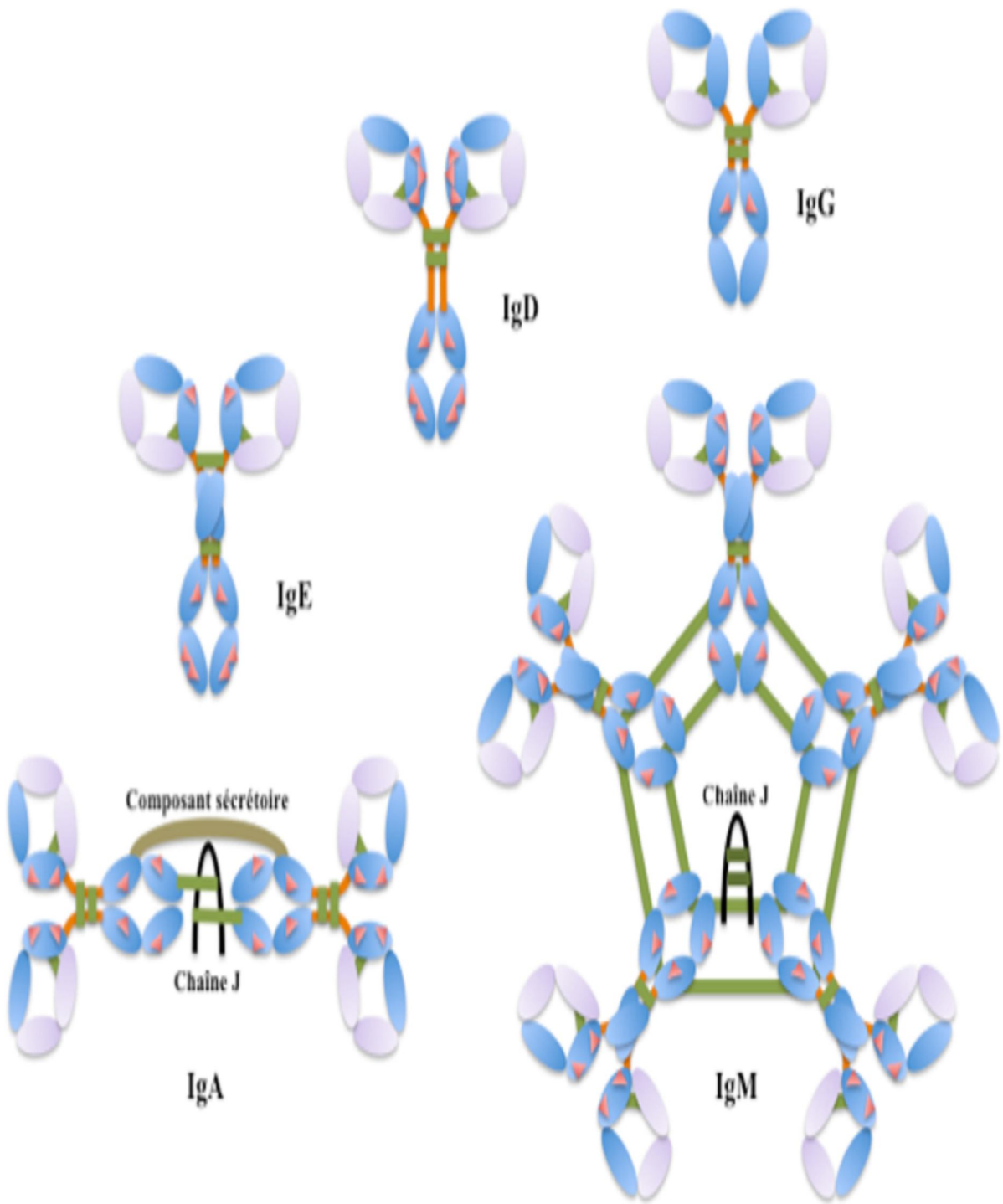


Figure 2 : Structures générales des cinq principales classes d'anticorps [4].

2-2. Répartition et fonctions des immunoglobulines (Tableau1) :

Les IgM se retrouvent en faible quantité dans le sang, elles représentent 5 à 10% des Ig sériques (1 à 1,5% chez l'adulte). Ces anticorps peuvent être soit sous une forme monomérique, c'est la forme membranaire à la surface des lymphocytes B, soit une forme pentamérique sous laquelle les IgM sont sécrétées. Ce sont les premières Ig produites suite à l'entrée d'un antigène (la réponse immunitaire primaire), elles interviennent dans l'activation du complément et dans l'agglutination et la neutralisation des virus et des bactéries.

Les IgG de forme monomérique, représentent 75% des Ig sériques (environ 12g/L) interviennent principalement dans les réponses immunitaires secondaires succédant à la réponse immunitaire primaire. Elles induisent la neutralisation et la destruction des antigènes pénétrant l'organisme par activation du complément, des phagocytes ou des cellules cytotoxiques, et ce sont les seuls Ig qui puissent traverser le placenta. A cause de leur affinité, de leur spécificité et surtout de leur durée de vie, ce sont les Ig les plus utilisées en tant qu'anticorps à visée thérapeutique.

Les IgA représentent 10 à 15% des Ig circulantes (environ 2g/l chez l'adulte) mais se retrouvent majoritairement dans les fluides corporels (salive, lait, larmes, sécrétions nasales, génitales, mucus bronchique et digestif). Elles sont présentes soit sous forme d'un monomère pour les IgA sériques, ou d'un polymère (dimères) pour les IgA sécrétoires afin de se protéger de l'action des enzymes protéolytiques. Ces IgA représentent la première ligne de défense au niveau des sécrétions contre les bactéries et les virus (immunité locale).

Les IgD c'est la classe des Ig la moins étudiée, avec une concentration sérique de 30mg/L seulement. Elles sont essentiellement exprimées sur la membrane des lymphocytes B matures, mais peuvent être également circulantes mais en faible quantité. Les IgD ont la fonction de récepteur à l'antigène (BCR), mais leur rôle n'est pas très bien connu.

les IgE, de forme monomérique, c'est la classe la plus faiblement représentée dans le sérum (0,1mg/l), impliquée dans les phénomènes allergiques, principalement dans l'hypersensibilité de type I, et dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes en synergie avec les éosinophiles [4,5].

Tableau1 : Caractéristiques structurales et fonctionnelles des différentes classes d'anticorps [6].

Classe	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Structure	monomère	monomère ou dimère	monomère ou pentamère	monomère	monomère
Poids moléculaire	150	160-350	180-950	170-180	190
Sous classes	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$	-	-	-
Localisation	sérum	sérum (monomère) Mucus (dimère)	sérum ou membrane des LB	sérum ou membrane des LB	sérum
% des Ig sériques	80-75	10-15	5-10	0,2	0,004
Passage transplacentaire	oui	non	non	non	non
Rôles	neutralisation des toxines, bactérie et virus	Agglutination neutralisation des bactéries et virus	Agglutination, voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

3-Organisation et réarrangements des gènes codant les immunoglobulines :

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines sont codées par des familles multigéniques séparées, localisées sur :

- Le chromosome 2 pour les chaînes légères kappa,
- Le chromosome 14 pour les chaînes lourdes
- Le chromosome 22 pour les chaînes légères lambda.

Les domaines constants et variables des différentes chaînes sont codés par des gènes indépendants:

- C pour les parties constantes,
- V, D, J et V, J pour les parties variables des chaînes lourdes et légères respectivement.

Les immunoglobulines sont donc le produit de l'association aléatoire des différents gènes codants pour les parties variables et constantes des chaînes lourdes et légères (Figure3). Les chaînes légères résultent de l'association V-J-C alors que les chaînes lourdes combinent les gènes V-D- J-C [7]. Du fait du nombre important des différents gènes (environ 150 gènes fonctionnels), la diversité des combinaisons possibles est immense donnant au système immunitaire la possibilité de produire plus de 10¹² immunoglobulines différentes. Cette immense variabilité est en fait due majoritairement à des mutations intervenant au niveau des jointures, lors du réappariement des gènes VDJ [8].

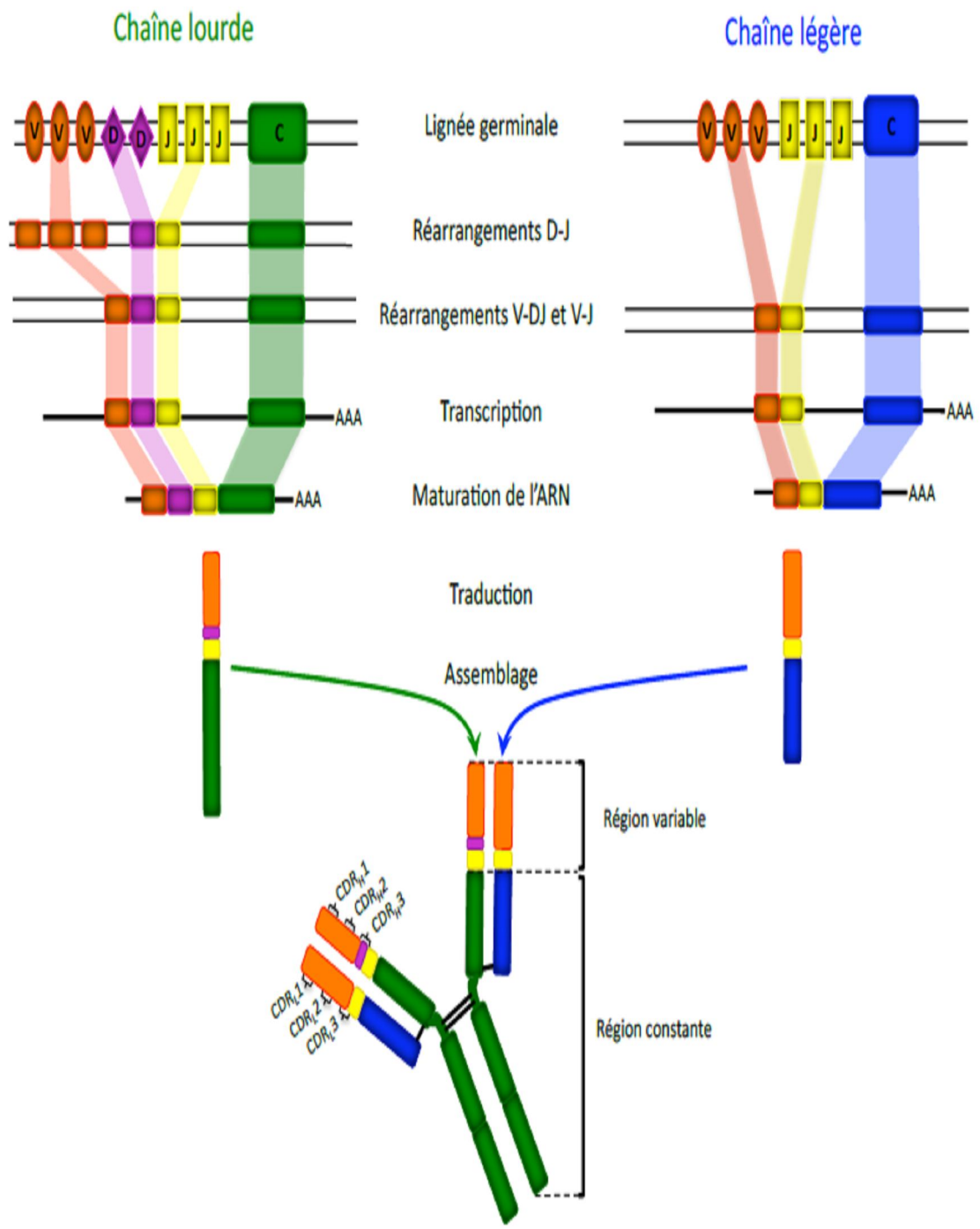


Figure 3 : Réarrangement de gènes d'immunoglobulines chez l'homme [6].

4-Modifications post-traductionnelles des anticorps : les glycosylations :

Les glycosylations jouent un rôle important dans la fonction des protéines en général. Le profil de glycosylation des anticorps est différent en fonction de l'isotype [9]. Pour l'IgG1 étant l'isotype le plus utilisé en thérapeutique, le rôle des glycosylations qui la caractérisent est bien documenté dans la littérature. Les IgG1 humaines présentent un site de N-glycosylation au niveau de l'asparagine 297 sur le domaine CH2 de chaque chaîne lourde, sur lequel est fixé un glycane incluant des N-acétylglucosamines, du mannose et éventuellement, du galactose, du fucose et des acides sialiques (figure 4).

Les glycosylations des IgG sont majoritairement localisées dans la région Fc, dont les fonctions effectrices des anticorps sont médiées par cette région. De nombreuses études ont montré l'implication des glycosylations dans ces fonctions. Une perte totale du motif de glycosylation entraîne une diminution des réponses ADCC et CDC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité complément dépendante) [10]. Récemment, une équipe a montré que même une perte partielle de la glycosylation avait un impact sur ces réponses [11]. Ainsi une IgG1glycosylée asymétriquement, perd 20% de sa capacité de liaison à la protéine C1q, et diminue fortement son affinité pour le récepteur spécifique du Fc (FcγRI), induisant une diminution de la réponse ADCC.

Néanmoins, des chercheurs ont remarqué qu'en l'absence de glycosylations, certains anticorps conservaient malgré tout l'activation des fonctions effectrices, voire présentaient d'autres propriétés, telle une très grande flexibilité de la région Fc. Ainsi cinq anticorps non glycosylés sont en cours d'essais cliniques [12].

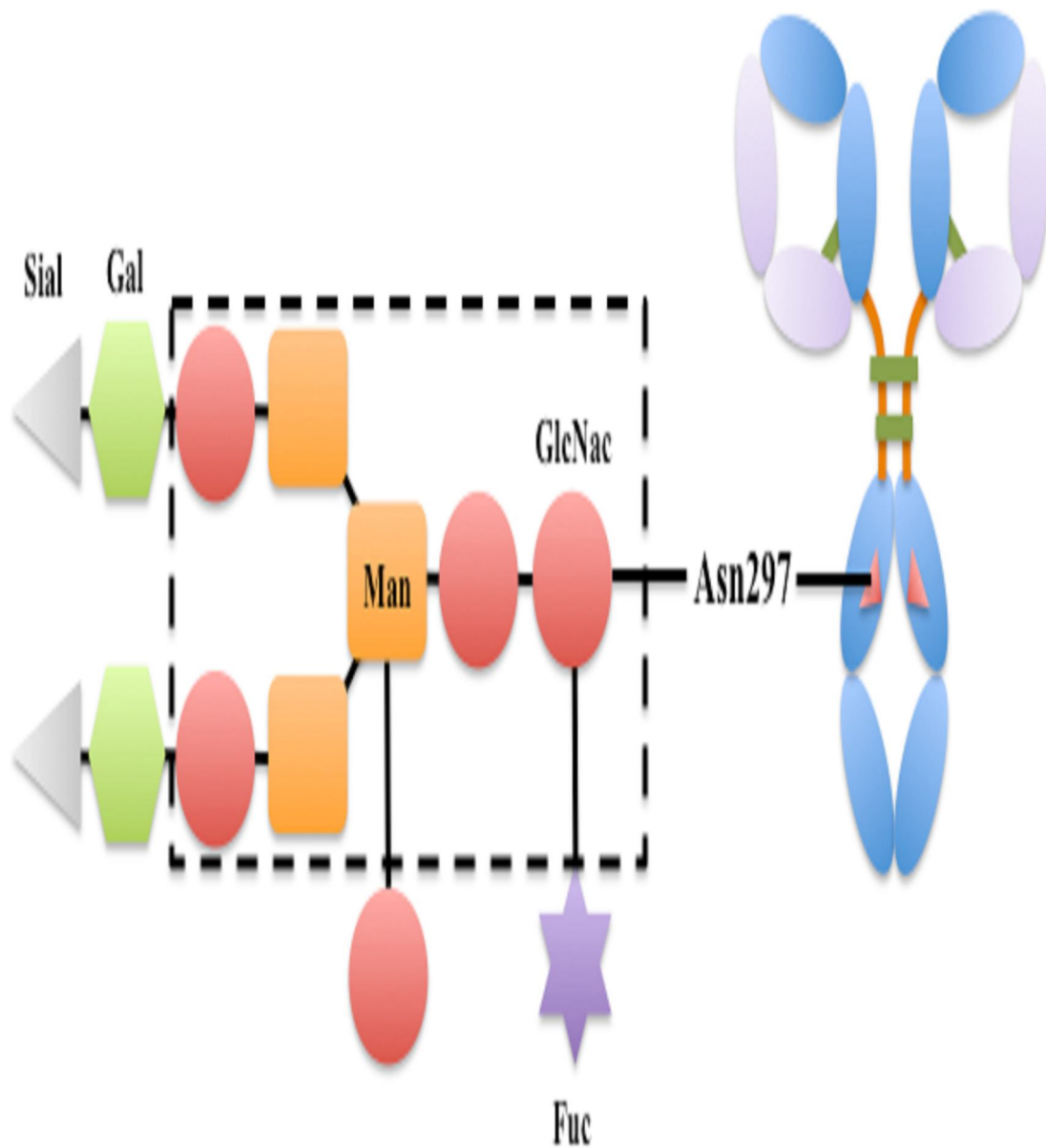


Figure 4 : Motifs glucidiques présents sur les IgG.

Les IgG sont N-glycosylées sur l'asparagine 297 du domaine CH2. Les résidus encadrés correspondent au motif structural de base présent sur les IgG. Asn : asparagine ; GlcNac : N-acétylglucosamine ; Man : mannose ; Fuc : fucose Gal : galactose ; Sial : acide sialique.

5-Fonctions effectrices des anticorps :

Les anticorps agissent principalement de deux manières (figure5) :

➤ Les mécanismes directs :

- **La neutralisation** de l'antigène : La réaction antigène-anticorps bloque ou neutralise certaines toxines bactériennes et empêche la fixation de certains virus sur les cellules de l'organisme.

- **L'immobilisation** des microorganismes bactériens : Les anticorps se fixent aux antigènes des flagelles de bactéries mobiles, limitant ainsi leur dissémination dans les tissus avoisinants.

- **L'agglutination et la précipitation** des antigènes : La réaction antigène- anticorps peut entraîner la réticulation des agents pathogènes et causer leur agglutination, ce qui permet aux phagocytes de les éliminer plus facilement.

➤ Les mécanismes indirects :

- **L'activation du complément** : Le fragment Fc de l'anticorps se fixe sur 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 [13]. On parle de cytotoxicité dépendante du complément (**CDC**).

- **L'intervention de cellules effectrices** : Le fragment Fc de l'anticorps se lie à son récepteur spécifique, le FcγR, présent à la surface de cellules intervenant dans la défense immunitaire, comme les cellules NK (**Natural Killer**), les macrophages ou les neutrophiles. Cela conduit à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (**ADCC**), caractérisée par la phagocytose ou la lyse de l'antigène. L'interaction Fc-FcγR peut également entraîner d'autres types de signaux comme la libération de médiateurs de l'inflammation, l'activation des cellules B ou encore la phagocytose, c'est la réponse **ADPC** (phagocytose cellulaire dépendante des anticorps) [13, 14].

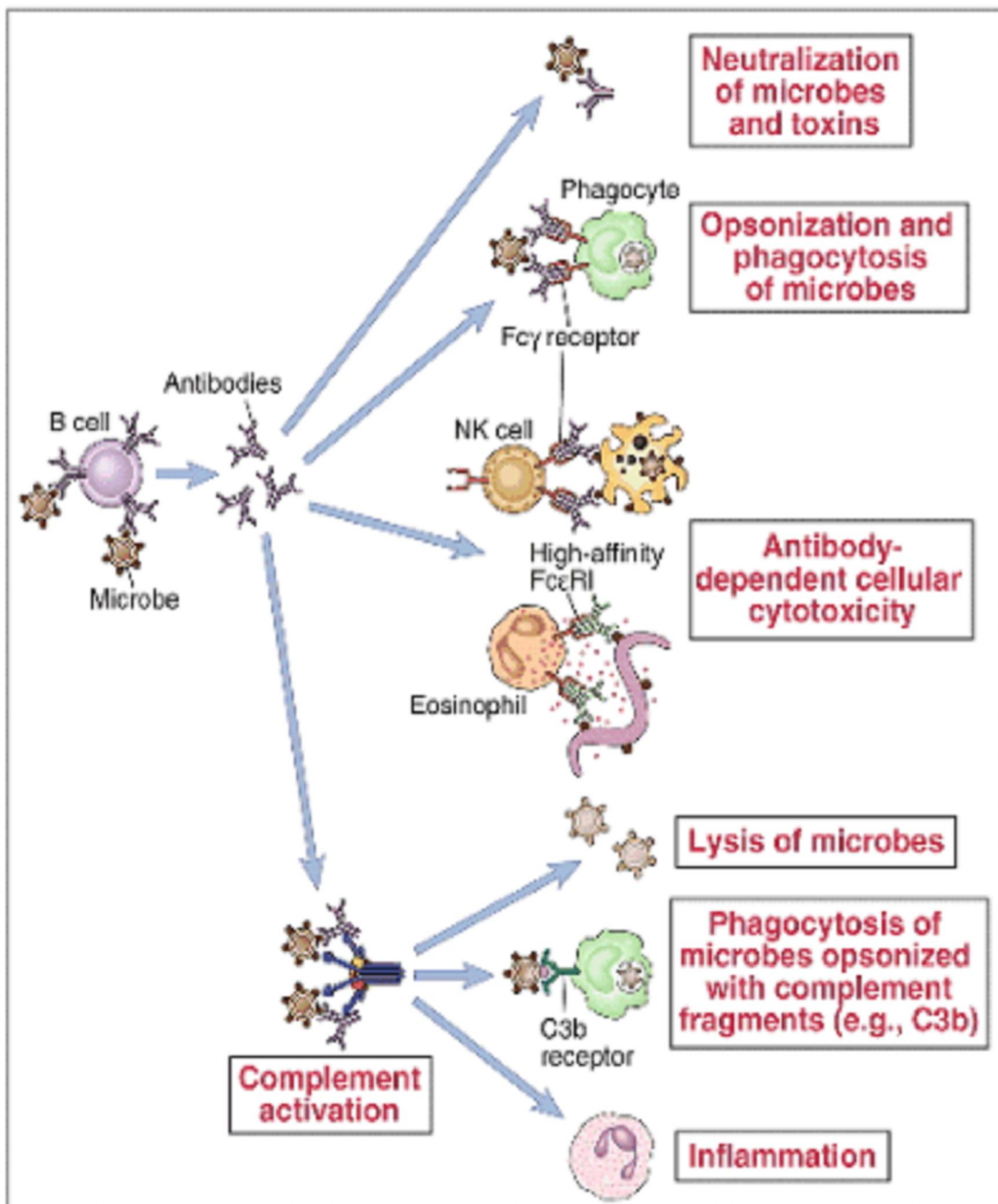


Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des anticorps [15].

6-Caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des anticorps :

6-1. Affinité/Avidité :

L'affinité des anticorps est la résultante des forces attractives et répulsives établies entre un anticorps et un épitope de son antigène. Elle permet de mesurer l'attraction spécifique entre un anticorps et un antigène. L'affinité est variable selon les couples anticorps/antigène et les conditions du milieu (pH, force ionique, température).

Lors de la maturation de la réponse immunitaire, l'affinité des anticorps est améliorée, grâce à des mutations somatiques dans la région hypervariable puis à la sélection et la prolifération des lymphocytes B sécrétant les anticorps de meilleure affinité. Néanmoins, à cause de la forme multimérique de certains anticorps, l'affinité n'est pas un paramètre adapté, car elle ne prend en compte qu'une interaction unique de l'anticorps sur son antigène. L'avidité ou affinité fonctionnelle qui représente la somme des affinités de chaque liaison paratope / épitope sur un antigène ou l'interaction globale de l'ensemble bivalent ou multivalent de l'anticorps avec les différents épitopes de l'antigène apparaît plus adaptée [16]. L'affinité fonctionnelle est toujours supérieure à la somme des affinités individuelles ou interactions primaires. Ce phénomène d'amplification parfois considérable (facteur de 100 à 1000) résulte de la multivalence des molécules réagissantes. Ce phénomène explique que les IgM soient plus avides que des IgG qui elles ont subi le processus de maturation d'affinité.

6-2. Demi-vie et biodistribution :

La demi-vie des anticorps est variable selon l'isotype de l'anticorps. Les IgM, IgD, IgA et IgE possèdent une demi-vie courte de 3 à 5 jours. Les IgG présentent quant à eux le temps de demi-vie le plus long. La demi-vie des IgG est d'environ 21 jours dans le plasma, sauf pour les IgG3 qui est d'environ 7 jours. Cette longue demie-vie est due à un recyclage des IgG, effectué par le récepteur FcRn (Neonatal Fc Receptor) exprimé par les cellules endothéliales vasculaires [17]. C'est la région Fc de l'anticorps, chevauchant les domaines CH2 et CH3 qui est impliquée dans la fixation au FcRn. Ce récepteur permet le transport des IgG par un mécanisme d'association et de dissociation à un pH environnant de 7,4. Il protège

ainsi les anticorps de la voie du catabolisme endothélial en les restituant intacts dans la circulation. Cela explique le maintien d'une concentration élevée en anticorps IgG dans le plasma. Il permet également d'assurer la biodistribution des IgG dans l'organisme. Les IgG de par leur demi-vie sont l'isotype le plus utilisé par les laboratoires pharmaceutiques pour développer des anticorps thérapeutiques.



***II-INGENIERIE DES
ANTICORPS
MONOCLONAUX***

1-Un point d'historique :

L'idée d'utilisation des anticorps comme des outils thérapeutiques remonte à 1890, lorsque *Emil Von Behring* et *Shibasaburo Kitasato* découvrirent que l'état d'immunité conféré par l'injection d'une faible dose de toxine diphtérique pouvait être communiqué à des individus non immunisés par transfert de sérum [18]. Dès le début du XX^{ème} siècle, l'immunologiste *Paul Ehrlich*, eut la vision que les anticorps pourraient être utilisés en thérapeutique. C'est en 1975, que *César Milstein* et *Georges Köhler* réussirent à développer la technologie des hybridomes aboutissant à la production *in vitro* d'anticorps monoclonaux. Un hybridome résulte de la fusion de deux cellules : (1) un lymphocyte B conférant la capacité de synthèse et de sécrétion d'anticorps, (2) un myélome apportant la caractéristique d'immortalité, et après, des étapes de dilutions et de criblages sont réalisées afin de sélectionner des clones sécrétant chacun un anticorps porteur d'une spécificité unique, d'où l'appellation d'anticorps monoclonaux [19]. Ces anticorps permettent de viser spécifiquement une cible avec une grande affinité, et cela sans engendrer de toxicité pour l'organisme. Ces travaux sont à l'origine de ce que l'on appelle aujourd'hui les thérapies ciblées. Cette découverte permettait à l'équipe de *Ron Levy* en 1982 de décrire le premier succès de l'utilisation d'un anticorps monoclonal (Acm) en thérapeutique, celui-ci, utilisé pour le traitement des lymphomes de type B, laissait entrevoir une large utilisation thérapeutique des Acm. Pourtant, au cours des dix années suivantes, un seul Acm, l'anticorps Orthoclone OKT3® (muromonab), recevra une autorisation des autorités réglementaires américaines (*Food and drug administration*, FDA) pour le traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques ou cardiaques.

Il faudra attendre 1994 pour qu'un autre Acm, le ReoPro® (abxisimab), reçoive l'autorisation de la FDA pour une seconde utilisation clinique. En fait, les années 80 et la première moitié des années 90 ont été marquées par deux faits majeurs : le premier est l'échec de nombreux essais cliniques réalisés avec des Acm, en particulier pour le traitement des cancers. Ces échecs répétés avaient pour principale cause l'origine murine des anticorps utilisés, qui induisaient constamment la formation d'anticorps humains dirigés contre les anticorps murins (HAMA) [20], en plus, du fait d'une demi-vie courte, la nécessité de les

utiliser de façon répétée et à forte dose, ainsi qu'une capacité limitée pour recruter des effecteurs cellulaires ou les protéines impliquées dans la réponse immunitaire [21].

Le second fait majeur est le développement des techniques de la biologie moléculaire et de l'ingénierie génétique des anticorps, qui a permis de transformer progressivement les anticorps murins en anticorps humains en passant par les anticorps chimériques et humanisés (Figure 6) [22].

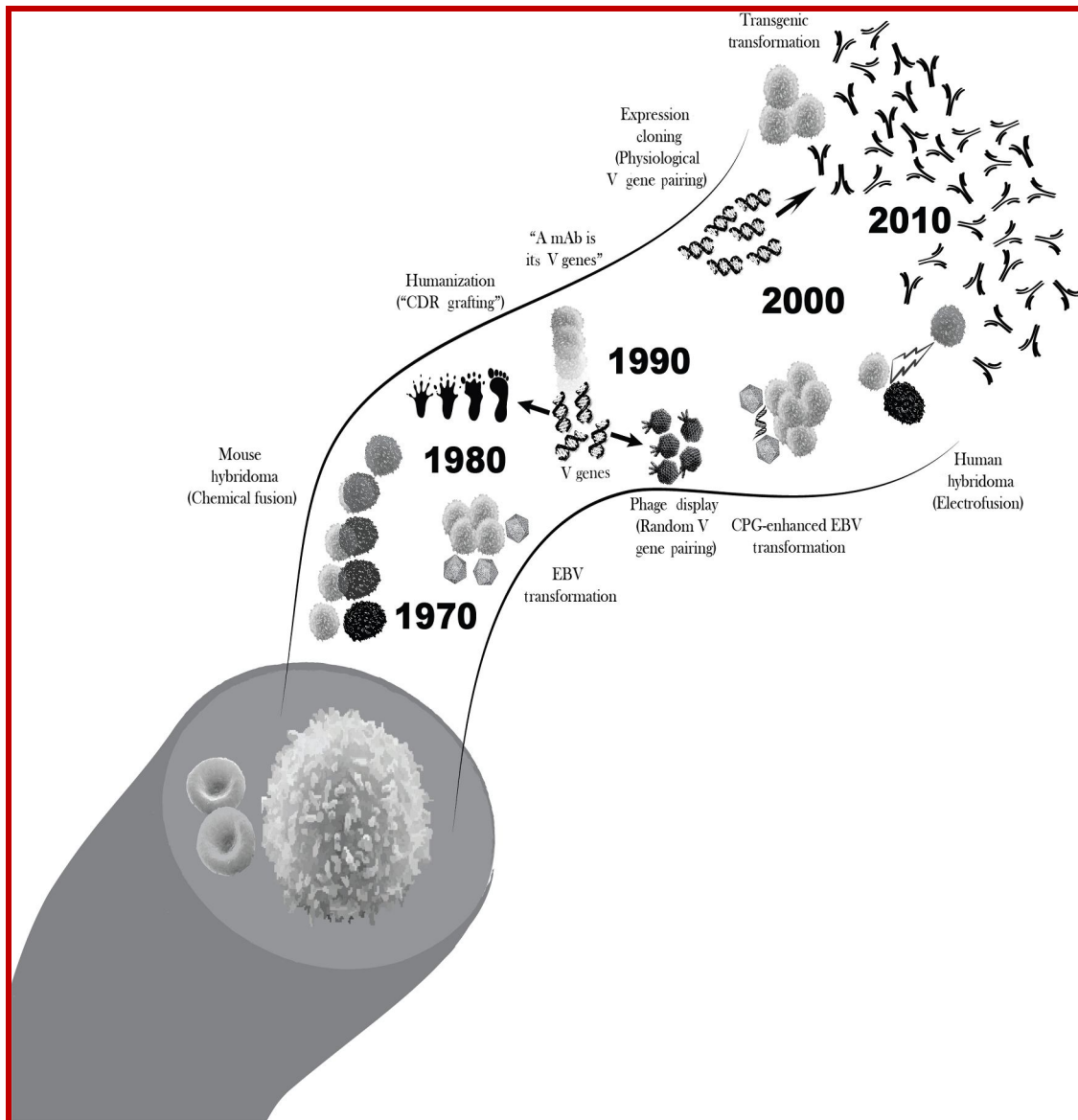


Figure 6: L'évolution de la production des anticorps monoclonaux thérapeutiques [23].

2-Les différentes générations d'anticorps monoclonaux :

Compte tenu des effets secondaires importants dus à l'utilisation des anticorps thérapeutiques murins, il a été indispensable de développer rapidement d'autres types d'anticorps « plus humains » pour pallier à ces problèmes. Les progrès des technologies liées à l'ADN recombinant et à l'ingénierie des protéines ont permis de générer successivement des anticorps chimériques, humanisés puis totalement humains, redonnant ainsi un nouvel essor à l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux (Figure7).

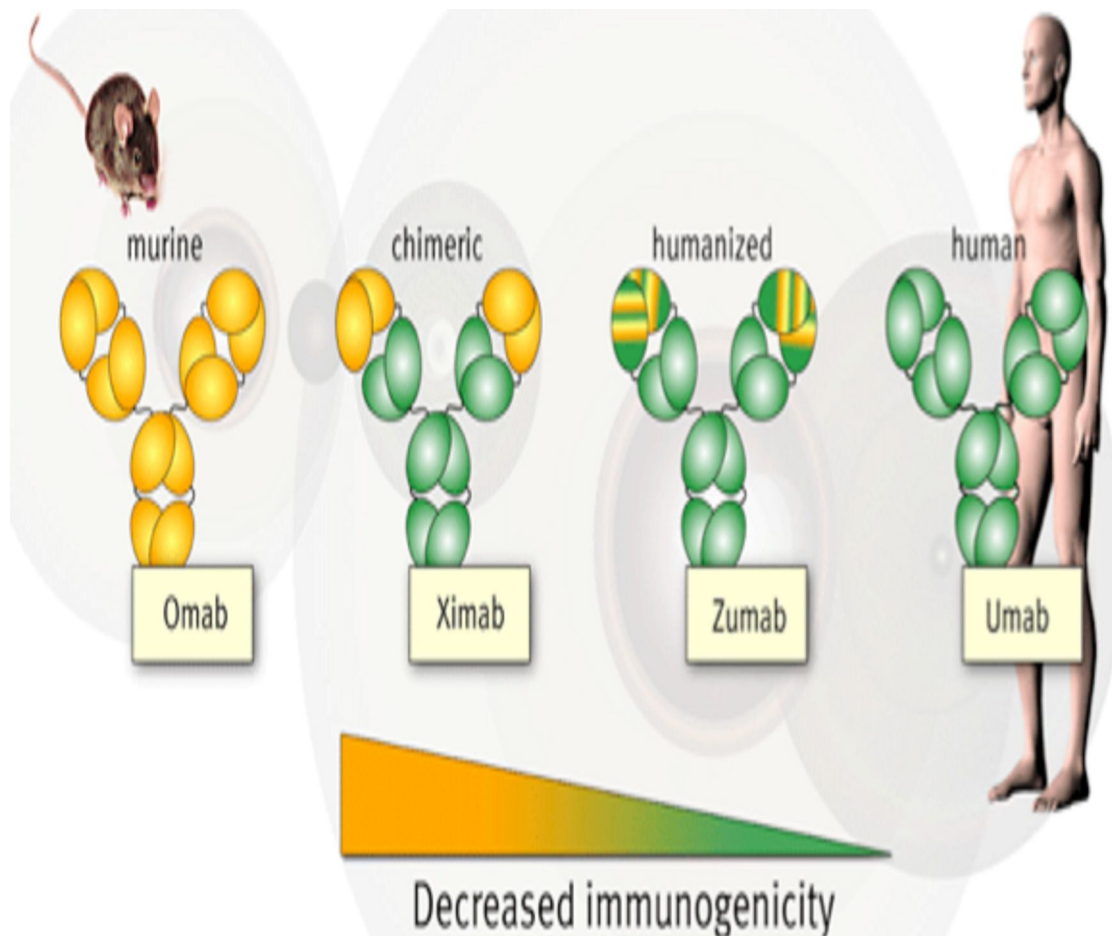


Figure7 : Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques.

En fonction du pourcentage des séquences humaines, on parle d'anticorps murins, chimériques, humanisés et humains. Les suffixes appliqués aux noms des anticorps permettent d'identifier les différents types : Omab (murin), Ximab (chimérique), Zumab (humanisé), Umab (humain)[24].

2-1. Les anticorps murins :

Les anticorps monoclonaux sont capables de reconnaître un unique épitope d'un antigène contrairement aux anticorps polyclonaux décrits précédemment. Pour obtenir des anticorps monoclonaux murins, des lymphocytes B de souris immunisées contre un antigène cible sont fusionnés *in vitro*, avec un agent de fusion membranaire, le polyéthylène glycol (PEG), à des cellules de myélomes murins. Les souches de myélome murins utilisés sont des mutants n'exprimant pas soit la thymidine kinase (TKase), soit la hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRTase), deux enzymes nécessaires à la biosynthèse de novo des nucléotides [25]. Sans nucléotides, les cellules de myélome meurent. Ces cellules de myélome ne peuvent se développer et se multiplier qu'en produisant des nucléotides par les voies métaboliques de récupération des nucléotides. Ces voies sont inhibées par des antagonistes de l'acide folique comme l'aminoptérine. En effet, l'aminoptérine bloque la biosynthèse des nucléotides *via* les voies métaboliques de récupération ou de secours. Une fois la fusion entre les lymphocytes B et les cellules de myélome réalisée, la sélection des hybridomes se fera à l'aide d'un milieu sélectif contenant de l'aminoptérine, de la thymidine et de l'hypoxanthine, les deux bases azotées qui sont les points de départ des voies de récupération.

Le résultat de la fusion aboutit à un mélange contenant alors trois types de cellules. Les cellules de la rate (lymphocytes B) non fusionnées qui produisent des anticorps, mais incapables de croître *in vitro*, vont mourir après quelques jours. Les cellules de myélome non fusionnées qui sont capables de se multiplier, sont inhibées par l'aminoptérine. Enfin, il y a des hybridomes, les cellules résultant de la fusion des cellules de myélome et des lymphocytes B. Les hybridomes sont capables de se multiplier indéfiniment car ils possèdent le génome des cellules de myélome. De plus, comme ils possèdent aussi le génome des lymphocytes, les hybridomes sont capables de biosynthétiser des nucléotides par la voie de récupération en utilisant la thymine et l'hypoxanthine du milieu. Donc seuls les hybridomes seront capables à la fois de proliférer dans ce milieu et de produire des anticorps contre l'antigène cible. La plupart des hybridomes obtenu ne vont pas produire l'anticorps recherché, un criblage pour isoler et cloner les hybridomes sécréteurs de l'anticorps cible est réalisé.

L'anticorps produit est spécifique et monoclonal pour la cible grâce à des étapes supplémentaires de dilutions pour atteindre un stade clonal, et de criblage pour vérifier la liaison spécifique à l'antigène (Figure 8).

Aujourd'hui, ces anticorps sont moins utilisés qu'il y a trente ans, sauf dans certaines indications ne nécessitant pas de traitement chronique (neutralisation de toxines), en cancérologie pour des couplages à des toxines ou à des radioisotopes (Ibritumomab, Tositumomab), ou sous forme de fragment. L'utilisation d'anticorps murins peut se révéler avantageuse étant donné leur facilité d'obtention comparée aux autres formats décrits ci-après.

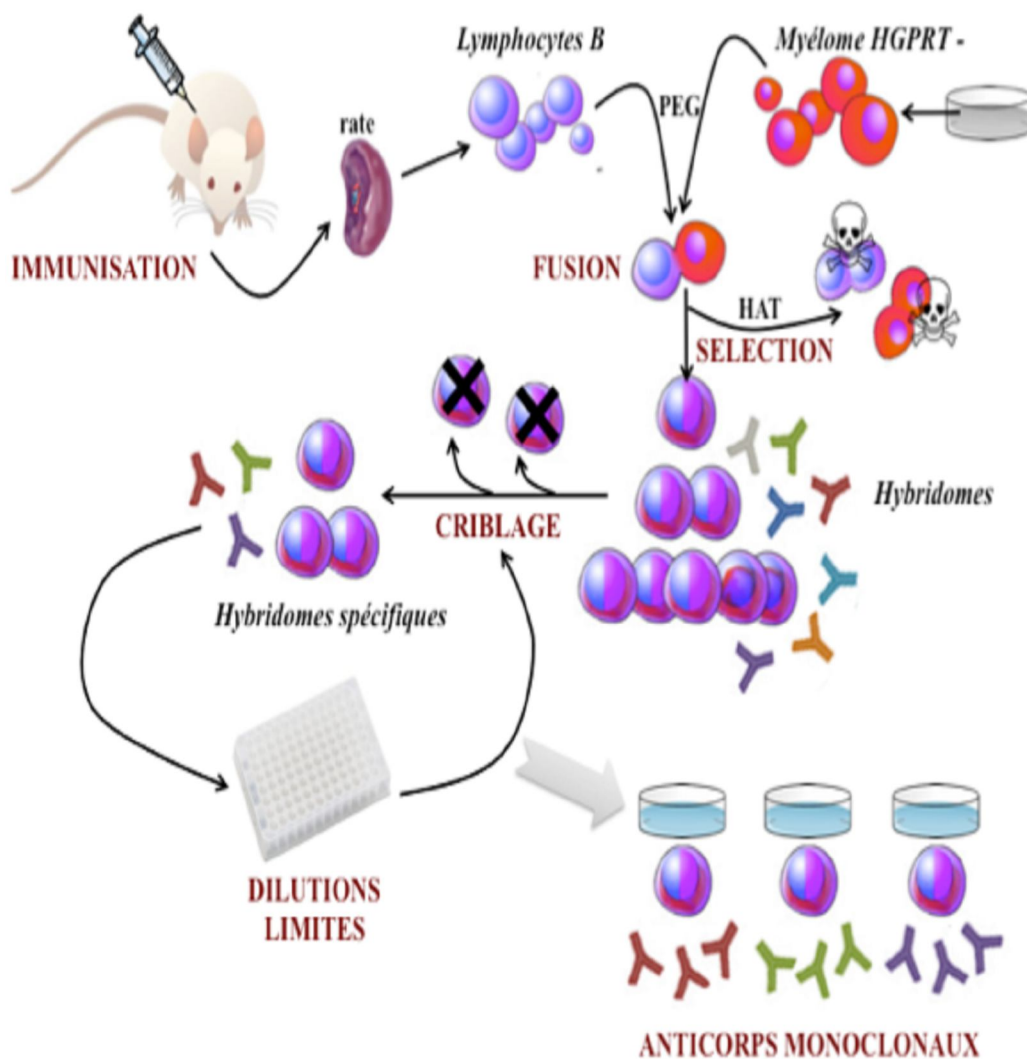


Figure 8 : Production des anticorps monoclonaux d'après Köhler et Milstein. [26].

2-2. Les anticorps chimériques :

Les anticorps « chimériques » sont composés des parties constantes humaines et des parties variables murines et sont obtenus par ingénierie moléculaire. Les ADNc codant les régions variables des anticorps murins (produits par la technique des hybridomes) sont isolés et associés aux ADNc codant les régions constantes d'une IgG humaine [27]. On utilise pour cela un (ou deux) vecteur(s) d'expression contenant les ADNc codant les chaînes lourdes et légères (généralement IgG1 et C kappa) et dans lesquels les parties variables VH et VL de souris sont insérées. Une telle construction permet d'obtenir des anticorps hybrides composés à 75% de la séquence humaine de l'Ig, pouvant interagir avec les cellules effectrices tout en conservant leur spécificité et leur affinité pour l'antigène [28]. Il a été observé qu'un changement d'isotype lors de la construction pouvait entraîner une différence dans la spécificité fine de certains anticorps chimériques ayant des régions variables identiques. Les parties constantes pourraient donc jouer un rôle sur la conformation du domaine variable [29]. Le premier anticorps chimérique commercialisé, l'abciximab (*ReoPro*®) dirigé contre la glycoprotéine plaquettaire GPIIb/IIIa, est indiqué dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme anti-coagulant, approuvé par la FDA. Dix ans après la mise au point de la technique de chimérisation, il fut suivi par le rituximab (*Rituxan*® ou *MabThera*®) en 1997, anti-CD20 préconisé dans le traitement de certains lymphomes, certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, ou encore certains rejets de greffe. 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 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.

2-3. Les anticorps humanisés :

Les anticorps « humanisés » possèdent encore moins de séquences d'origine murine que les anticorps chimériques. En effet, ils sont constitués à 90% de séquences humaines, dans lesquelles seules les régions hypervariables (CDR) (régions en contact étroit avec l'antigène) sont d'origine murine. Ces anticorps humanisés sont obtenus par greffage des régions hypervariables des anticorps de souris sur des régions variables plus conservées (« framework » FR) des VH et VL humaines [30]. Cette technique d'humanisation est très délicate quant à la prédiction des acides aminés à substituer. Certains résidus de la région conservée ont un rôle essentiel dans le maintien de la conformation du paratope. Leur changement peut donc affecter de façon non négligeable l'affinité de l'anticorps humanisé. Lorsque les séquences variables humaines sont modifiées, elles peuvent alors être clonées dans un vecteur contenant les séquences constantes humaines, comme cela est fait pour les anticorps chimériques. Une autre approche d'humanisation, appelée « resurfacing », consiste au contraire à ne changer que certains acides aminés des régions conservées du domaine variable murin pour lui donner un profil plus « humain » [31]. Le premier anticorps humanisé mis sur le marché en 1997 fut le daclizumab (*Zenapax*®). Dirigé contre le récepteur de l'IL-2 (CD25, fortement exprimé sur les lymphocytes T activés), il est indiqué pour la prévention des rejets d'allogreffes rénales. De nombreux autres anticorps humanisés entrèrent ensuite dans des essais cliniques. On en compte actuellement 15 sur le marché, dont 1 immunoconjugué, 1 fragment Fab et 1 Fab pégylé. Ces anticorps induisent beaucoup moins de réactions immunitaires que leur parent murin (7% contre 20 à 40%) (Figure9).

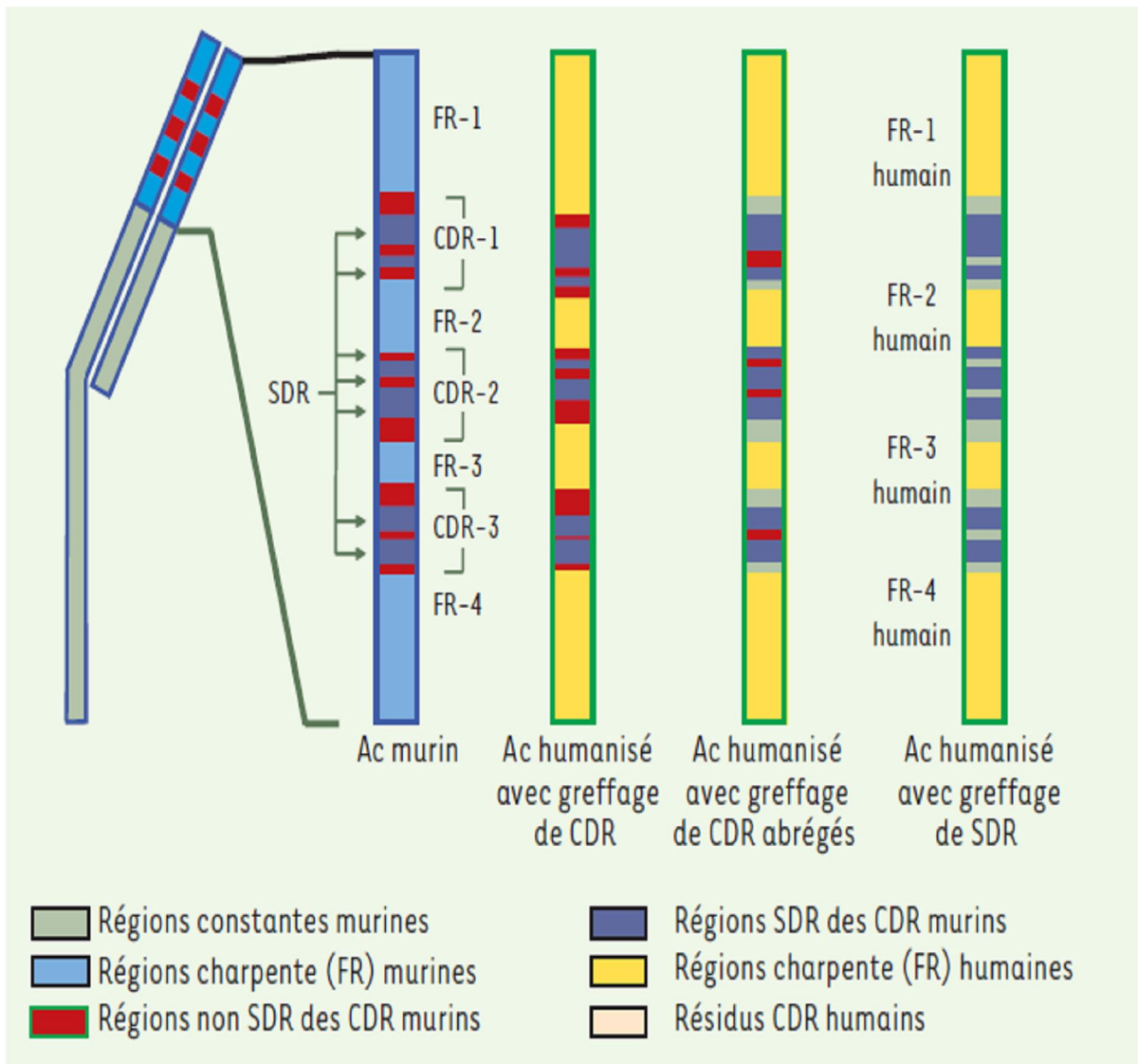


Figure 9 : Protocoles d'immunisation de la région variable d'une chaîne légère.

CDR : région déterminante complémentaire ; SDR : résidu déterminant spécifique (acide aminé des régions CDR critique dans l'interaction antigène-anticorps) : CDR abrégés : portions des CDR contenant les résidus SDR [32] .

2-4. Les anticorps totalement humains :

Aujourd'hui, une grande partie des anticorps entrant en phase clinique sont complètement humains. 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 [33]. Plusieurs méthodologies ont été mises au point pour générer de tels anticorps, totalement humains : une approche cellulaire mettant directement en jeu des lymphocytes B humains, une approche combinatoire impliquant la création de banques de fragments variables d'anticorps (phage display) et une approche génétique avec des souris transgéniques possédant les gènes codant pour les immunoglobulines humaines (Figure 10).

La première méthode à être utilisée fut celle impliquant les LB humains. Dès 1970, des essais ont porté sur les possibilités de fusionner des LB humains avec un partenaire cellulaire de type myélome. Néanmoins, à la différence de la technique des hybridomes chez la souris, des difficultés pour fusionner et stabiliser les LB hybrides sont apparues. 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 [34] et a permis de générer des anticorps monoclonaux contre divers antigènes, notamment contre des virus [35]. Les inconvénients majeurs de cette technique résident dans le faible rendement de l'étape d'immortalisation et dans la difficulté à stabiliser les LB immortalisés. De plus, même si l'utilisation de LB humains permet de disposer, *a priori*, de l'ensemble du répertoire immunologique, l'obtention d'anticorps monoclonaux spécifiques d'une cible est grandement favorisée lorsque les LB proviennent d'individus immunisés (on peut alors sélectionner des LB mémoires) [36], ce qui peut se révéler difficile à obtenir dans le cas de pathogènes très virulents ou peu répandus (Anthrax, Peste, HIV, ricine,...).

L'obtention d'anticorps contre des protéines humaines est elle aussi difficile à cause des mécanismes de tolérance éliminant ou inactivant une grande partie des clones B auto-réactifs [37]. Ainsi, des stratégies d'immunisation *in vitro* ont été développées afin d'utiliser des échantillons de LB naïfs et pour tenter de contourner la tolérance. Cependant, il est

extrêmement difficile de reconstituer *in vitro*, les conditions optimales retrouvées *in vivo* dans un centre germinatif, permettant l'obtention d'anticorps spécifiques de haute affinité.

En résumé, malgré d'énormes progrès et des succès dans l'obtention d'anticorps humains (anti- SARS, anti HIV, anti H1N1) [35, 36], la production d'anticorps à partir de LB humains reste pour le moment au stade de la recherche et ouvre des perspectives intéressantes concernant l'ingénierie cellulaire des LB humains. Les deux stratégies les plus fréquemment utilisées pour produire des anticorps monoclonaux thérapeutiques entièrement humains sont l'expression de banques combinatoires de fragments d'anticorps à la surface de microorganismes [38] et l'utilisation de souris transgéniques [39]. Le phage display nécessite la constitution d'une banque de fragments variables (VL et VH), à partir de LB de donneurs naïfs ou immunisés, qui vont être associés au hasard puis exprimés à la surface de phages filamenteux en tant que protéine de fusion avec des éléments de l'enveloppe du virus. Ces petits fragments, regroupant seulement les régions variables lourdes et légères, sont appelés scFv pour « single-chain variable fragment » et constituent une des plus petites unités capables de liaison avec l'antigène. Les phages sont ensuite évalués pour leur capacité à lier l'antigène par ELISA : les phages non réactifs sont éliminés par lavages alors que les phages spécifiques sont retenus par l'antigène, élus, puis amplifiés via l'infection de bactéries compétentes.

Cette étape est répétée plusieurs fois (éventuellement avec des conditions d'interaction de plus en plus stringentes) pour enrichir le mélange en phages ayant une forte affinité avec la cible (phase de « panning »). Les bactéries infectées par les phages spécifiques peuvent ensuite être isolées, et les fragments d'anticorps produits dans leurs surnageants étudiés plus en détail en terme d'affinité pour la cible. Cette technique permet de faire un lien direct entre le phénotype de l'anticorps et son génotype contenu dans l'ADN du phage.

D'autres microorganismes ont, au fur et à mesure, été employés pour exposer les fragments d'anticorps (Bactéries, Levures, Cellules mammaliennes) [40,41]. L'utilisation de plusieurs types d'hôtes pour présenter les fragments d'une même banque permet de sélectionner des anticorps différents, suggérant un rôle important des modifications post-traductionnelles, de la renaturation et de la présentation des fragments dans le processus de

sélection [42]. De même, le type de fragment exposé à la surface des cellules (scFv, Fab) influence la sélection des anticorps et leur capacité à reconnaître leurs cibles. Par ailleurs, les banques combinatoires ne permettent pas d'atteindre le niveau de diversité observé *in vivo* et excluent toute maturation d'affinité. Néanmoins, elles permettent d'obtenir les plus larges panels d'anticorps pour une même cible (parfois plus de 1000) [43], impossibles à générer avec les autres approches principalement à cause des rendements faibles des étapes de fusion et d'immortalisation. De plus, l'association aléatoire des fragments variables humains VL et VH, sans aucun mécanisme de contrôle, permet de générer des anticorps contre des protéines humaines d'intérêt pharmacologique, ainsi que des anticorps présentant des propriétés rares (recombinaisons moins fréquentes, chaînes légères lambda).

Cependant, les anticorps monoclonaux humains obtenus par cette stratégie nécessitent souvent une optimisation de leur affinité *in vitro* par mutagenèse dirigée [39]. C'est grâce à cette technique de phage display, initialement décrite en 1990, que le premier anticorps humain, l'adalimumab (Humira™), a été mis sur le marché en 2002. Un second anticorps humain sélectionné par phage display a été approuvé en 2011 (Belimumab / Benlystat™).

Tous les autres anticorps humains actuellement utilisés en clinique proviennent de l'immunisation de souris transgéniques possédant les gènes codant pour les immunoglobulines humaines. Depuis la première description de cette approche en 1994, de nombreux progrès ont été faits, notamment l'insertion d'un nombre plus important de gènes V permettant ainsi d'avoir un répertoire d'anticorps humains plus vaste [39]. La production d'anticorps humains à partir de souris transgéniques est une méthode relativement simple consistant à immuniser les souris avec l'antigène puis à fusionner les splénocytes avec un myélome murin, d'une façon similaire à la technique classique de *Köhler et Milstein* employée pour générer des anticorps monoclonaux murins. Les anticorps humains produits par les souris transgéniques possèdent de fortes affinités, reflétant une réponse immune secondaire caractérisée par la maturation d'affinité des anticorps. Ainsi, il n'est en général pas nécessaire d'optimiser l'affinité *in vitro*. De plus, les anticorps étant directement produits sous forme d'immunoglobulines entières (à la différence de l'approche par phage display), ils peuvent être très rapidement sélectionnés en fonction de leurs activités effectrices.

Par conséquent, les hybridomes sécrétant les anticorps monoclonaux humains peuvent directement servir à la production de lots utilisables pour des tests précliniques, voire cliniques. Néanmoins, la production en cellules recombinantes de type *CHO* (chinese hamster ovary), *NS0* ou *Sp2/O* est souvent préférée afin d'obtenir des concentrations d'anticorps plus fortes [39]. Parmi les inconvénients de cette approche, on notera les réponses immunitaires généralement plus faibles chez les souris transgéniques par rapport aux souches classiquement utilisées pour produire les anticorps monoclonaux murins, ce qui implique un nombre d'immunisations plus important. Un autre défaut lié à l'utilisation de souris est la faible probabilité d'obtenir des anticorps présentant des réactions croisées avec l'antigène orthologue de souris ou de rat; ceci peut se révéler très problématique pour réaliser les tests précliniques de toxicité et d'efficacité dans des modèles animaux de pathologies, majoritairement disponibles chez la souris et le rat. Enfin, l'utilisation d'immunogènes toxiques est aussi une limitation pour l'utilisation des souris transgéniques.

Malgré les limitations et les difficultés rencontrées avec chacune des techniques disponibles, les anticorps humains représentent une part importante des essais cliniques et pourraient devenir la classe prédominante d'anticorps sur le marché dans un futur proche [44].

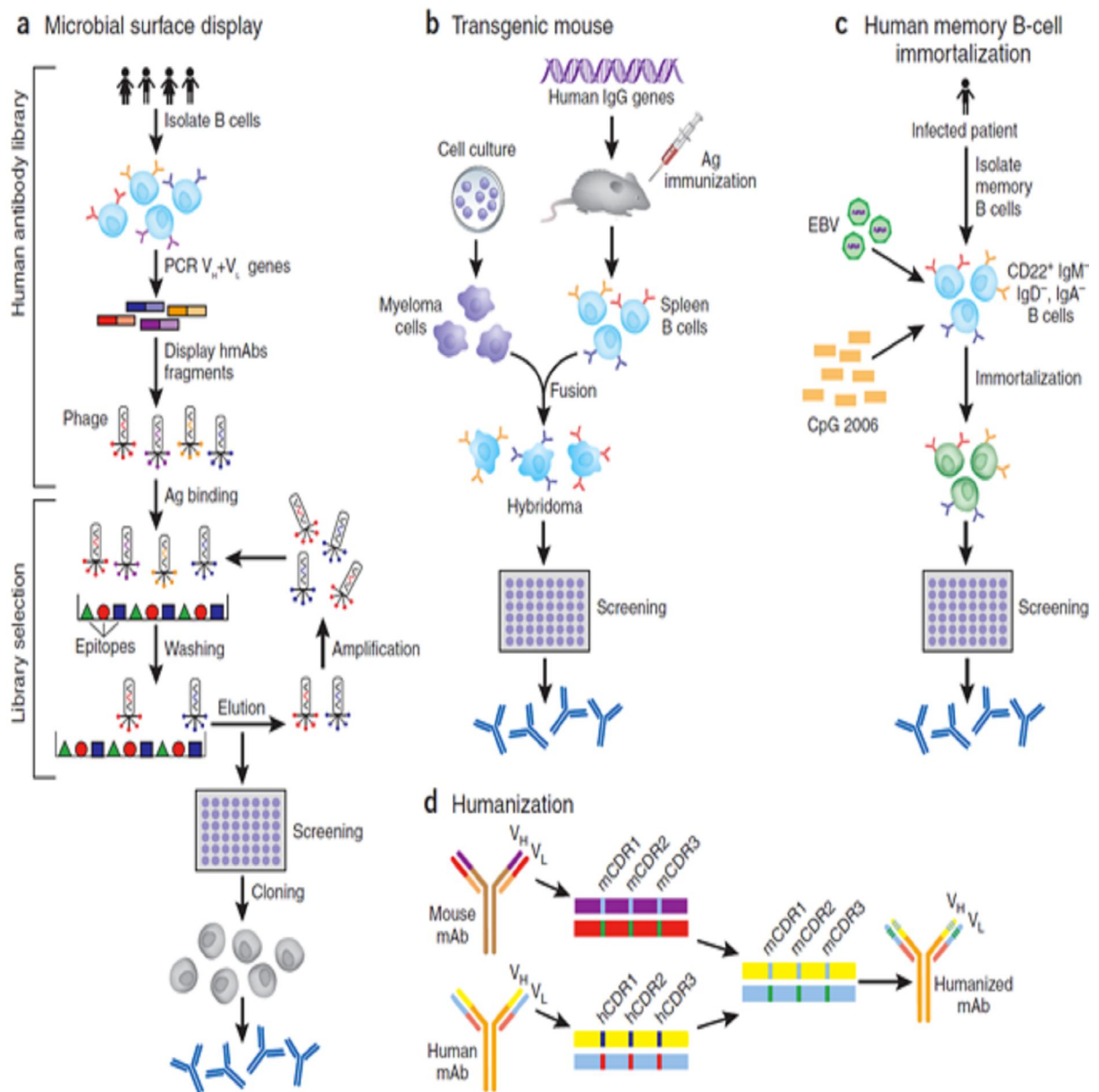


Figure 10 : Méthodes permettant d'obtenir des anticorps humains et humanisés[45].

- (a) : Approche combinatoire
- (b) : Approche génétique
- (c) : Approche cellulaire
- (d) : La méthode de « CDRs grafting »

3- Les anticorps optimisés :

Une des préoccupations majeures était d'obtenir des anticorps monoclonaux thérapeutiques mieux tolérés chez l'homme. Ces efforts ont porté sur l'optimisation des propriétés fonctionnelles et/ou biochimiques des anticorps afin d'améliorer leur efficacité et leur sûreté clinique (Figure 11).

3-1. Amélioration des propriétés de fixation à l'antigène :

L'introduction de mutations dans le domaine variable permet de moduler l'interaction antigène/anticorps. On peut ainsi modifier la spécificité fine de l'anticorps, augmenter son affinité ou encore sa stabilité. La modification des paramètres de fixation de l'anticorps à sa cible s'effectue par mutagenèse dirigée ou aléatoire dans la région des CDRs ou la région charpente encadrant les CDR. Une équipe a ainsi pu obtenir un anticorps dirigé contre la progestérone dont les propriétés de reconnaissance ont été améliorées par la création d'anticorps mutés possédant une plus grande spécificité (évitant des problèmes de réactions croisées précédents), tout en conservant leur affinité sub-nanomolaire [46]. Par ailleurs, une grande affinité d'un anticorps pour sa cible implique souvent une faible constante de dissociation, ce qui conduit à une meilleure efficacité thérapeutique. Cela est vrai pour les anticorps dirigés contre les molécules solubles comme les cytokines ou les toxines, par exemple la toxine du charbon [47]. D'autres travaux ont également montré qu'une fixation prolongée de l'anticorps sur sa cible permettait de recruter plus efficacement le C1q et induisait ainsi une activité plus élevée [48]. Mais cette logique pourrait être mise en défaut pour le traitement de tumeurs solides en cancérologie, car les anticorps de forte affinité sembleraient se fixer préférentiellement aux cellules tumorales périphériques réduisant leur taux de pénétration dans les tumeurs solides [49].

3-2. Amélioration des propriétés effectrices :

Dans le but d'améliorer l'activité thérapeutique cytotoxique de la région Fc, des études s'intéressant à l'amélioration du fragment Fc ont été menées. Ces améliorations sont effectuées de plusieurs façons: choix de l'isotype, introduction de mutations, modification de la glycosylation, ou encore en greffage de molécules cytotoxiques.

➤ **Importance de l'isotype**

Compte tenu de leur caractéristiques (forte spécificité, forte affinité, durée de vie la plus longue), les IgG sont préférées pour les anticorps thérapeutiques par les laboratoires et les groupes pharmaceutiques. Les fragments Fc des quatre isotypes des IgG 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 [50].

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 IgG totaux). En ce qui concerne les IgG3, il n'en existe actuellement aucun sur le marché compte-tenu de leur courte demi-vie sérique.

➤ **Modification de la région Fc**

La conception des anticorps utilisés pour leur fonction effectrice doit également prendre en compte les types de récepteurs sur lesquels le Fc se fixe préférentiellement puisqu'ils peuvent être activateurs (FcγRI, RIIa/c et RIIIa) ou inhibiteurs (FcγRIIb). De nombreux travaux ont donc visé à manipuler la région Fc, par l'introduction de mutations, afin de moduler cette réponse effectrice. Une étude a ainsi cartographié les résidus impliqués dans la liaison aux différents récepteurs Fc [51]. La mutation de certains acides aminés a permis d'augmenter spécifiquement l'affinité du Fc pour le récepteur FcγRIIIa (activateur de la fonction effectrice) et de diminuer l'affinité pour le récepteur FcγRIIb (inhibiteur) [51, 52]. La combinaison de ces mutations augmente considérablement l'activité effectrice de l'anticorps. Bien que la modulation de la réponse CDC soit moins étudiée, 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 [53]. 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.

➤ **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 (paragraphe Modifications post-traductionnelles des Ig). La composition en glycanes peut donc moduler l'activité thérapeutique de l'anticorps [50]. Parmi les différentes glycoformes naturelles, celles qui présentent un faible taux ou sont dépourvues de fucose possèdent une meilleure activité ADCC [54]. 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 [55-56]. 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.

➤ **Couplage chimique à des radioéléments ou 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. Parmi les quatre anticorps radio-conjugués commercialisés, se trouvent deux anticorps anti-CD20 : l'ibritumomab® (marqué à l'indium 111 pour l'imagerie médicale et à l'yttrium 90 pour la thérapie) et le tositumomab® (marqué à l'iode 131) qui traitent des lymphomes. Cependant ces technologies de couplage sont lourdes et compliquées à mettre en oeuvre. Leur succès est pour l'instant limité et leur utilisation réservée aux cancers relativement peu avancés [57]. Des anticorps « armés » composés d'éléments cytotoxiques moins agressifs pour l'organisme ont également été développés. Le seul immunoconjugué commercialisé est le gemtuzumab, indiqué pour le traitement des leucémies myéloïdes aiguës, où l'anticorps est couplé à la calichéamycine, un antibiotique puissant (provoquant des cassures de l'ADN). D'autres anticorps de ce type sont actuellement en développement clinique. Ils utilisent comme agent

cytotoxique des dérivés de la maytansine, ou l'auristatine qui sont agents antimétaboliques très puissants[58]. Des toxines peuvent également être fusionnées aux anticorps, par biologie moléculaire, pour créer des immunotoxines. On retrouve parmi elles la ricine, la toxine diphtérique, l'exotoxine de pseudomonas (PE38) ou encore la toxine cholérique [59]. Des anticorps recombinants ont ainsi été produits, dont le BL22, un anti-CD22 fusionné au PE38, qui a permis la rémission totale de patients atteints de leucémie et pour lesquels les traitements classiques avaient échoués [60].

3-3. Amélioration de la demi-vie :

Le récepteur FcRn peut moduler la clairance et donc la durée de vie des anticorps dans le sérum. Une optimisation de la fixation du Fc sur ce récepteur pourrait donc accroître l'efficacité des anticorps et/ou permettre de diminuer les doses thérapeutiques. La modulation de la demi-vie de l'anticorps peut s'effectuer par des substitutions d'acides aminés dans la partie Fc qui modifient son affinité pour le récepteur FcRn (augmentation de la demi-vie de l'anticorps d'un facteur de deux) [61], mais également par une optimisation des glycosylations qui améliore l'affinité au récepteur FcRn [51]. Cependant, le gain d'affinité de ces mutants n'est pas forcément associé à une meilleure pharmacocinétique de ces anticorps [62]. La demi-vie des anticorps, et en particulier des fragments Fab (de plus faible masse), peut également être améliorée par un couplage chimique au polyéthylène glycol (PEG). Le principal effet de la « PEGylation » est d'augmenter la taille de la molécule de sorte qu'elle soit supérieure à la limite de filtration glomérulaire. Cette modification chimique doit être maîtrisée pour ne pas affecter les régions CDR et effectrices, sous peine de modifier la fonction de l'anticorps [63]. Cette réaction de « PEGylation » a pu par exemple prolonger la durée de vie d'un fragment Fab dirigé contre le TNF α de 14 jours [64] ou de fragment F(ab) $_2$ ' dirigés contre la toxine botulique A [65].

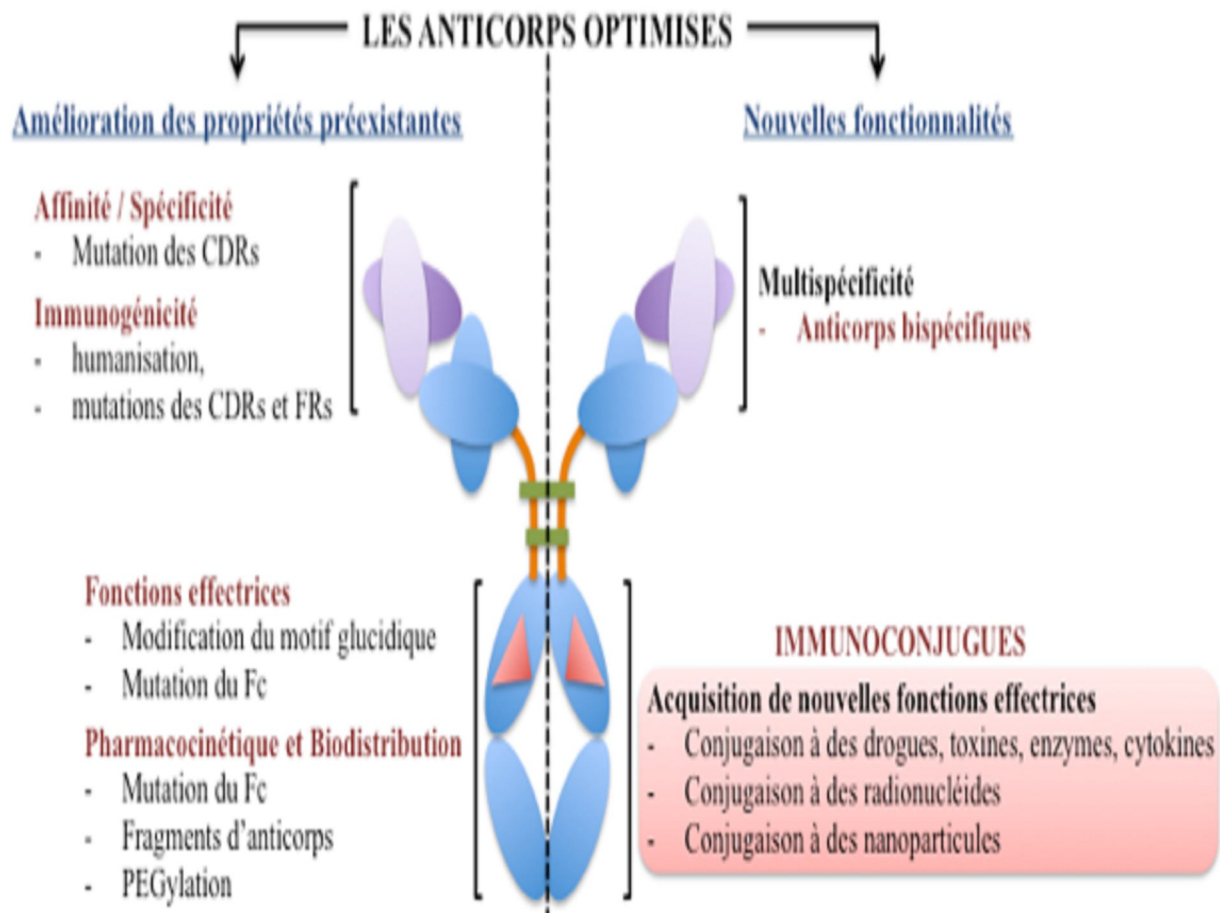


Figure 11 : Stratégies utilisées pour améliorer les propriétés pharmacologiques des anticorps monoclonaux [69].

4- Les anticorps monoclonaux sur le marché :

4-1. Les différents anticorps monoclonaux sur le marché :

Depuis 1986 et la mise sur le marché du premier anticorps monoclonal thérapeutique le Muromonab, 35 anticorps monoclonaux thérapeutiques et 6 protéines de fusion-Fc ou immunoadhésines, dérivés d'anticorps ont été approuvés pour un usage clinique, par une ou plusieurs agences mondiales de santé publique régulant la commercialisation des médicaments (la FDA pour Food and Drug Administration aux USA, l'EMA pour European Medicines Agency en Europe, la SDFDA pour China's State Food and Drug Administration en Chine) [67- 68].

Les anticorps sont principalement préconisés pour lutter contre les cancers. D'autre part, des anticorps thérapeutiques sont également disponibles pour la transplantation (Muromonab, Daclizumab, Belatacept), l'infectiologie (Palivizumab), la médecine cardiovasculaire (Abciximab), l'ophtamologie (Ranibizumab) et le traitement de maladies rares, voire orphelines, pour lesquelles peu de traitements efficaces sont disponibles (Natalizumab pour la sclérose en plaque, Tocilizumab pour la maladie de Castelman). Dans le futur, de nouveaux anticorps ciblant des pathologies comme le diabète de type I ou la maladie d'Alzheimer seront mis à disposition des médecins. En effet, 4 nouveaux anticorps sont en cours d'étude clinique de phase III (l'otélixizumab et le téplizumab pour le diabète, le bapineuzumab et le solanézumab pour la maladie d'Alzheimer) en 2012.

4-2. Aspects économiques des anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques font partis des biomédicaments ou produits biopharmaceutiques. Les biomédicaments connaissent un succès croissant depuis les années 70. L'insuline, l'érythropoétine, l'hormone de croissance et maintenant les anticorps monoclonaux sont les plus connus des biomédicaments. Depuis dix ans, la proportion des anticorps thérapeutiques dans le marché des biomédicaments ne cesse d'augmenter pour atteindre près de 50% en 2010. Ils représentent un marché estimé à plus de 50 milliards de dollars, ce qui correspond à environ 6% du marché total des produits pharmaceutiques en 2010 [68].

Parmi la quarantaine d'anticorps et dérivées approuvés pour un usage thérapeutique, 6 génèrent plus de 90% des ventes : l'étanercept-Enbrel™ (7,3 Md \$), le bevacizumab-Avastin® (7 Md \$), le rituximab-Rituxan® (6,9 Md \$), l'adalimumab (6,5 Md \$), l'infliximab (6,5 Md \$) et le trastuzumab-Herceptin® (5,9 Md \$). Ces 6 biomolécules se situent d'ailleurs dans les 15 produits pharmaceutiques les plus vendus en 2010 et correspondent aux meilleures ventes dans leurs indications respectives, à savoir l'oncologie et l'inflammation.

Les retombées économiques importantes générées par les anticorps thérapeutiques ont permis aux grands groupes pharmaceutiques d'investir dans la recherche et d'acquérir des compagnies de biotechnologie spécialisées dans le développement de nouveaux formats d'anticorps qui pourraient révolutionner le traitement de certaines pathologies, comme le cancer, dans les années à venir. On estime qu'en 2014, la moitié des 100 molécules les plus vendues seront des biomolécules, dont une part importante sera constituée par les anticorps monoclonaux ou dérivés [69]. En effet, un nombre important de biomolécules ou d'anticorps monoclonaux entrent en essai clinique. Depuis 2007, environ 40 nouveaux anticorps monoclonaux entrent chaque année en phase clinique et on compte actuellement près de 300 nouveaux anticorps et une vingtaine d'immunoadhésines en cours d'essais (phase I, II ou III) [70].

5- Cibles et mode d'action des anticorps monoclonaux :

Les anticorps utilisés à des fins thérapeutiques peuvent exercer différents modes d'action selon la cible et la pathologie à traiter. 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 (Figure 12) :

- 1) antigènes solubles
- 2) antigènes membranaires

Selon la cible, le mode d'action varie.

➤ **Les anticorps neutralisant un antigène soluble :**

La fixation d'un anticorps neutralisant a pour effet de bloquer l'activité biologique de l'antigène sur sa cible. Ainsi l'inhibition de la liaison de l'antigène (toxines, cytokines, chimiokines....) sur son récepteur spécifique va bloquer la voie de signalisation normalement induite. Ces anticorps neutralisants représentent un peu moins d'un tiers des anticorps sur le marché. Les molécules ciblées sont principalement des cytokines comme le TNF (Tumor Necrosis Factor) ou des interleukines (IL-12/IL-23, IL-1, IL-6). On retrouve également un composant du complément (C5) et des facteurs de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), et EGFR (Epidermal Growth Factor). Les anticorps monoclonaux ciblant les toxines ne sont pas encore présents sur le marché mais en cours de développement. En ce qui concerne la neutralisation de virus, les anticorps agissent de la même façon en se fixant à la protéine d'enveloppe responsable de la liaison de la particule virale à sa cible cellulaire, bloquant ainsi son entrée et l'infection de la cellule [71]. Les anticorps peuvent également immobiliser et agglutiner les agents infectieux, et favoriser l'opsonisation et leur destruction (phagocytose, ADCC et CDC).

➤ **Les anticorps liant un antigène membranaire :**

Les antigènes liant un antigène membranaire représentent la plupart des anticorps monoclonaux ayant reçu une AMM ou en développement. Dans ce cas, l'anticorps se lie à l'antigène présent à la surface de la cellule cible, et peut déclencher un large type d'effets. Les

effets directs peuvent conduire à la mort cellulaire (apoptose), l'activation ou l'inhibition des voies de signalisation telles que l'activation de la production de cytokines, la différenciation, la migration cellulaire ou le blocage de récepteurs membranaires. D'autres effets, cette fois-ci indirects, peuvent induire une cytotoxicité, passant par l'activation des fonctions effectrices de l'anticorps qui recrute alors des effecteurs cellulaires ou moléculaires.

Les cibles membranaires des anticorps peuvent être des récepteurs de facteurs de croissance (EGF-R, HER-2) ou de cytokines (CD25), des molécules d'adhérence impliquées dans les interactions cellulaires (Ep-CAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule), intégrine VLA-4, LFA-1 (Leukocyte Function Associated Antigen), molécule CD11a ou des protéines transmembranaires (CD20, CD33, CAMPATH-1/CD52) [72]. Les nouvelles cibles en cours d'évaluation sont essentiellement des récepteurs ou des molécules impliquées dans le contrôle de l'activation cellulaire.

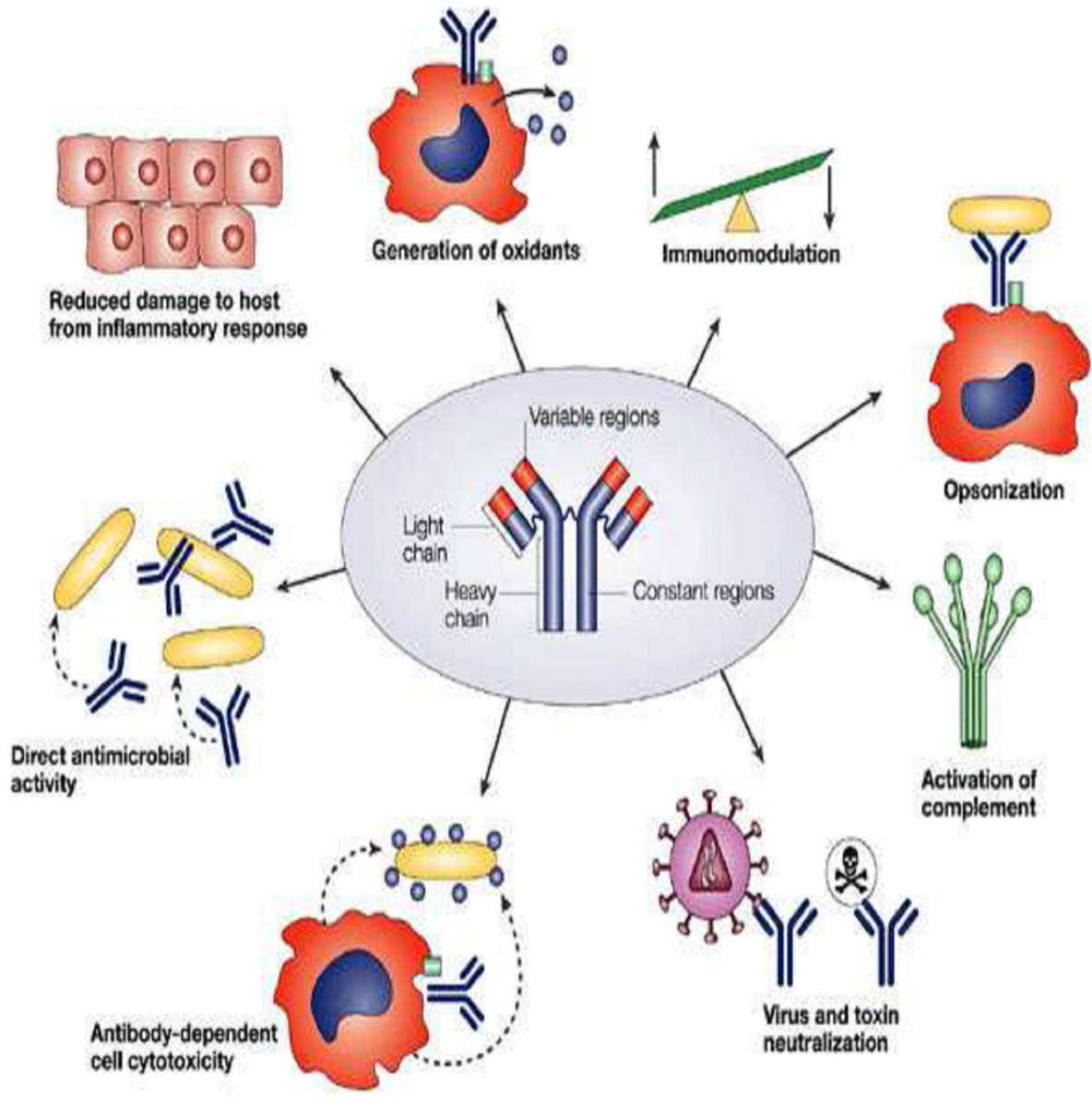


Figure 12 : Les différents effets biologiques des anticorps monoclonaux thérapeutiques [73].

6- Les limitations des Anticorps monoclonaux :

La création d'anticorps chimériques, humanisés ou totalement humains était une percée importante. Cependant, ces anticorps monoclonaux sont confrontés à plusieurs contraintes qui limitent leur utilisation à grande échelle en tant qu'agents thérapeutiques.

➤ Les coûts de production

Les AcM ont une grande taille (150 kDa), contenant des protéines multimères, de nombreuses liaisons disulfure et des modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation. Ils ont besoin d'un mécanisme eucaryote sophistiqué pour être produit sous forme active. En outre, la plupart des études ont montré que ces molécules doivent être injectées en grandes quantités pour obtenir une efficacité clinique. Par conséquent, la production d'anticorps thérapeutiques nécessite l'utilisation de très grandes cultures de cellules de mammifères, suivie par de nombreuses étapes de purification, dans des conditions de bonnes pratiques de fabrication, ce qui conduit à des coûts de production extrêmement élevés et limitant le large utilisation de ces médicaments [74-75].

➤ Biodistribution et efficacité des anticorps thérapeutiques

L'efficacité clinique des AcM thérapeutiques est globalement décevante, et ce surtout dans le traitement des tumeurs solides contrairement aux tumeurs hématologiques [76]. En oncohématologie, les cellules tumorales sont majoritairement circulantes et donc directement accessibles aux anticorps administrés en intraveineuse. Par contre, dans le cas des tumeurs solides (8 /10 des tumeurs), les cellules cancéreuses sont localisées dans les tissus et sont donc plus difficiles à atteindre (Les tumeurs sont caractérisées par des vaisseaux tortueux et hétérogènes, à haute pression de fluide interstitiel et une viscosité élevée de l'alimentation en sang de la tumeur) [77]. Cette biodistribution et la différence d'efficacité repose sur un équilibre subtil entre des caractéristiques inhérentes à l'anticorps (poids moléculaire, affinité, valence, demi-vie) et des propriétés propres à l'antigène ciblé (densité, internalisation,...).

➤ **Limitations liées aux modes d'action**

Une fois injectés chez les patients, les événements permettant aux anticorps d'assurer leurs actions thérapeutiques ne sont pas toujours clairs, car ils ont souvent plusieurs modes d'action qui se combinent au même temps, par exemple, le blocage d'une molécule de surface avec le recrutement des effecteurs immunitaires.

➤ **Effets indésirables**

Les anticorps possèdent un taux d'approbation de 20%. Ce taux est plus élevé par rapport aux petites molécules chimiques, d'environ 5% [78]. Ceci s'explique par les caractéristiques propres des anticorps : grande spécificité pour leur cible, longue demi-vie et une bonne tolérance générale chez l'homme. Cependant chez les patients traités, les anticorps thérapeutiques ne sont pas sans effets toxiques, effets qui peuvent parfois être très graves et difficiles à prévoir. Ces effets toxiques sont regroupés en cinq catégories : les infections opportunistes, le syndrome cytokinique, les pathologies autoimmunes, la toxicité d'organe et l'immunogénicité[79].



III. LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

1- Les Anticorps monoclonaux en cancérologie :

La chimiothérapie par l'utilisation des molécules cytotoxiques et la radiothérapie dans le traitement des pathologies cancéreuses, présentent des conséquences néfastes pour l'organisme. Leurs effets secondaires se caractérisent par une toxicité vis-à-vis de certaines cellules non cancéreuses causée par le manque de sélectivité pour les cellules malignes. L'incorporation des Acm dans les schémas thérapeutiques a conduit à des améliorations significatives dans les résultats des patients (pour une variété de cancers), et à limiter les effets secondaires liés à la chimiothérapie.

Depuis lors, les Acm ciblant les tumeurs peuvent être groupés, sur la base de considérations fonctionnelles, en six classes [80], (Figure13): (1) Acm qui inhibent les voies de transduction des signaux intrinsèques des cellules cancéreuses qui sont nécessaires pour la survie et / ou la prolifération, tels que le cetuximab, une IgG1 chimère spécifique pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui est actuellement approuvée pour le traitement de certains cancers cérébraux, du cou et dans le carcinome colorectal (CRC) [81] (2) des Acm qui activent les récepteurs cytotoxiques exprimés par les cellules cancéreuses (par exemple, les récepteurs de la superfamille du facteur de nécrose tumorale), d'où le déclenchement de l'apoptose cellulaire, tels que le conatumumab [82] (3) des Acm qui se lient (mais n'inhibe pas nécessairement l'activité) aux antigènes associés aux tumeurs (TAA) et exercent des effets antinéoplasiques tels qu'ils engagent des mécanismes effecteurs de l'immunité innée, y compris la cytotoxicité anticorps-dépendante à médiation cellulaire (ADCC), [83-84-85] phagocytose cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCP), [86] et cytotoxicité dépendante du complément (CDC), [87-88] tels que le rituximab, qui est largement utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de lymphome non hodgkinien (LNH), [89-90] (4) des Acm trifonctionnels bispécifiques, qui peuvent réticuler deux antigènes distincts (en général, une TAA et un marqueur des cellules T) tout en conservant la capacité d'activer des fonctions effectrices de l'immunité par l'intermédiaire de leur fragment constant, comme catumaxomab, un Acm spécifique pour CD3 et des cellules épithéliales d'adhérence moléculaires (EpCAM), qui est actuellement autorisé pour le traitement de l'ascite maligne chez les patients atteints de tumeurs

EpCAM⁺, [91-92] (5) des Acm immunoconjugués, qui sont couplés à des toxines ou des radionucléides, tels que les molécules ⁹⁰Y-ibritumomab (tiuxétan) et ¹³¹I-tositumomab ciblant les CD20, ils sont actuellement utilisés dans le traitement de LNH, [93-94] et (6) des Acm qui interfèrent avec l'interaction trophique entre les cellules néoplasiques et le stroma de la tumeur, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) comme le bevacizumab actuellement approuvé pour utilisation chez les patients atteints par le carcinome colorectal ainsi que les cancer du poumon et du rein [95-96].

Il convient de garder à l'esprit que plusieurs Acm de ciblage tumoral exercent des effets antinéoplasiques *via* plusieurs mécanismes. Par exemple, le cetuximab inhibe non seulement la signalisation de l'EGFR, mais déclenche également ADCC [97], et possède une activité immunostimulante direct [98].

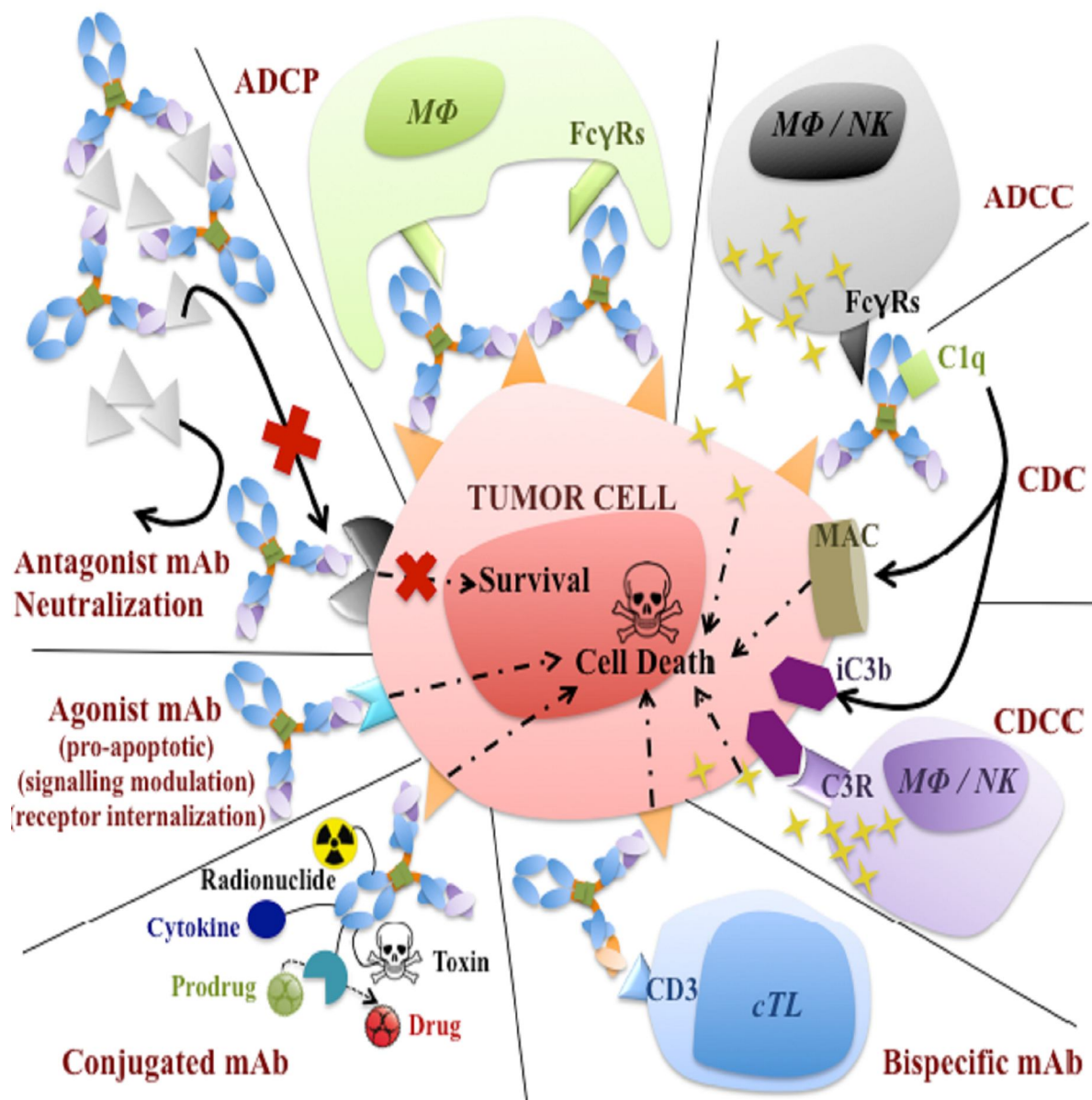


Figure 13 : Les principaux mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anticancéreux [99].

Tableau 2 : Acm approuvé par la FDA pour l'utilisation en oncologie [100]:

Acm	Cible	Année d'approbation	Type	Indication
L'alemtuzumab	CD52	2001	IgG1	La leucémie lymphoïde chronique
Bevacizumab	VEGF	2004	IgG1	Diverses tumeurs solides: du côlon, du rein, du poumon, le glioblastome
Brentuximab vedotin	CD30	2011	IgG1	Lymphome Hodgkin et anaplasique à grandes cellules (couplé à MDAR)
Catumaxomab	CD3 EpCam	2009	IgG	L'ascite maligne chez les patients avec cancer EpCam ⁺
Le cetuximab	EGFR	2004	IgG1	Tumeurs cérébrales, du cou et le carcinome colorectal
Le denosumab	RANKL	2011	IgG2	Le cancer du sein, de la prostate et des tumeurs aux cellules géantes de l'os

Gemtuzumab* ozogamicine	CD33	2000	IgG4	La leucémie myéloïde aiguë (couplé avec calichéamicine)
Ibritumomab tiuxétan	CD20	2002	IgG1	Le lymphome non hodgkinien (couplée avec ⁹⁰ Y ou ¹¹¹ In)
Le panitumumab	EGFR	2006	IgG2	Carcinome colorectal
Le pertuzumab	HER2	2012	IgG1	Cancer du sein
L'ofatumumab	CD20	2009	IgG1	La leucémie lymphoïde chronique
Rituximab	CD20	1997	IgG1	Leucémie lymphoïde chronique et le lymphome non hodgkinien
Tositumomab	CD20	2003	IgG1	Le lymphome non hodgkinien (nu ou couplé avec ¹³¹ I)
Le trastuzumab (emtansine)	HER2	1998	IgG1	Cancer du sein (nu ou couplé à mertansine) et le cancer de l'estomac ou la jonction gastro- oesophagienne.

*Ozogamicine gemtuzumab (Mylotarg) a été retiré du marché en 2010.

Les résultats de pas moins de 33 études cliniques portant sur l'innocuité et l'efficacité des Acm de ciblage tumoral jusqu'ici expérimentales chez des patients atteints de cancer (tableau 3) ont récemment été testés , soit comme une intervention autonome, soit combinés avec des agents chimiothérapeutiques classiques (par exemple, le *Docétaxel*, *Doxorubicine*, et *Gemcitabine*), ou administrée simultanément avec le *Temsirolimus* (un inhibiteur de la *Rapamycine* actuellement approuvé par la FDA pour le traitement du carcinome des cellules rénales) [101], dans les cohortes de patients atteints de sarcomes d'os et des tissus mous[102], de tumeurs pancréatiques [103], de carcinomes localement avancées ou métastatiques du sein, [104] et de tumeurs solides avancées. [105-106] Dans toutes ces études, ces anticorps ont été bien tolérés et affichent une activité clinique prometteuse, au moins dans un sous-ensemble de patients.

Tableau 3 : Les essais cliniques visant à évaluer le profil thérapeutique des anticorps monoclonaux en oncologie.

Acm	Cible(s)	Indication(s)	Phase	Remarque	Ref
1D09C3	HLA-DR	CLL lymphome	I	En monothérapie	<u>107</u>
AGS-1C4D4	PSCA	Le cancer du pancréas	II	En combinaison avec la Gemcitabine	<u>108</u>
			I	Combiné avec le Docétaxel	<u>109</u>

AVE1642	IGF1R	Les tumeurs solides	I	Combiné avec le Docétaxel, la Gemcitabine, l'Erlotinib ou la Doxorubicine	<u>110</u>
Blinatumomab (MEDI-538)	CD3 CD19	La leucémie aiguë lymphoblastique	II	En monothérapie ou suivie par HSCT	<u>111</u>
Carlumab (CNTO 888)	CCL2	cancer de la prostate	II	En monothérapie	<u>112</u>
		Les tumeurs solides osseuses ou les sarcomes des tissus mous	I	En monothérapie	<u>113</u>
			II	Combiné avec le temsirolimus	<u>114</u>
Cixutumumab (IMC-A12)	IGF1R	Carcinome à cellules rénales	I	Combiné avec le temsirolimus	<u>115</u>
Tetraxetan Clivatuzumab	MUC1	Le cancer du pancréas	I	Couplé avec ⁹⁰ Y et combiné avec la gemcitabine à faible dose	<u>116</u>
		Carcinome colorectal	II	Combiné avec le bevacizumab en plus aux acides folinique, 5-FU et la chimiothérapie à base d'oxaliplatine	<u>117</u>

Conatumumab (AMG 655)	TRAILR 2	Le cancer du poumon	II	En combinaison avec le paclitaxel plus carboplatine	<u>118</u>
		Le cancer du pancréas	II	Combiné avec ganitumab et gemcitabine	<u>119</u>
Drozitumab (PRO95780)	TRAILR 2	Carcinome colorectal	Ib	Combiné avec le bevacizumab en plus aux acides foliniques, 5-FU et la chimiothérapie à base d'oxaliplatine	<u>120</u>
Farletuzumab (MORAb-003)	FOLR1	Cancer de l'ovaire	II	En tant qu'agent unique ou en combinaison avec la chimiothérapie ou de platine à base de taxane	<u>121</u>
GC33 (RO5137382)	GPC3	Le carcinome hépatocellulaire	I	En monothérapie	<u>122</u>
Ganitumab (AMG479)	IGF1R	Cancer du sein	II	En monothérapie	<u>123</u>
		Le cancer du pancréas	II	Combiné avec Conatumumab et Gemcitabine	<u>124</u>

Ozogamicine Inotuzumab (CMC-544)	CD22	Le lymphome non-hodgkinien	I / II	Combiné avec le Rituximab	<u>125</u>
Intetumumab (CNTO 95)	ITGA5	cancer de la prostate	II	Combiné avec le Docétaxel et la Prednisone	<u>126</u>
KRN330	GPA33	Le cancer colorectal	I	En monothérapie	<u>127</u>
L19	FN1	Les tumeurs solides	I / II	Comme une navette pour livrer le TNF α à la vascularisation de la tumeur	<u>128</u>
Lexatumumab (HGS-ETR2)	TRAILR 2	Les tumeurs solides	I	En monothérapie	<u>129</u>
Lintuzumab (SGN-33)	CD33	La leucémie myéloïde aiguë	I b	Combiné avec la cytarabine à faible dose	<u>130</u>
MIK-β1 (MA1- 35896)	IL2RB	T-LGL leucémie	I	En monothérapie	<u>131</u>
Nimotuzumab (h-R3)	EGFR	NSCLC	I	En combinaison avec le G \acute{e} fitinib	<u>132</u>

Obinutuzumab (GA101)	CD20	Le lymphome non-hodgkinien	I	En monothérapie	<u>133</u>
Rilotumumab (AMG 102)	HGF	cancer de la prostate	II	Combiné avec la mitoxantrone plus prednisone	<u>134</u>
Ramucirumab (IMC-1121B)	VEGFR2	Le carcinome Hépto- cellulaire	II	En monothérapie	<u>135</u>
		Adéno- carcinome Gastroesopagien	III	En monothérapie	<u>136</u>
		Le cancer du poumon	III	Combiné avec le docétaxel	<u>137</u>
Trebananib (AMG 386)	ANGPT 1 ANGPT 2	Les tumeurs solides	I	En monothérapie	<u>138</u>
Volociximab (M200)	ITGA5 ITGB1	NSCLC	Ib	Combiné avec le carboplatine et le paclitaxel	<u>139</u>

2-L'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement des pathologies auto-immunes et des pathologies inflammatoires chroniques :

Les pathologies auto-immunes et les pathologies inflammatoires chroniques sont pour les anticorps monoclonaux le second domaine d'utilisation après la cancérologie. En effet ces anticorps interviennent à un certain nombre de niveaux. Il s'agit notamment d'un amortissement de la réponse immunitaire innée, la suppression ou la désactivation des cellules effectrices spécifiques de l'antigène, et de restaurer ou d'améliorer des composants de régulation du système immunitaire.

2-1- Les Anticorps monoclonaux visant la suppression des populations de cellules immunes :

❖ Les anti-CD20 :

Le rituximab est un anti-CD20 qui cible le marqueur CD20. Ce marqueur est spécifique des lymphocytes B. Les mécanismes d'actions du rituximab est l'ADCC et la CDC, actions cytotoxiques envers les lymphocytes B. Le rituximab est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, il agit sur la réduction des symptômes et ralentit la progression des dommages structurels. L'ocrelizumab est un anti-CD20 de seconde génération, C'est un anticorps monoclonal humanisé. Il est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et la sclérose en plaque. En association avec le MTX, il a démontré un bénéfice clinique en améliorant les symptômes de la PR et les résultats radiographiques [140-141], aussi Une étude de la phase II dans la sclérose en plaques a rapporté de bonnes données d'efficacité et de sécurité comme un traitement immunosuppresseur[142]. L'ofatumumab est un anticorps anti-CD20 totalement humain. Il est en cours d'essai clinique pour la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque, mais également en cancérologie dans les indications du rituximab. Son type humain lui confère une immunogénicité réduite, il est également présenté comme ayant une affinité pour le marqueur CD20 supérieur a celle du rituximab.

❖ Les Anti-CD52

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. C'est un marqueur de surface cellulaire présent sur les monocytes et les lymphocytes. Un traitement par voie intraveineuse induit un épuisement des lymphocytes T, B et les cellules tueuses naturelles, en particulier les cellules T CD4 +. Bien que les cellules B se régénèrent dans les 5 à 6 mois, les cellules T s'effondrent pendant plus de 1 an, donc le traitement est répété à 1 an et peut être prolongé annuellement par la suite. [143]

❖ Les anti-TNF :

Les anti-TNF sont indiqués en seconde intention dans le traitement des pathologies auto-immunes, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, ils sont prescrits pour des patients souffrants d'une polyarthrite active et dont la réponse au traitement conventionnel n'est pas satisfaisante.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF qui se fixe directement sur la cytokine et inhibe son action . Son arrivée a révolutionné le traitement, en association avec le méthotrixate, de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et de la maladie de Crohn, mais il n'est pas efficace sur l'ensemble des patients.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain anti-TNF qui bloque l'action du TNF. Il est administré toutes les deux semaines par voie sous cutanée. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

2-2-Les anticorps visant à la modulation des cytokines pro-inflammatoires :

Le tocilizumab est un anticorps humanisé anti-IL6, utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. L'IL6 est une cytokine intervenant dans les processus inflammatoires et son taux est élevé dans le sérum et le liquide synovial chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. Le tocilizumab est administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines [144].

L'AMG 714 est un anticorps humain anti-IL15, il est en cours d'essai clinique de phase II dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

L'ustekinumab est un anticorps humain anti-IL12/IL23 en cours d'essais cliniques dans le psoriasis. Il s'est révélé efficace et confirme le rôle central de l'IL12 et de l'IL23 dans cette pathologie.

Le belimumab est un anticorps monoclonal humain qui a comme cible le BLyS, un facteur d'activation des lymphocytes B, nécessaire pour la transformation des lymphocytes B en plasmocytes

2-3- Les traitements visant à écarter les cellules immunitaires du site lésionnel :

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine $\alpha 4$. Il cible les lymphocytes et les monocytes activés qui expriment $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) dont la fonction est de se fixer sur les molécules d'adhérences exprimées par les cellules endothéliales [145].

L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD11a. La sous unité CD11a du LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire) est une protéine de surface des leucocytes, son blocage par l'efalizumab inhibe la liaison de LFA-1 à ICAM-1, interférant ainsi avec l'adhésion des lymphocytes T aux autres types de cellules. Il est indiqué dans les formes modérées à sévères de psoriasis.

3- Les anticorps utilisés dans le traitement et prévention du rejet de greffe :

Anti-CD3, muromomab (OKT3): Le muromomab est un Acm murin dirigé contre le marqueur CD3, il a été utilisé pendant 20 ans dans le traitement d'induction (avant la greffe) et le traitement des rejets. Il se lie aux récepteurs des lymphocytes T et déclenche un syndrome massif de relargage des cytokines puis épuise la population de cellules T [146]. L'organisme peut produire des anticorps ciblant le muromomab de part son origine murine, annulant son efficacité et limitant sa réutilisation. Les essais cliniques concernant une version humanisée d'anti CD3 pouvant réduire le risque d'immunisation dans le cadre des transplantations rénales n'ont pas abouti. Il a été indiqué dans le traitement du rejet aigu des greffes rénales, hépatiques et cardiaques, résistant aux stéroïdes.

Anti-CD20 : Le rituximab est un Acm chimérique ciblant les marqueurs CD20. Il est capable d'éliminer la plupart des lymphocytes B en ciblant leurs précurseurs ce qui lui vaut d'être indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkinien à cellules B récidivants. Il a également fait preuve de son efficacité dans le traitement des pathologies auto-immunes. Le rituximab est utilisé dans les cas d'hypersensibilité aux antigènes HLA, pour réduire la quantité d'anticorps anti-HLA et améliorer le taux de réussite des transplantations [147]. De nombreux essais cliniques ont été réalisés, mais n'ont pas approuvé l'utilisation de cet anticorps en greffe rénale [148].

Anti-CD52 : L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Il cible le marqueur CD52 présent à la surface des lymphocytes (B et T), monocytes thymocytes et macrophages. L'alemtuzumab provoque la destruction des cellules cibles par ADCC et CDC par ses propriétés effectrices d'IgG. Un essai clinique de phase II a été réalisé dans le domaine des pathologies auto-immunes dans le traitement d'une sclérose en plaque débutante. Il a été utilisé en tant que premier agent d'induction dans les transplantations rénales en 1998 [149]. Malgré les bons résultats qui donnaient l'alemtuzumab, la survenue d'effets indésirable grave a conduit à la suspension de l'essai clinique de septembre 2005 à mai 2007. Même s'il n'a pas été approuvé par la (FDA) pour une utilisation en chirurgie de transplantation, il a gagné en popularité en tant qu'agent d'induction [150].

Les Anti-CD25, Daclizumab ; Basiliximab: Le marqueur CD25 est le récepteur de l'IL-2 est associé à une activation des lymphocytes T. Le blocage de ce récepteur empêche la prolifération des cellules T provoquée par l'IL-2. Les anticorps anti-CD25, le daclizumab(Acm humanisé) et le basiliximab (Acm chimérique), sont largement utilisés en transplantation pour l'induction de l'immunosuppression chez les patients présentant un risque de rejet bas à modéré[151-152]. Les anti-CD25 provoquent une baisse limitée des cellules T et un risque de complications infectieuses.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine C5 du complément (anti-C5) : Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals Inc., Cheshire, CT, USA) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément. Il se lie à la protéine C5

avec une haute affinité, inhibant ainsi la conversion de C5 en C5b et empêchant la formation du complexe d'attaque membranaire (C5-9) [153]. Initialement approuvé pour une utilisation dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [154-155] et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) [156], cet agent a été récemment utilisé dans le traitement des bénéficiaires des allogreffes rénaux atteints de maladie récurrente de dépôt dense et glomérulonéphrite à C3 [157-158], rejet aigu médié par les anticorps [159-160] et la prophylaxie de la récurrence post-transplantation de SHU. Cependant, aucun essai clinique impliquant des patients transplantés rénaux n'a été réalisé et les données existantes sont principalement basées sur de petites séries et utilisation hors AMM de cet agent pour le traitement des rejets humoraux [161]. Néanmoins, même si ce médicament est considéré comme un grand prometteur en transplantation rénale, à l'heure actuelle, il est rarement utilisé en raison du coût extrêmement élevé.

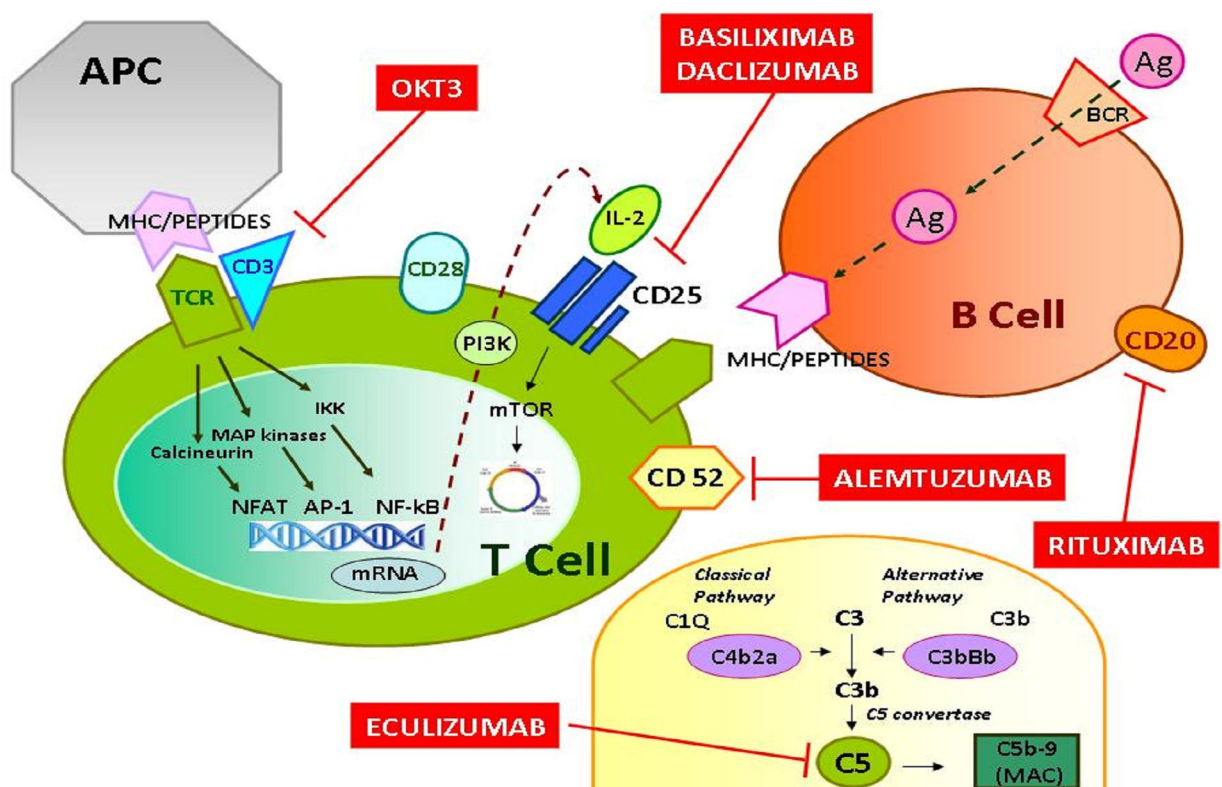


Figure14 : Les sites d'action des différents anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement et la prévention du rejet [162].

4-L'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement et la prévention des pathologies infectieuses :

Les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes. Il peut s'agir de bactéries, de virus, de champignons ou encore de parasites. Ces agents pathogènes pénètrent dans l'organisme, s'y développent en perturbant son fonctionnement normal. Le risque de contagion est fréquent, il est donc important de pouvoir soigner rapidement ces pathologies afin d'éviter une contamination.

De nombreuses pathologies ont déjà pu être éradiquées dans les pays développés. On peut ainsi citer la lèpre, la peste, la rage ou la diphtérie mais d'autres, comme La grippe, les hépatites virales B et C, les infections à staphylocoques et le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), persistent [163]. En outre, la fin du 20ème siècle a vu émerger une nouvelle menace pour les populations civiles comme militaires : le bioterrorisme, à savoir l'utilisation d'agents pathogènes dans le but de déclencher des maladies mortelles comme le charbon, le botulisme, la variole ou le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) [164].

Deux aspects sont à différencier, en cas d'infection avérée : la prophylaxie, c'est-à-dire la prévention de l'infection, et le traitement [165]. Pour ce qui est de la prévention, les vaccins sont de précieux outils. Grâce aux antigènes qu'ils contiennent, ils sont capables de stimuler le système immunitaire qui sera prêt à produire des anticorps dirigés contre les agents pathogènes d'intérêt en cas de réinfection. D'autre part, les médicaments permettent un traitement de nombreuses infections une fois le micro-organisme installé.

Cependant, cet arsenal thérapeutique connaît quelques difficultés comme des résistances accrues aux antibiotiques ou l'absence de thérapies pour de nouveaux virus. [166-167]; [168]. Dans ce contexte, les anticorps monoclonaux, découverts en 1975, ont été une révolution. Leur caractère hautement spécifique et homogène ainsi que l'amélioration de leurs moyens de production ont conduit à un intérêt croissant pour une application au domaine de l'infectiologie.

Les premiers domaines d'application des anticorps monoclonaux étaient l'oncologie et l'immunologie mais il existe aujourd'hui un intérêt croissant pour ces anticorps en infectiologie car leur efficacité anti-infectieuse a été mise en évidence par de nombreuses études [166]. Certaines entreprises se sont intéressées aux anticorps monoclonaux anti-infectieux dans des domaines où les besoins n'étaient pas couverts par les vaccins ou les médicaments classiques. On peut par exemple citer des agents pathogènes comme le Cytomégalo virus, le virus de l'hépatite B, le VIH (virus de l'immunodéficience) et les infections au Rhinovirus humain ou les chocs septiques [169-170].

De nombreux agents pathogènes sont ciblés par les anticorps monoclonaux. Mais un seul anticorps monoclonal a une AMM. Il s'agit du palivizumab, dirigé contre le Virus Respiratoire Syncytial (RSV) et commercialisé par les laboratoires Abbott sous le nom Synagis^R[171]. Il est à noter que 76% des anticorps monoclonaux anti-infectieux ciblent 5 pathologies seulement, avec l'hépatite C, les infections virales à VIH, La maladie du charbon ou anthrax, les infections à *E. coli* et à Staphylocoques [169].

4-1- Bactéries et toxines associées :

L'effet infectieux des bactéries est très souvent lié aux toxines qu'elles libèrent. Celles-ci peuvent être inhibées par un blocage de leur accès aux cellules cibles et par une facilitation de leur dégradation par les phagocytes (figure 15) [172].

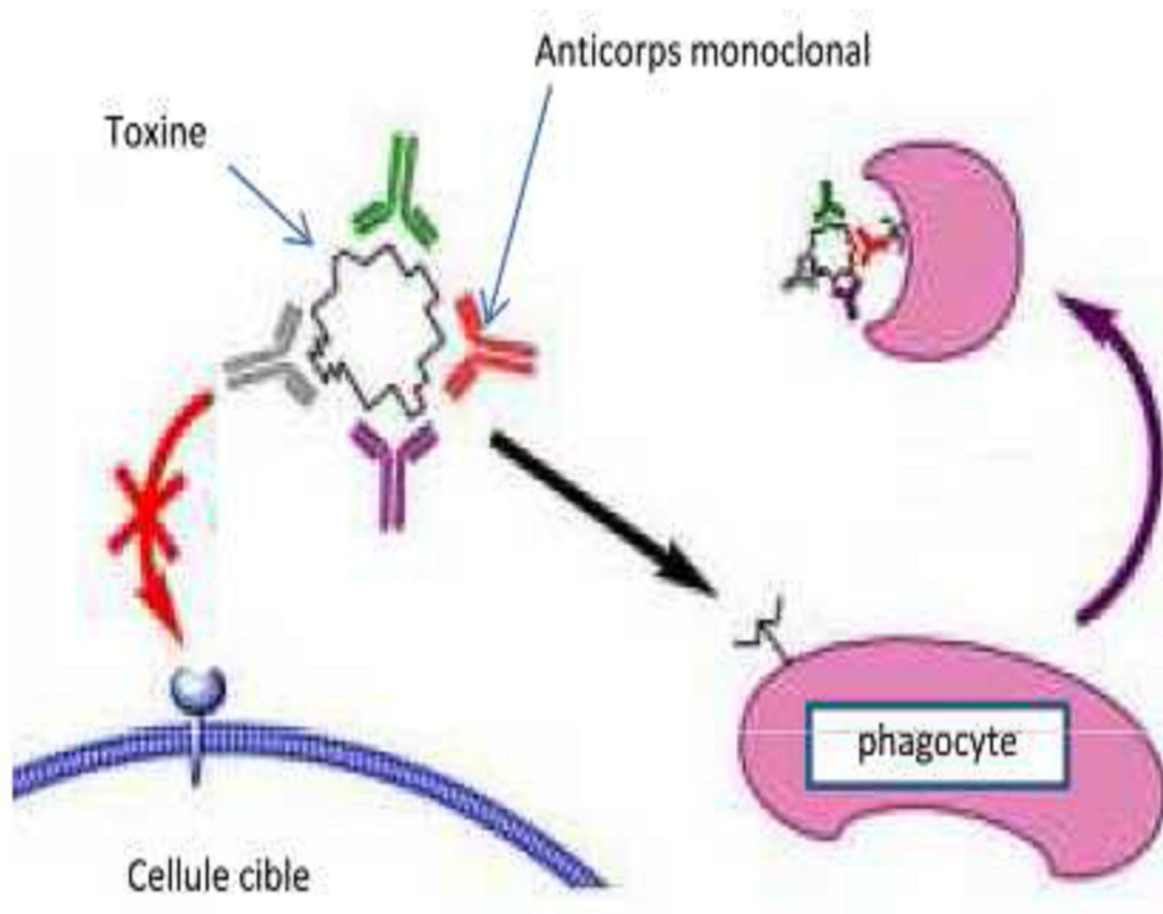


Figure 15 : Inhibition de l'effet infectieux d'une toxine[172].

La toxine ne peut pas interagir avec son récepteur et est phagocytée

a – Clostridium difficile

Les infections à *Clostridium difficile* sont de plus en plus fréquentes, graves et à fort taux de récurrence que ce soit aux États-Unis, au Canada ou en Europe [173].

Elles représentent un réel enjeu de santé publique. La généralisation de l'utilisation des antibiotiques à large spectre comme le Métronidazole ou la Vancomycine entraînent des risques de fragilisation de la flore intestinale avec pour conséquences des diarrhées et des coliques [174]. Ces traitements, utilisés depuis les années 70 [173], ont par exemple entraînés

l'émergence de la souche *C. difficile* BI/NAP1/027, hypervirulente ainsi qu'une augmentation du risque d'échec des traitements et de la récurrence des infections [174]. Ainsi, 15 à 30% des patients souffrent d'infections récurrentes à la bactérie après traitement [173].

Il a été montré en 2010, que l'administration conjointe de deux types d'anticorps monoclonaux réduit la récurrence de l'infection chez des patients traités avec des antibiotiques standards. Il s'agit d'anticorps neutralisants, de type humain, l'un dirige contre la toxine A et l'autre contre la toxine B de la bactérie. Les patients recevant l'injection sont, à la base, sujets à des infections récurrentes par la bactérie et ont été préalablement traités par un antibiotique : le Métronidazole ou la Vancomycine. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'effets secondaires avec le groupe placebo ni d'immunogénicité des anticorps monoclonaux injectés. Ces anticorps sont actuellement en phase II de l'étude clinique et de nouvelles études doivent confirmer ces résultats [174]. S'il est peu probable qu'ils deviennent des traitements de première intention, ils pourraient permettre la réduction du temps de traitement par les antibiotiques standards, dans le cas d'infections sévères [173].

b - Staphylococcus aureus :

Les infections à *Staphylococcus aureus* sont parmi les plus troublantes des infections actuelles car l'augmentation de leur résistance aux antibiotiques est considérable avec plus de 50% de résistance à la Mécicilline (MRSA) [172]. Elles sont largement représentées dans les infections nosocomiales et de nouvelles souches émergentes. Il n'existe pas de vaccin contre ces infections [172].

Les anticorps monoclonaux permettent deux types d'action sur les infections à staphylocoques selon qu'ils ciblent la bactérie en elle-même ou les toxines qu'elle libère [163]. Deux anticorps sont en développement ; le pagibaximab, BSYX-A110R [169-172] est en phase II/III chez Biosynexus. Il devrait permettre la prévention des infections par staphylocoque chez les prématurés [167]. Il s'agit d'un anticorps chimérique ciblant l'acide lipoteichoïque (LTA), constituant important des membranes cellulaires des bactéries à Gram-positif et entraînant leur destruction par phagocytose. Tout l'intérêt de sa cible réside dans le fait que le LTA est identique chez les différentes souches de staphylocoques. L'efficacité du pagibaximab est donc la même pour toutes les souches [168].

c-La maladie du charbon

Le charbon, ou anthrax en anglais, est essentiellement une maladie du bétail due à une bactérie, *Bacillus anthracis*, dont les spores permettent une résistance de plusieurs années, voire plusieurs décennies dans la terre, avant d'être ingérées par des animaux. Les spores peuvent aussi être transportées par les cours d'eau mais elles peuvent surtout être véhiculées par l'air et ainsi constituer une menace bioterroriste non négligeable. En 2001, des personnes ont été contaminées par le charbon après contact avec des spores contenues dans des enveloppes [164]. L'infection par inhalation d'anthrax est souvent fatale en cas de traitement tardif [175].

La bactérie peut être détruite par des traitements antibiotiques lourds mais le risque de décès reste élevé car ce sont les toxines libérées qui entraînent la mort [168-175]. Les anticorps monoclonaux sont la seule alternative possible pour une neutralisation immédiate des toxines [167]. Ils pourraient, en outre, augmenter l'efficacité des antibiotiques [164]. La bactérie produit 3 sous-unités de toxine : un antigène protecteur (PA), un facteur létal (LF) et un facteur d'œdème (EF) [164]. C'est l'antigène protecteur qui est la principale cible pour le traitement ou la prévention de l'anthrax que ce soit pour les vaccins ou les anticorps monoclonaux neutralisants. Cependant, les autres composants sont des cibles potentielles. Ainsi, l'efficacité d'un anti-EF a été mise en évidence chez la souris. Ils entrent en compétition avec la calmoduline dans sa liaison avec le facteur d'œdème (EF). Ils pourraient être utilisés seuls ou combinés à un anti-PA [175].

Les trois anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement et la prévention des infections par le bacille de l'anthrax (*ABthrax*®, *Anthim*®, *Valortim*®) présente la même cible, il bloque l'action de la toxine (PA) dont la fonction est de permettre l'entrée des toxines LF (Lethal Factor) et EF (Edema Factor) dans les cellules de l'organisme. Ils sont utilisés pour neutraliser les effets toxiques de l'infection, n'ont pas d'impact sur le bacille de l'anthrax lui-même et sont toujours associés à un traitement antibiotique (ciprofloxacine), la stratégie utilisée étant la réduction, voire la suppression des effets toxiques pour laisser le temps à l'organisme et au traitement antibiotique d'agir [176].

d-Les bactéries *Escherichia coli* (E. coli) productrices de Shigatoxine (STEC):

Aussi désignés *E. coli* entérohémorragiques (EHEC), ces bactéries sont responsables de manifestations cliniques variées : diarrhée banale ou sanglante pouvant évoluer dans 5 à 8 % des cas, principalement chez le jeune enfant, vers une complication grave (syndrome hémolytique et urémique SHU). Le réservoir principal des STEC est le tube digestif des ruminants. L'homme se contamine principalement par la consommation d'aliments contaminés. Il peut aussi se contaminer par contact avec une personne infectée ou par contact avec des animaux contaminés ou l'environnement contaminé par les matières fécales de ces animaux.

Deux exotoxines, la toxine Shiga 1 et 2 (Stx1 et Stx2), sont les causes étiologiques de l'infection avec Stx2 étant le facteur de virulence principal de SHU [177].

Une demande de brevet couvre des Acm neutralisants humanisés et chimériques 13C4 et 11E10 pour Stx1 et Stx2 respectivement, sont en phase I et II du développement [178].

4-2- Les virus :

Les virus sont des cibles d'intérêt pour les anticorps monoclonaux dans la mesure où de nombreux virus n'ont pas de traitement spécifique [163]. Utilisés en tant qu'anticorps neutralisants, ils sont capables d'empêcher la liaison et l'entrée des pathogènes dans les cellules hôtes, et malgré cela, les mécanismes par lesquels les anticorps peuvent neutraliser les particules virales *in vivo* n'a pas été élucidé dans de nombreux cas (Figure 16).

Plusieurs infections virales font l'objet de recherches cliniques et de nombreux anticorps sont en développement. Le marche à venir est important, surtout pour le VIH et les hépatites B et C, du fait d'un besoin de traitements et de l'efficacité mise en évidence a ce jour des anticorps monoclonaux [172].

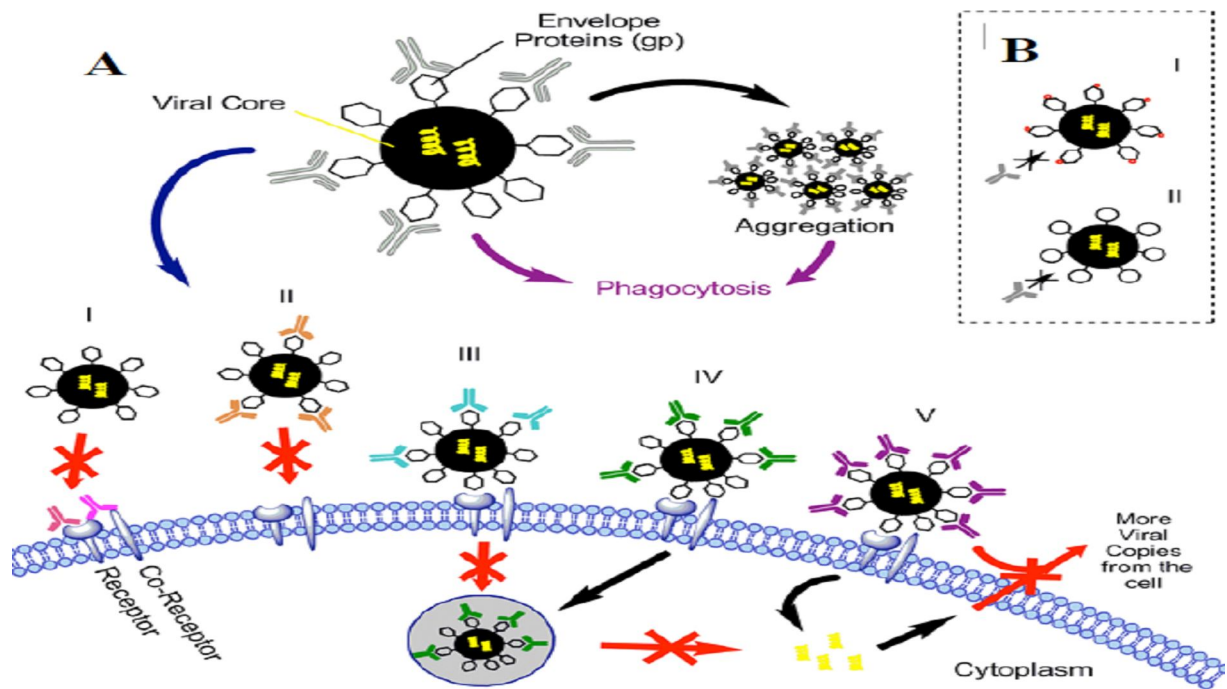


Figure 16 : Mécanismes suggérés de neutralisation des virus par les anticorps [179].

A: l'inhibition des particules Virales - I. Acm Lié au corécepteur ou récepteur pour empêcher l'interaction de la cellule cible. II Acm lié à l'enveloppe blocs l'interaction avec la cellule cible. III Acm Lié à enveloppe bloquant la formation d'endosome .IV Acm lié à l'enveloppe bloquant la libération d'endosome V. Acm lié à l'enveloppe empêche la libération d'ARN de réplication viral à partir de la cellule cible.

B: l'échappement viral aux Anticorps via : I) mutation de l'enveloppe. II) changement de conformation de l'enveloppe.

a-Anticorps antiviraux à très large gamme :

L'anticorps antiviral "Saint Graal" est un anticorps qui pourrait être utilisé pour traiter un large éventail d'infections virales, sans la nécessité de diagnostiquer le virus spécifique responsable de l'infection ou se préoccuper face au développement des variantes. Un anticorps avec ce potentiel a été rapporté breveté en USA. C'est un anticorps anti-phospholipide comme le Bavituximab commercialisé par *Peregrine Pharmaceuticals, Inc.* Normalement, la bicouche lipidique des cellules eucaryotes contiennent seulement la Phosphatidylsérine sur le

feuillet interne, où il est inaccessible aux anticorps circulants. Cependant, l'activation induite par le virus et des événements de l'apoptose viro-induites conduisent à une perte de l'asymétrie des lipides, avec l'apparition de la phosphatidylsérine sur le versant externe de la membrane. L'anticorps se liant au PS exposée semble limiter l'infection virale en supprimant les virus enveloppés de la circulation sanguine et d'induire la cytotoxicité cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC) pour éliminer les cellules infectées par un virus. La phase I des essais cliniques a été réalisé pour les patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite C (VHC) et elle est actuellement en cours pour les personnes co-infectées par le VIH et le VHC. Une étude récente [180] a montré l'effectivité d'anticorps anti-PS pour les animaux infectés par le CMV.

Une deuxième approche, qu'il existe un anticorps bispécifique qui se lie à un agent infectieux (y compris le VHC, le CMV et d'autres), et conduit à un renforcement de la réponse des cellules B contre cet agent.

b– Virus Respiratoire Syncytial (VRS) :

Ce virus entraîne des troubles graves des voies respiratoires inférieures [167] chez les jeunes enfants [172]. Il est neutralisé par un anticorps monoclonal de type IgA qui exerce une action neutralisante uniquement [166] mais également par deux IgG humanisés liant spécifiquement la protéine de fusion du RSV chez le rat cotonnier [166].

La plus efficace de ces deux IgG est commercialisée sous le nom de *SynagisR*. Le nom de la molécule est palivizumab. C'est le seul anticorps monoclonal autorisé à ce jour. Il permet un traitement préventif [171] chez les patients à haut risque [170]. Il s'agit d'un anticorps humanisé, avec 95% de séquences humaines et 5% de séquences d'anticorps murins. Cet AcM est dirigé contre la prot F du VRS [167]. Son succès est dû à l'absence de vaccin anti-VRS et au fait que la vaccination n'est pas envisageable chez la population cible puisque ce sont des prématurés [167].

Cependant, des anticorps monoclonaux de 2ème et 3ème génération sont à venir [163]. Le motavizumab, sous la marque *NumaxR*, est en phase III chez *MedImmune*. Il interagit avec les glycoprotéines F du RSV, comme le palivizumab [181]. Il montre pour l'instant une non infériorité d'efficacité par rapport au palivizumab ainsi qu'une diminution du nombre

d'hospitalisations causées par le RSV dans une population de patients cible. Il a été montré qu'il est 10 à 20 fois plus efficace que le palizumab en culture [167].

D'autre part, un autre anticorps monoclonal est en développement. Il s'agit du Numax-YTER, ayant une demi-vie supérieure [163].

c – Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

L'infection par le virus du SIDA a toujours été un domaine de grand intérêt pour l'application thérapeutique des anticorps monoclonaux [163] d'autant plus que le développement de vaccin est lent et incertain.

Le VIH connaît des résistances aux traitements, notamment aux thérapies antivirales combinées. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc nécessaires. Il existe 4 anticorps monoclonaux en phase I et II [172]. La principale voie explorée est l'inhibition de la pénétration du VIH dans les cellules au niveau des récepteurs *CCR5* ou *CD4* [163] ou de la glycoprotéine virale *gp 120*. Un antirétroviral *anti-ccr5 pro 140* est en phase d'étude clinique. Il cible le principal co-récepteur pour l'entrée du VIH dans les cellules, le récepteur de chimiokines *CCR5*. Pfizer développe actuellement le MaravirocR, une molécule antagoniste du *CCR5*. L'efficacité de ces anticorps pourrait être améliorée en augmentant l'affinité de la partie Fc pour certains de leurs récepteurs situés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. D'autre part, les variants protéiques constituent un obstacle à l'élaboration d'anticorps adaptés. La solution réside sûrement dans la combinaison du ciblage de certaines protéines des cellules hôtes par des anticorps monoclonaux avec les thérapies existantes, tout en restant attentif à d'éventuels effets secondaires [167].

d - Cytomégalovirus (CMV) :

Le CMV est un virus de grande taille pouvant persister dans l'organisme à l'état latent [163]. Il est très répandu au niveau mondial et affecte par exemple 60% des adultes aux États-Unis. Le Sevimumab MSL 109, est actuellement en phase clinique pour son utilisation dans le traitement des personnes coinfectedes par le VIH et les nouveau-nés infectés par le CMV. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain. Le développement de l'utilisation d'anticorps monoclonaux serait bénéfique pour de nombreux patients.

e - Virus de l'hépatite B et C :

Les hépatites sont des inflammations du foie causées le plus souvent par des virus [182]. Les hépatites virales B et C représentent deux des cinq virus entraînant une infection ciblée et une inflammation du foie. Le porteur peut ne jamais se débarrasser du virus et développer de nombreuses années plus tard une cirrhose ou un cancer du foie. Il existe actuellement deux anticorps monoclonaux en développement, ciblant ces virus. Le bavitumab et le MDX-1106 visent à améliorer le contrôle des infections hépatiques chroniques tout particulièrement dans le cas de coïnfection avec le VIH [180].

f - Les virus de la grippe :

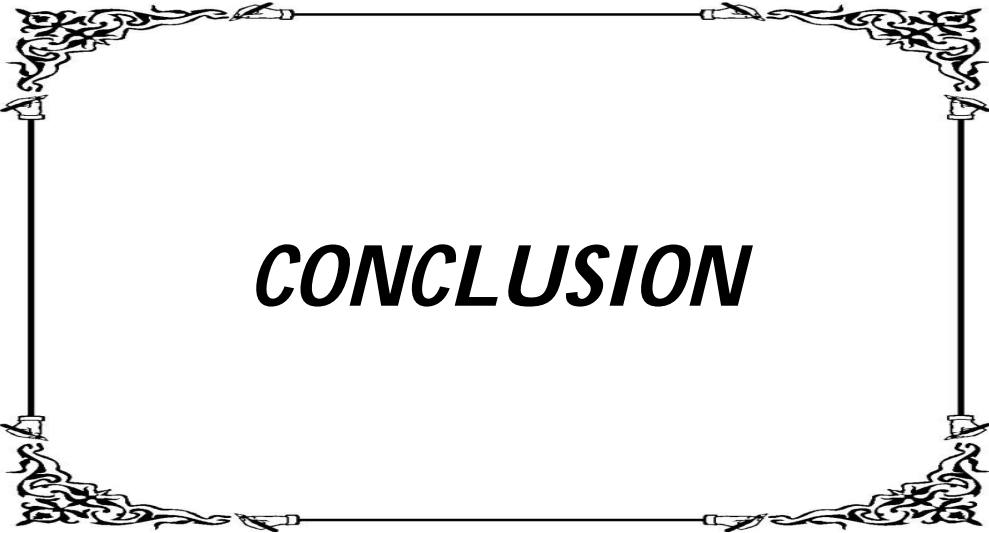
La menace d'une pandémie grippale fait du virus de la grippe un candidat de choix pour le développement d'anticorps monoclonaux. La principale difficulté réside dans le fait que les variations antigéniques entre les différentes souches sont très importantes [163]. Cependant un anticorps étant capable de cibler des souches H5N1 et H1N1 a été mis en évidence [183] et un anticorps spécifique du variant H5 de la protéine hémagglutinine de la souche H5N1 est en développement [172].

Des anticorps monoclonaux sont également en développement contre d'autres virus comme la rage, le West Nile Virus, les virus Hendra et Nipah ou le corona virus [163].

La principale difficulté rencontrée est, là encore, l'existence de nombreuses variations antigéniques des virus pathogènes [172].

Tableau 4 : Anticorps monoclonaux anti-infectieux [179].

Cible	Etape	Nom du médicament
<i>B. anthracis</i>		
Antigène protecteur	Phase I	MDX-1303 (Valortim)
Antigène protecteur	Phase I	ABthrax
Antigène protecteur	Phase I /II	Anthim, ETI-204
<i>C. difficile</i>		
toxines A, B	Phase II	MDX-066 (CDA-1) + MDX-1388 (CDA-2)
CMV		
Glycoprotéine H	Phase I/II/III	Sevirumab / Protovir, MSL 109
Antiphosphatidylsérine	Phase I	Bavituximab
<i>E. coli</i>		
Shiga toxines 1 et 2	Phase I	ShigamAb
HIV		
gp120	Phase II	PRO542
CD4	Phase II	TNX-355
CCR5	Phase II	PRO 140
CCR5	Phase I	CCR5mAb004
VRS		
F-protéine	Approuvé	Synagis, Palavizumab
F-protéine	Phase III	Motavizumab
<i>S. aureus</i> (SARM)		
Clumping factor A	Phase IIA	Tefibazumab (Aurexis)
Acide lipotéichoïque	Phase II	Pagibaximab (BSYX-A110)



La première utilisation d'anticorps monoclonaux en thérapeutique date de 1986 avec la mise sur le marché d'un anticorps murin indiqué dans le traitement préventif du rejet de greffe d'organe. Depuis cette date, une dizaine d'anticorps ont été commercialisés dans le monde, principalement dans les domaines de la cancérologie, les pathologies auto-immunes, la greffe d'organe et l'inféctiologie. Cette classe thérapeutique ancienne, a bénéficié de nombreux progrès depuis ses débuts. Ces évolutions ont permis d'élargir les domaines thérapeutiques pouvant bénéficier de ces molécules. Mais l'immunogénicité de ces anticorps reste un problème pour leur utilisation en thérapeutique. Les premières techniques de production ne permettaient d'obtenir que des anticorps murins. Leur nature xénogénique engendre des réactions d'hypersensibilité et l'inactivation de l'anticorps. L'immunogénicité a été réduite progressivement en remplaçant les parties murines des anticorps par des parties humaines pour obtenir les anticorps chimériques en 1984, puis les anticorps humanisés en 1989 et enfin les anticorps humains en 1994. En plus l'optimisation de ces anticorps, a permis ainsi d'améliorer leur tolérance, d'augmenter leur durée de vie et leur efficacité lors d'injections multiples. Les derniers anticorps mis sur le marché et ceux qui sont encore en essais cliniques sont en quasi totalité des anticorps humanisés et humains. Il reste encore de nombreux anticorps murins et chimériques commercialisés, principalement dans des indications et des utilisations dont l'effet immunogène des anticorps a des conséquences réduites et maîtrisables.

La spécificité des anticorps est la caractéristique fondamentale de son mécanisme d'action, qui lui procure une grande efficacité associée à de faibles effets secondaires. Malgré ces difficultés de développement, le potentiel de l'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique est très important, et leur champ d'action s'élargit constamment. Ainsi les prédictions de monsieur Paul Ehrlich sont réalisées, que les anticorps monoclonaux deviendrait des « Balles Magiques » aux services de l'humanité.



RESUME

Titre : Les anticorps monoclonaux : Applications thérapeutiques.

Auteur : HAMIDINE Mahmoud

Mots clés : Anticorps monoclonaux ; Biotechnologie ; Thérapeutiques ; Hémopathies malignes ; Pathologies infectieuses et auto-immunes.

Le développement des anticorps monoclonaux a conduit à un énorme bouleversement du potentiel thérapeutique. Les progrès de génie génétique et de biotechnologie, en particulier avec les techniques de recombinaison d'ADN, ont permis l'obtention des anticorps monoclonaux murins, chimériques, et humanisés et totalement humains. Malgré les nombreux problèmes que leur utilisation soulève, les anticorps monoclonaux ont apporté, en quelques années, des bénéfices thérapeutiques importants, notamment dans le domaine de l'oncologie surtout pour les tumeurs hématologiques, des pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, des pathologies inflammatoires chroniques et des pathologies infectieuses. De nombreuses stratégies visant encore à améliorer la spécificité des anticorps, devraient offrir un arsenal thérapeutique utilisable pour traiter de nombreuses maladies de manière ciblée.

ABSTRACT

Title : The monoclonal antibodies : Therapeutic application.

Author : HAMIDINE mahmoud.

Keywords : Monoclonal antibodies ; Biotechnology ; Therapeutics ; Hematological malignancies ; Infectious and autoimmune diseases.

The development of monoclonal antibodies has led to a huge upset of therapeutic potential. Progresses in genetic engineering and biotechnology, particularly recombinant DNA techniques have allowed obtaining murine monoclonal antibodies, chimeric and humanized and fully human. Despite the many problems that their use raises, monoclonal antibodies have brought in a few years, significant therapeutic benefits, particularly in the domain of oncology especially for hematological tumors, autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, chronic inflammatory diseases and infectious diseases. Many strategies yet to improve the specificity of antibodies, should provide a useful therapeutic arsenal for treating many targeted diseases.

ملخص

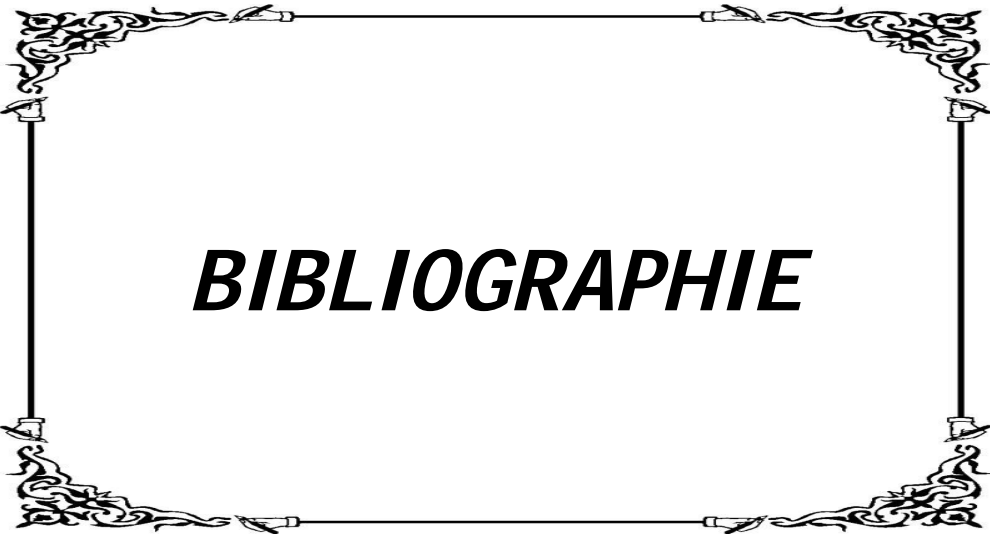
العنوان: الأجسام المضادة أحادية النسيلة: التطبيقات العلاجية

من طرف: محمود حميد

الكلمات الأساسية: الأجسام المضادة أحادية النسيلة، علم الأورام، أمراض المناعة الذاتية، الأمراض الالتهابية المزمنة و الأمراض المعدية.

أدى تطوير الأجسام المضادة أحادية النسيلة إلى إمكانيات علاجية ضخمة، فقد سمحت التقدمات المحرزة في الهندسة الوراثية والتكنولوجيا الحيوية، خاصة تقنيات الحمض النووي المؤتلف، بالحصول على مضادات أجسام أحادية النسيلة انطلاقاً من الفئران، أو هجينة، أو على قدر كبير من الشبه مع مضادات الأجسام البشرية بل صار من الممكن أيضاً إنتاج مضادات أجسام بشرية بالكامل. وعلى الرغم من العديد من المشاكل التي تثير استخدامها، فقد سمحت هذد الأجسام، و في غضون سنوات قليلة، بالحصول على فوائد علاجية مهمة، خاصة في مجال علم الأورام، خصوصاً الأورام الدموية وأمراض المناعة الذاتية، مثل التهاب المفاصل الروماتزمي، والأمراض الالتهابية المزمنة والأمراض المعدية.

وهناك العديد من الاستراتيجيات لتحسين هذه الأجسام المضادة، لتوفير ترسانة علاجية، تسعمل لعلاج العديد من الأمراض بطريقة هادفة.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Schroeder Jr. HW & Cavacini L (2010) Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125: S41-S52
- [2] <http://xray.bmc.uu.se/lars/Practicals/Immun/antibody.html>
- [3] Bengtén E, Wilson M, Miller N, Clem LW, Pilström L & Warr GW (2000) *Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. Curr. Top. Microbiol. Immunol* 248: 189-219
- [4] http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/IGandBcells/_UK/IGproperties/Hu_IGproperties.html
- [5] Chen, K., and A. Cerutti, 2011, The function and regulation of immunoglobulin D.: *Curr Opin Immunol*, v. 23, p. 345-52.
- [6] Janeway, C.A., P. Travers, M. Walport, and M.J. Shlomchik. 2003. *La reconnaissance de l'antigène. 2 ed. In Immunobiologie. De Boeck Université. Pp92-184*
- [7] Stone, K. D., C. Prussin, and D. D. Metcalfe, 2010, IgE, mast cells, basophils, and eosinophils.: *J Allergy Clin Immunol*, v. 125, p. S73-80.
- [8] Dudley DD, Chaudhuri J, Bassing CH & Alt FW (2005) Mechanism and control of V(D)J recombination versus class switch recombination: similarities and differences. *Adv. Immunol* 86: 43-112
- [9] Arnold, J.N., M.R. Wormald, R.B. Sim, P.M. Rudd, and R.A. Dwek. 2007. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*.25:21-50
- [10] Borrok, M.J., S.T. Jung, T.H. Kang, A.F. Monzingo, and G. Georgiou. 2012. Revisiting the role of glycosylation in the structure of human IgG Fc. *ACS Chem Biol*.7:1596-602.

- [11] Ha, S., Y. Ou, J. Vlasak, Y.Li, S. Wang, K.VO, Y.Du, A.Mach, Y.Fang, and N.Zhang. 2011. Isolation and characterization of IgG1 with asymmetrical Fc glycosylation. *Glycobiology*. 21:1087-1096.
- [12] Jung, S.T., T.H. Kang, W. Kelton, and G. Georgiou. 2011. Bypassing glycosylation: engineering aglycosylated full-length IgG antibodies for human therapy. *Curropin Biotechnol*. 22:858-867.
- [13] Gelderman, K. A., S. Tomlinson, G. D. Ross, and A. Gorter, 2004, Complement function in mAbmediated cancer immunotherapy.: *Trends Immunol*, v. 25, p. 158-64.
- [14] Nimmerjahn, F., and J. V. Ravetch, 2010, Antibody-mediated modulation of immune responses.: *Immunol Rev*, v. 236, p. 265-75.
- [15] <http://wenliang.myweb.uga.edu/mystudy/immunology/ScienceOfImmunology/index.html>
- [16] Anthony, R. M., F. Wermeling, M. C. Karlsson, and J. V. Ravetch, 2008, Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIG: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 105, p. 19571-8.
- [17] Ward, E. S., J. Zhou, V. Ghetie, and R. J. Ober, 2003, Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans.: *Int Immunol*, v. 15, p. 187-95.
- [18] Von Behring E & Kitasko S (1890) Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 49: 1113-1145
- [19] Padlan EA. A possible procedure for reducing the immunogenicity of antibody variable domains while preserving their ligand-binding properties. *Mol Immunol* 1991 ; 28 : 489-98.

- [20] Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 2005;36 : 3-10.
- [21] Qu Z, Griffiths GL, Wegener WA, *et al.* Development of humanized antibodies as cancer therapeutics. *Methods* 2005 ; 36 : 84-95.
- [22] Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 6851
- [23] www.f1000.com/reports/b/3/17
- [24] genmab joost bakker : *Biotechnol J.* Oct 2008; 3(9-10): 1157–1171.
- [25] Köhler, G., and C. Milstein, 1975, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.: *Nature*, v. 256, p. 495-7.(ce reference c'est la partie historique ou la première fois que ces deux chercheurs ont publié leur travail)
- [26] www.fracademic.com
- [27] Chen, W. and D. S. Dimitrov (2009). "Human monoclonal antibodies and engineered antibody domains. Chimeric human antibody molecules : mouse antigen-binding domains with human constant domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences* : 6851-6855.
- [28] Torres, M., R. May, M. D. Scharff, and A. Casadevall, 2005, Variable-region-identical antibodies differing in isotype demonstrate differences in fine specificity and idiotype.: *J Immunol*, v. 174, p. 2132-42.
- [29] Jones, P. T., P. H. Dear, J. Foote, M. S. Neuberger, and G. Winter, 1986, Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse.: *Nature*, v. 321, p. 522-5.

- [30] Roguska, M. A., J. T. Pedersen, C. A. Keddy, A. H. Henry, S. J. Searle, J. M. Lambert, V. S. Goldmacher, W. A. Blättler, A. R. Rees, and B. C. Guild, 1994, Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 91, p. 969-73.
- [31] Tamura M, Milenic DE, Iwahashi M, *et al.* Structural correlates of an anticarcinoma antibody : identification of specificity-determining residues (SDRs) and development of a minimally immunogenic antibody variant by retention of SDRs only. *J Immunol* 2000 ; 164 : 1432-41.
- [32] Hwang WYK & Foote J (2005) Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 36: 3-10
- [33] Steinitz M & Klein E (1981) Human monoclonal antibodies produced by immortalization with Epstein- Barr virus. *Immunology Today* 2: 38-39
- [34] Simmons CP, Bernasconi NL, Suguitan AL, Mills K, Ward JM, Chau NVV, Hien TT, Sallusto F, Ha DQ, Farrar J, de Jong MD, Lanzavecchia A & Subbarao K (2007) Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Human Monoclonal Antibodies against H5N1 Influenza. *PLoS Med* 4: e178
- [35] Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, Gismondo MR, Murphy BR, Rappuoli R & Lanzavecchia A (2004) An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med* 10: 871-875
- [36] Lanzavecchia A, Corti D & Sallusto F (2007) Human monoclonal antibodies by immortalization of memory B cells. *Current Opinion in Biotechnology* 18: 523-528
- [37] Hoogenboom HR (2005) Selecting and screening recombinant antibody libraries. *Nat. Biotechnol* 23 : 1105-1116 113. Lonberg N (2005) Human antibodies from transgenic animals. *Nat. Biotechnol* 23 : 1117-1125

- [38] Feldhaus MJ & Siegel RW (2004) Yeast display of antibody fragments: a discovery and characterization platform. *J. Immunol. Methods* 290: 69-80
- [39] Beerli RR, Bauer M, Buser RB, Gwerder M, Muntwiler S, Maurer P, Saudan P & Bachmann MF (2008) Isolation of human monoclonal antibodies by mammalian cell display. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105: 14336 -14341
- [40] Bowley DR, Labrijn AF, Zwick MB & Burton DR (2007) Antigen selection from an HIV-1 immune antibody library displayed on yeast yields many novel antibodies compared to selection from the same library displayed on phage. *Protein Eng. Des. Sel* 20: 81-90
- [41] Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, Lappin PB, Riccobene T, Abramian D, Sekut L, Sturm B, Poortman C, Minter RR, Dobson CL, Williams E, Carmen S, Smith R, Roschke V, Hilbert DM, Vaughan TJ, et al. (2003) Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 48: 3253-3265
- [42] Nelson AL, Dhimoleda E & Reichert JM (2010) Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 9: 767-774
- [43] Beck A, Wurch T, Bailly C & Corvaia N (2010) Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat. Rev. Immunol* 10: 345-352
- [44] Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Ingénierie de la région Fc de l'immunoglobuline G de moduler *in vivo* des niveaux d'anticorps. *Nat Biotechnol.* 2005; 23 : 1283-1288
- [45] Marasco WA & Sui J (2007) The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat. Biotechnol* 25: 1421-1434

- [46] Dubreuil, O., B. Muller, M. Bossus, A. Savatier, and F. Ducancel, 2006, [Directed molecular evolution of antibodies] *J Soc Biol*, v. 200, p. 355-63.
- [47] Maynard, J. A., C. B. Maassen, S. H. Leppla, K. Brasky, J. L. Patterson, B. L. Iverson, and G. Georgiou, 2002, Protection against anthrax toxin by recombinant antibody fragments correlates with antigen affinity.: *Nat Biotechnol*, v. 20, p. 597-601.
- [48] Teeling, J. L., R. R. French, M. S. Cragg, J. van den Brakel, M. Pluyter, H. Huang, C. Chan, P. W. Parren, C. E. Hack, M. Dechant, T. Valerius, J. G. van de Winkel, and M. J. Glennie, 2004, Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas.: *Blood*, v. 104, p. 1793-800.
- [49] Adams, G. P., R. Schier, A. M. McCall, H. H. Simmons, E. M. Horak, R. K. Alpaugh, J. D. Marks, and L. M. Weiner, 2001, High affinity restricts the localization and tumor penetration of single-chain fv antibody molecules.: *Cancer Res*, v. 61, p. 4750-5.
- [50] Jefferis, R., 2007, Antibody therapeutics: isotype and glycoform selection.: *Expert Opin Biol Ther*, v.7, p. 1401-13.
- [51] Shields, R. L., A. K. Namenuk, K. Hong, Y. G. Meng, J. Rae, J. Briggs, D. Xie, J. Lai, A. Stadlen, B. Li, J. A. Fox, and L. G. Presta, 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. 6591-604.
- [52] Lazar, G. A., W. Dang, S. Karki, O. Vafa, J. S. Peng, L. Hyun, C. Chan, H. S. Chung, A. Eivazi, S. C. Yoder, J. Vielmetter, D. F. Carmichael, R. J. Hayes, and B. I. Dahiya, 2006, Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 103, p. 4005-10.

- [53] Moore, G. L., H. Chen, S. Karki, and G. A. Lazar, 2010, Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions.: *MAbs*, v. 2, p. 181-9.
- [54] Shinkawa, T., K. Nakamura, N. Yamane, E. Shoji-Hosaka, Y. Kanda, M. Sakurada, K. Uchida, H. Anazawa, M. Satoh, M. Yamasaki, N. Hanai, and K. Shitara, 2003, The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity.: *J Biol Chem*, v. 278, p. 3466-73.
- [55] Kanda, Y., N. Yamane-Ohnuki, N. Sakai, K. Yamano, R. Nakano, M. Inoue, H. Misaka, S. Iida, M. Wakitani, Y. Konno, K. Yano, K. Shitara, S. Hosoi, and M. Satoh, 2006, Comparison of cell lines for stable production of fucose-negative antibodies with enhanced ADCC.: *Biotechnol Bioeng*, v. 94, p. 680-8.
- [56] van Berkel, P. H., J. Gerritsen, E. van Voskuilen, G. Perdok, T. Vink, J. G. van de Winkel, and P. W. Parren, 2010, Rapid production of recombinant human IgG With improved ADCC effector function in a transient expression system.: *Biotechnol Bioeng*, v. 105, p.350-7.
- [57] Barbet, J., J. F. Chatal, and F. Kraeber-Bodéré, 2009, [Radiolabeled antibodies for cancer treatment] *Med Sci (Paris)*, v. 25, p. 1039-45.
- [58] Haeuw, J. F., V. Caussanel, and A. Beck, 2009, [Immunoconjugates, drug-armed antibodies to fight against cancer]*Med Sci (Paris)*, v. 25, p. 1046-52.
- [59] Sarnovsky, R., T. Tendler, M. Makowski, M. Kiley, A. Antignani, R. Traini, J. Zhang, R. Hassan, and D. J. FitzGerald, 2010, Initial characterization of an immunotoxin constructed from domains II and III of cholera exotoxin.: *Cancer Immunol Immunother*, v. 59, p. 737-46.

- [60] Kreitman, R. J., 2009, Recombinant immunotoxins for the treatment of chemoresistant hematologic malignancies.: *Curr Pharm Des*, v. 15, p. 2652-64.
- [61] Hinton, P. R., M. G. Johlfs, J. M. Xiong, K. Hanestad, K. C. Ong, C. Bullock, S. Keller, M. T. Tang, J. Y. Tso, M. Vásquez, and N. Tsurushita, 2004, Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates.: *J Biol Chem*, v. 279, p. 6213-6.
- [62] Datta-Mannan, A., D. R. Witcher, Y. Tang, J. Watkins, and V. J. Wroblewski, 2007, Monoclonal antibody clearance. Impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor.: *J Biol Chem*, v. 282, p. 1709-17.
- [63] Dutertre, C. A., and J. L. Teillaud, 2006, [Monoclonal antibodies, act two: new molecules for new challenges] *J Soc Biol*, v. 200, p. 377-86.
- [64] Choy, E. H., B. Hazleman, M. Smith, K. Moss, L. Lisi, D. G. Scott, J. Patel, M. Sopwith, and D. A. Isenberg, 2002, Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial.: *Rheumatology (Oxford)*, v. 41, p. 1133-7.
- [65] Mazuet, C., J. Dano, M. R. Popoff, C. Créminon, and H. Volland, 2010, Characterization of botulinum neurotoxin type A neutralizing monoclonal antibodies and influence of their half-lives on therapeutic activity: *PLoS One*, v. 5, p. e12416.
- [66] Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med* 2011;60:37–46.
- [67] Beck, A., E. Wagner-Rousset, T. Wurch, and N. Corvaia, 2009, [Therapeutic antibodies and related products: choosing the right structure for success] *Med Sci (Paris)*, v. 25, p. 1024-32.

- [68] Jiang, X. R., A. Song, S. Bergelson, T. Arroll, B. Parekh, K. May, S. Chung, R. Strouse, A. Mire-Sluis, and M. Schenerman, 2011, Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies.: *Nat Rev Drug Discov*, v. 10, p. 101-11.
- [69] Strohl, W. R., 2009, Optimization of Fc-mediated effector functions of monoclonal antibodies.: *Curr Opin Biotechnol*, v. 20, p. 685-91.
- [70] Reichert, J. M., 2011, Antibody-based therapeutics to watch in 2011.: *MAbs*, v. 3, p. 76-99.
- [71] Lejeune J, Thibault G, Cartron G, Ohresser M, Watier H. Implications of receptors for the Fc portion of IgG (FcγR) in mechanism of action of therapeutic antibodies. *Bull Cancer* 2010;97:511–22.
- [72] Casadevall, A., E. Dadachova, and L. A. Pirofski, 2004, Passive antibody therapy for infectious diseases.: *Nat Rev Microbiol*, v. 2, p. 695-703.
- [73] Giritch A, Marillonnet S, Engler C, van Eldik G, Botterman J, Klimyuk V, et al. Rapid expression à haut rendement d'anticorps IgG pleine grandeur dans les plantes co-infectées avec des vecteurs viraux non concurrentes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 :. 14701-14706 [Article PMC gratuit] [PubMed]
- [74] Graumann K, Premstaller A. fabrication de protéines recombinantes dans les systèmes microbiens. *J. Biotechnol* 2006; 1 :. 164-186 [PubMed]
- [75] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ & Press M (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol* 20: 719-726

- [76] Beckman RA, Weiner LM & Davis HM (2007) Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer* 109: 170-179
- [77] Reichert, J. M., C. J. Rosensweig, L. B. Faden, and M. C. Dewitz, 2005, Monoclonal antibody successes in the clinic.: *Nat Biotechnol*, v. 23, p. 1073-8.
- [78] Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E & Baty D (2009) Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol* 157: 220-233
- [79] Pallardy M (2009) [Toxic effects and use of therapeutic monoclonal antibodies] *Med Sci (Paris)* 25: 1130-1134
- [80] Derer S, S Lohse, les niveaux d'expression Valerius T. EGFR affectent le mode d'action des anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR. *Oncoimmunology*. 2013; 2 :e24052. doi:. 10,4161 / onci.24052
- [81] Ming Lim C, R Stephenson, Salazar AM, Ferris RL. Agonistes de TLR3 améliorer le potentiel immunostimulant du cetuximab contre EGFR (+) Les cellules de la tête et du cancer du col. *Oncoimmunology*. 2013; 2 : e24677. doi:. 10,4161 / onci.24677
- [82] Kaplan-Lefko PJ, Graves JD, Zoog SJ, Pan Y, mur J, Branstetter DG, Moriguchi J, Coxon A, Huard JN, Xu R, et al. Conatumumab, un anticorps entièrement humain agoniste de récepteur de mort 5, induit l'apoptose via l'activation des caspases dans plusieurs types de tumeurs. *Cancer Biol Ther*. 2010; 9 : 618-31. doi:. 10,4161 / cbt.9.8.11264
- [83] Weiner LM, Surana R, les anticorps monoclonaux Wang S.: plates-formes polyvalentes pour l'immunothérapie du cancer. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 : 317-27. doi:. 10.1038 / nri2744[

- [84] Nimmerjahn F, Ravetch JV. . Récepteurs Fcγ: de vieux amis et de nouveaux membres de la famille immunitaire. 2006; 24 : 19-28. doi: 10.1016 / j.immuni.2005.11.010
- [85] Kute T, Stehle JR, Jr., Ornelles D, N Walker, Delbono O, Vaughn JP. Comprendre les paramètres de dosage clés qui influent sur les mesures de ADCC du trastuzumab-médiation contre les cellules cancéreuses du sein HER2 positif. *Oncoimmunology*. 2012; 1 : 810-21. doi: 10.4161 / onci.20447
- [86] Winiarska M, Glodkowska-Mrowka E, Bil J, les mécanismes Golab J. moléculaires des effets antitumoraux d'anticorps anti-CD20. *Biosci avant (repère Ed)* 2011; 16 : 277-306. doi: 10,2741 / 3688
- [87] Dunkelberger JR, Song WC. Compléter et de son rôle dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. *cellulaire Res*. 2010; 20 : 34-50. doi: 10.1038 / cr.2009.139
- [88] Zipfel PF, Skerka C. Remplir les régulateurs et les protéines inhibitrices. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 : 729-40
- [89] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, et al. CHOP plus rituximab par rapport au protocole CHOP seul chez les patients âgés atteints de lymphome à grande cellule B diffus. *N Engl J Med*. 2002; 346 : 235-42. doi: 10,1056 / NEJMoa011795
- [90] Sorbye SW, Kilvaer T, Valkov A, Donnem T, Smeland E, Al-Shibli K, Bremnes RM, Busund LT. Une expression élevée de CD20 + des lymphocytes dans les sarcomes des tissus mous est un indicateur pronostique. *Oncoimmunology*. 2012; 1 : 75-7. doi: 10,4161 / onci.1.1.17825
- [91] Seimetz D. nouveaux anticorps monoclonaux pour le traitement du cancer: le catumaxomab trifonctionnel d'anticorps (de Removab) *Cancer J*. 2011; 2 : 309-16. doi: 10,7150 / jca.2.309

- [92] Armeanu-Ebinger S, Hoh A, Wenz J, J. Fuchs EpCAM ciblage (CD326) pour l'immunothérapie en hépatoblastome. *Oncoimmunology*. 2013; 2 : e22620. doi: 10,4161 / onci.22620
- [93] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, et al. Essai contrôlé randomisé de l'yttrium-90 ibritumomab tiuxétan marqué radio-immunothérapie contre l'immunothérapie rituximab chez les patients de faible grade récidivant ou réfractaire, folliculaire ou à lymphocytes B transformés non-hodgkinien. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2453-63. doi: 10,1200 / JCO.2002.11.076
- [94] Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, Regan D, S Fisher, Gutierrez J, Kroll S, et al. La radio-immunothérapie avec de l'iode (131) Je Tositumomab pour en rechute ou réfractaire à cellules B non hodgkiniens: mise à jour des résultats et à long terme de suivi de l'Université du Michigan expérience. *sang.* , 2000; 96 : 1259-1266.
- [95] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. découverte et le développement de bevacizumab, un anticorps anti-VEGF pour le traitement du cancer *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3 : 391-400. doi: 10.1038 / nrd1381
- [96] Michielsen AJ, Ryan EJ, O'Sullivan JN. Inhibition des cellules dendritiques en corrélation avec la survie des patients atteints de cancer colorectal sur traitement par le bevacizumab. *Oncoimmunology*. 2012; 1 : 1445-7. doi: 10,4161 / onci.21318
- [97] Kawaguchi Y, Kono K, K Mimura, Sugai H, H Akaike, Fujii H. cetuximab induire une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps contre EGFR exprimant le carcinome épidermoïde de l'oesophage. *Int J Cancer*. 2007; 120 : 781-7. doi: 10.1002 / ijc.22370

- [98] Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Seigneur CA, Jie HB, HC Davidson, López-Albaitero A, Gibson SP, Gooding NOUS, Ferrone S, et al. Le cetuximab activé tueuses naturelles et les cellules dendritiques collaborent pour déclencher l'immunité tumorale des cellules T spécifiques de l'antigène chez les patients de cancer de la tête et du cou. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 : 1858-1872. doi:. 10,1158 / 1078-0432.CCR-12-2426
- [99] www.biotechlerncenter.interpharma.ch
- [100] Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G. L'allié secret: immunostimulation par les médicaments anticancéreux. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11 : 215-33. doi:. 10.1038 / nrd3626
- [101] Hudes G, M Carducci, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, D McDermott, Bodrogi I, et al. Mondial ARCC première instance temsirolimus, l'interféron alfa, ou les deux pour le carcinome à cellules rénales avancé. *N Engl J Med.* 2007; 356 : 2271-81. doi:. 10,1056 / NEJMoa066838
- [102] Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, Livingston Mo, Undevia SD, Chmielowski B, Agulnik M, Schuetze SM, Reed DR, Okuno SH, et al. Cixutumumab et temsirolimus chez les patients avec os et sarcome des tissus mous. Multicentrique, en ouvert, la phase 2 des essais . *Lancet Oncol* 2013; 14 : 371-82. doi:. 10.1016 / S1470-2045 (13) 70049-4
- [103] Kindler HL, Richards DA, Garbo LE, Garon EB, Stephenson JJ, Jr., Rocha Lima-CM, Safran H, D Chan, Kocs DM, Galimi F, et al. A, étude de phase 2 randomisée et contrôlée par placebo de ganitumab (AMG 479) ou conatumumab (AMG 655) en combinaison avec la gemcitabine chez les patients avec cancer du pancréas métastatique. *Ann Oncol.* 2012; 23 : 2834-42. doi:. 10.1093 / annonc / mds142

- [104] Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, de Boer RH, Jacot W, McGreivoy J, Suzuki S, M Zhu, McCaffery I, et al. Ganitumab soit avec l'exémestane ou fulvestrant pour les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs: une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de phase 2. *Lancet Oncol.* 2013; 14 : 228-35. doi: 10.1016 / S1470-2045 (13) 70026-3
- [105] Macaulay VM, M. Middleton, Protheroe AS, Tolcher A, Diéras V, Sessa C, Bahleda R, Blay JY, LoRusso P, Mery-Mignard D, et al. Étude de phase I d'un anticorps monoclonal humanisé AVE1642 dirigé contre le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1R), administré en combinaison avec des thérapies anticancéreuses pour les patients avec des tumeurs solides avancées. *Ann Oncol.* 2013; 24 : 784-91. doi: 10.1093 / annonc / mds511
- [106] Naing A, Kurzrock R, Burger A, Gupta S, Lei X, Busaidy N, D Hong, Chen HX, Doyle LA, Heilbrun LK, et al. Essai de phase I cixutumumab combiné avec le temsirolimus chez les patients atteints de cancer avancé. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 : 6052-60. doi: 10,1158 / 1078-0432.CCR-10-2979
- [107] Schweighofer CD, Tuchscherer A, Sperka S, Meyer T, RATTEL B, Stein S, Ismail S, T Elter, Staib P, Reiser M, et al. La sécurité clinique et le profil pharmacologique de la molécule HLA-DR anticorps 1D09C3 chez les patients ayant des cellules B de la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome: résultats d'une étude de phase I. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61 : 2367-73. doi: 10.1007 / s00262-012-1362-x

- [108] Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko YJ, Blaszkowsky LS, Rarick M, Rocha Lima-CM, Ritch P, E Chan, Spratlin J, Macarulla T, et al. Mondial, multicentrique, randomisée, de phase II de la gemcitabine et gemcitabine plus AGS-1C4D4 chez les patients non précédemment traitée, le cancer du pancréas métastatique. *Ann Oncol.* 2013; 24 : 1792-801. doi: 10.1093 / annonc / mdt066
- [109] Soria JC, Massard C, Lazar V, Ozoux ML, Mery-Mignard D, Deslandes A, Tolcher AW. Une étude de recherche de doses, la sécurité et la pharmacocinétique de AVE1642, un facteur de croissance 1 anti-récepteur de l'insuline (IGF-1R / CD221) anticorps monoclonal administré en monothérapie et en association avec le docétaxel chez les patients atteints de tumeurs solides avancées. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1799-807. doi: 10.1016 / j.ejca.2013.01.003
- [110] Macaulay VM, M. Middleton, Protheroe AS, Tolcher A, Diéras V, Sessa C, Bahleda R, Blay JY, LoRusso P, Mery-Mignard D, et al. Étude de phase I d'un anticorps monoclonal humanisé AVE1642 dirigé contre le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1R), administré en combinaison avec des thérapies anticancéreuses pour les patients avec des tumeurs solides avancées. *Ann Oncol.* 2013; 24 : 784-91. doi: 10.1093 / annonc / mds511
- [111] Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, Neumann SA, Horst HA, Raff T, Viardot A, et al. À long terme de suivi de la survie sans rechute hématologique dans une étude de phase 2 de blinatumomab chez les patients avec MRD dans la lignée B ALL. *sang.* 2012; 120 : 5185-7. doi: 10,1182 / sang-2012-07-441030
- [112] Pienta KJ, Machiels JP, Schrijvers D, Alekseev B, Shkolnik M, Crabb SJ, Li S, S Seetharam, Puchalski TA, Takimoto C, et al. Étude de phase 2 de carlumab (CNTO 888), un anticorps monoclonal humain contre CC-chimiokine ligand 2 (CCL2), en cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. *Investir nouveaux médicaments.* 2013; 31 : 760-8. doi: 10.1007 / s10637-012-9869-8

- [113] Sandhu SK, Papadopoulos K, Fong PC, Patnaik A, Messiou C, D Olmos, Wang G, Tromp BJ, Puchalski TA, Balkwill F, et al. Une première chez l'humain, d'abord en classe, étude de phase I de carlumab (CNTO 888), un anticorps monoclonal humain contre CC-chimiokine ligand 2 chez les patients atteints de tumeurs solides. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71 : 1041-1050 . doi:. 10.1007 / s00280-013-2099-8
- [114] Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, Livingston Mo, Undevia SD, Chmielowski B, Agulnik M, Schuetze SM, Reed DR, Okuno SH, et al. Cixutumumab et temsirolimus chez les patients avec os et sarcome des tissus mous. Multicentrique, en ouvert, la phase 2 des essais . *Lancet Oncol* 2013; 14 : 371-82. doi:. 10.1016 / S1470-2045 (13) 70049-4
- [115] Naing A, Lorusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, Phan AT, Habra MA, Kurzrock R. récepteur du facteur de croissance de l'insuline (IGF-1R) cixutumumab d'anticorps associé à la mTOR inhibiteur temsirolimus chez les patients atteints de métastases corticosurrénales. *Br J Cancer.* 2013; 108: 826-30. doi:. 10.1038 / bjc.2013.46
- [116] Ocean AJ, Pennington KL, Guarino MJ, Sheikh A, Bekaii-Saab T, Serafini AN, Lee D, Sung MW, Gulec SA, Goldsmith SJ, et al. Radio-immunothérapie fractionnée avec (90) Y-clivatuzumab tetraxetan et gemcitabine à faible dose est actif dans le cancer du pancréas avancé: Un essai de phase 1. *Cancer.* 2012;118 :5497-506. doi:.10.1002 / cncr.27592
- [117] Fuchs CS, Fakih M, L Schwartzberg, Cohn AL, Yee L, L Dreisbach, Kozloff MF, Hei YJ, Galimi F, Pan Y, et al. TRAIL agoniste des récepteurs conatumumab avec FOLFOX6 modifié plus bevacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique: Un essai randomisé de phase 1b / 2 procès.cancer. 2013; 119 : 4290-8. doi:. 10.1002 / cncr.28353

- [118] Paz-Ares L, Bálint B, de Boer RH, van Meerbeeck JP, Wierzbicki R, De Souza P, Galimi F, Haddad V, Sabin T, Hei YJ, et al. Une étude de phase 2 randomisée de paclitaxel et de carboplatine avec ou sans conatumumab pour le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules. *J Thorac Oncol.* 2013; 8 : 329-37.
- [119] Kindler HL, Richards DA, Garbo LE, Garon EB, Stephenson JJ, Jr., Rocha Lima-CM, Safran H, D Chan, Kocs DM, Galimi F, et al. A, étude de phase 2 randomisée et contrôlée par placebo de ganitumab (AMG 479) ou conatumumab (AMG 655) en combinaison avec la gemcitabine chez les patients avec cancer du pancréas métastatique. *Ann Oncol.* 2012; 23 : 2834-42. doi: 10.1093 / annonc / mds142
- [120] Rocha Lima CM, Bayraktar S, Flores AM, MacIntyre J, Montero A, Baranda JC, Wallmark J, Portera C, Raja R, Stern H, et al. Étude de phase Ib de drozitumab combinée avec la première ligne mFOLFOX6 plus bevacizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. *Cancer Invest.* 2012; 30 : 727-31. doi: 10,3109 / 07357907.2012.732163
- [121] Armstrong DK, blanc AJ, Weil SC, Phillips M, Coleman RL. Farletuzumab (un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur alpha du folate) dans le cancer de l'ovaire sensible au platine en rechute. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 : 452-8. doi: 10.1016 / j.ygyno.2013.03.002
- [122] Zhu AX, or PJ, El-Khoueiry AB, Abrams TA, Morikawa H, Ohishi N, Ohtomo T, Philip PA. First-in-man j'étudie phase du CG33, un anticorps humanisé recombinant roman contre glypicane-3, chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 : 920-8. doi: 10,1158 / 1078-0432.CCR-12-2616

- [123] Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, de Boer RH, Jacot W, McGreivy J, Suzuki S, M Zhu, McCaffery I, et al. Ganitumab soit avec l'exémestane ou fulvestrant pour les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs: une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de phase 2. *Lancet Oncol.* 2013; 14 : 228-35. doi: 10.1016 / S1470-2045 (13) 70026-3
- [124] Kindler HL, Richards DA, Garbo LE, Garon EB, Stephenson JJ, Jr., Rocha Lima-CM, Safran H, D Chan, Kocs DM, Galimi F, et al. A, étude de phase 2 randomisée et contrôlée par placebo de ganitumab (AMG 479) ou conatumumab (AMG 655) en combinaison avec la gemcitabine chez les patients avec cancer du pancréas métastatique. *Ann Oncol.* 2012; 23 : 2834-42. doi: 10.1093 / annonc / mds142
- [125] Fayad L, Offner F, Smith MR, Verhoef G, Johnson P, Kaufman JL, Rohatiner A, Advani A, J Foran, Hess G, et al. Innocuité et l'activité clinique d'une thérapie de combinaison comprenant deux agents de ciblage à base d'anticorps pour le traitement du lymphome non hodgkinien: résultats d'une étude de phase I / II évaluant le ozogamicine immunoconjugué inotuzumab avec le rituximab. *J Clin Oncol.* 2013; 31 : 573- 83. doi: 10,1200 / JCO.2012.42.7211
- [126] Heidenreich A, Rawal SK, Szkarlat K, N Bogdanova, Dirix L, Stenzl A, Welslau M, Wang G, F Dawkins, de CJ Boer, et al. A, randomisée en double aveugle, multicentrique, étude de phase 2 d'un anticorps monoclonal humain aux intégrines humaines αv (intetumumab) en combinaison avec le docétaxel et la prednisone pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. *Ann Oncol.* 2013 , 24 : 329-36. doi: 10.1093 / annonc / mds505

- [127] Infante JR, Bendell JC, LW Goff, SF Jones, Chan E, T Sudo, Burris HA, Berlin JD. Sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'anticorps monoclonal anti-A33 entièrement humain, KRN330, chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé. *Eur J Cancer*. 2013; 49 : 1169-1175. doi:. 10.1016 / j.ejca.2012.11.033
- [128] Spitaleri G, R Berardi, Pierantoni C, De Pas T, Noberasco C, C Libbra, González Iglesias R, L Giovannoni, Tasciotti A, Neri D, et al. Étude de phase I / II de la protéine monoclonale fusion anticorps-cytokine humaine ciblage tumoral L19-TNF chez les patients atteints de tumeurs solides avancées. *J Clin Oncol Cancer Res*. 2013; 139 : 447-55. doi:. 10.1007 / s00432-012-1327-7
- [129] MS marchands, Geller JI, Baird K, Chou AJ, Galli S, Charles A, Amaoko M, Rhee EH, le prix A, Wexler LH, et al. essai de phase I et une étude de pharmacocinétique de lexatumumab chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides. *J Clin Oncol*. 2012; 30 : 4141-7. doi:. 10,1200 / JCO.2012.44.1055
- [130] Sekeres MA, JE Lancet, Bois BL, Grove LE, Sandalic L, Sievers EL, Jurcic JG. Étude randomisée de phase IIb de la cytarabine à faible dose et lintuzumab contre une faible dose de cytarabine et le placebo chez les personnes âgées non traité leucémie myéloïde aiguë. *Haematologica*. 2013; 98 : 119-28. doi:. 10,3324 / haematol.2012.066613
- [131] Waldmann TA, Conlon KC, Stewart DM, Digne TA, Janik JE, Fleisher TA, Albert PS, Figg WD, Spencer SD, Raffeld M, et al. Essai de phase 1 de l'IL-15 présentation trans blocus utilisant humanisé Mik β 1 mAb chez les patients avec des cellules T grand leucémie lymphoïde granulaire. *sang*. 2013; 121 : 476-84. doi:. 10,1182 / sang-2012-08-450585

- [132] Kim SH, Shim HS, Cho J, Jeong JH, Kim SM, Hong YK, Sung JH, Ha SJ, Kim RH, Chang H, et al. Un essai de phase I de gefitinib et nimotuzumab chez les patients avec cancer non à petites cellules du poumon (CPNPC) avancé du cancer du poumon. 2013; 79 : 270-5. doi: 10.1016 / j.lungcan.2012.11.017
- [133] Ogura M, Tobinai K, K Hatake, Uchida T, Suzuki T, Kobayashi Y, M Mori, Terui Y, Yokoyama M, étude Hotta T. Phase I de obinutuzumab (GA101) chez des patients japonais avec des cellules B en rechute ou réfractaire lymphome non hodgkinien. Cancer Sci. 2013; 104 : 105-10. doi: 10.1111 / cas.12040
- [134] CJ Ryan, Rosenthal M, S Ng, Alumkal J, J Picus, Gravis G, Fizazi K, Forget F, Machiels JP, Srinivas S, et al. Inhibition ciblée MET en cancer de la prostate résistant à la castration: une étude de phase II et biomarqueurs analyse aléatoire avec rilotumumab ainsi que la mitoxantrone et la prednisone. Clin Cancer Res. 2013; 19 : 215-24. doi: 10,1158 / 1078-0432.CCR-12-2605
- [135] Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, J Gurtler, Sun W, Schwartz JD, Dalal RP, Joshi A, Hozak RR, Xu Y, et al. Une étude de phase II et de l'étude de biomarqueurs de Ramucirumab, un anticorps monoclonal humain ciblant le VEGF Receptor-2, comme monothérapie de première intention chez les patients atteints du cancer hépatocellulaire avancé. Clin Cancer Res. 2013; 19 : 6614-23. doi: 10,1158 / 1078-0432.CCR-13-1442
- [136] Fuchs CS, Tomasek J, le juge en chef Yong, Dumitru F, R Passalacqua, Goswami C, Safran H, Dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, et al. pour le REGARD de première instance enquêteurs Ramucirumab monothérapie précédemment traités avancée jonction adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagien (Regard):. d'une internationale, randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo, essai de phase 3 Lancet.2013 doi: 10.1016 / S0140-6736 (13) 61719-5. paraître.

- [137] Garon EB, Cao D, Alexandris E, John WJ, Yurasov S, M. Pérol Une étude randomisée, en double aveugle III, la phase de docétaxel et Ramucirumab contre docétaxel et placebo dans le traitement de la phase IV du poumon non à petites cellules cancer après progression de la maladie après une thérapie antérieure à base de platine (REVEL): logique de traitement et l'étude de conception. *cancer du poumon Clin.* 2012; 13 : 505-9. doi: 10.1016 / j.clcc.2012.06.007
- [138] Doi T, Ohtsu A, Nishiyama N, Yoshino T, Tahara M, Shibayama K, Takubo T, Weinreich DM. Étude de phase 1 de trebananib (AMG 386), un ciblage de l'angiogénèse angiopoïétine-1/2 antagoniste, chez des patients japonais atteints de tumeurs solides avancées. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71 : 227-35. doi: 10.1007 / s00280-012-2000-1
- [139] Besse B, Tsao LC, Chao DT, Fang Y, Soria JC, Almokadem S, Belani CP. Phase Ib sécurité et étude de pharmacocinétique de volociximab, un anticorps anti-intégrine $\alpha 5\beta 1$, en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé. *Ann Oncol.* 2013; 24 : 90-6. doi: 10.1093 / annonc / mds281
- [140] Rigby W, Tony HP, Oelke K, Combe B, Laster A, et al. (2012) Sécurité et efficacité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'une réponse inadéquate au méthotrexate: Résultats d'une semaine de quarante-huit randomisés, en double aveugle, essai de phase III contrôlée par placebo et à groupes parallèles . *Arthritis Rheum* 64 : 350 -359
- [141] Huffstutter JE, Taylor J, Schechtman J, Leszczynski P, Brzosko M, et al. (2011) par rapport à l'unité à double injection de cellules B appauvrissant ocrelizumab d'anticorps (humanisé aCD20) dans la polyarthrite rhumatoïde: Résultats de l'essai de phase III FEATURE . *Int J Clin Rheumatol* 6 : 689-696

- [142] Kappos L, Li D, Calabresi PA, P O'Connor, Bar-Or A, et al. (2011) L'ocrelizumab dans les formes rémittentes de sclérose en plaques: Une phase 2, randomisée, contrôlée par placebo, essai multicentrique . *Lancet* 378 : 1779-1787
- [143] A.J. Coles, C.L. Twyman, D.L. Arnold, CARE-MS II Investigators, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial *Lancet*, 380 (9856) (2012), pp. 1829–1839
- [144] Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK, CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. 2008. *New England Journal of Medicine*, 359: 1786-801.
- [145] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. 2008. *The Lancet*. 371: 987-97.
- [146] Halloran, Philip F. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. 2004. *The New England Journal of Medicine*, 351: 2715-29.
- [147] Vo Ashley A, Marina Lukovsky, Mieko Toyoda, Jennifer Wang, Nancy L. Reinsmoen, Chih-Hung Lai, Alice Peng, Rafael Villicana, and Stanley C. Jordan. Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation. 2008. *The New England Journal of Medicine*. 359: 242-51.
- [148] Barnett, A.N.; Hadjianastassiou, V.G.; Mamode, N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl. Int.* 2013, 26, 563–575.
- [149] Shapiro R, Basu A, Tan HP, Morgan C, V Sharma, Blisard D, et al. Rénale après la transplantation-la non rénale impact de l'alemtuzumab induction. *transplantation*. 2009; 88 (6) : 799-802.

- [150] De Serres SA, Mfarrej BG, CN Magee, Benitez F, Ashoor I, Sayegh MH, et al. Profil immunitaire des patients transplantés rénaux pédiatriques après l'induction de l'alemtuzumab. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (1): 174-82
- [151] Cai, J.; Terasaki, P.I. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010, 90, 1511–1515.
- [152] Ren, Q.; Paramesh, A.; Yau, C.L.; Killackey, M.; Slakey, D.; Florman, S.; Buell, J.; Alper, B.; Simon, E.; Hamm, L.L. Long-term outcome of highly sensitized African American patients transplanted with deceased donor kidneys. *Transpl. Int.* 2011, 24, 259–265.
- [153] Rother, R.P.; Rollins, S.A.; Mojcik, C.F.; Brodsky, R.A.; Bell, L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat. Biotechnol.* 2007, 25, 1256–1264.
- [154] Hillmen, P.; Young, N.S.; Schubert, J.; Brodsky, R.A.; Socié, G.; Muus, P.; Röth, A.; Szer, J.; Elebute, M.O.; Nakamura, R.; *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1233–1243.
- [155] McKeage, K. Eculizumab: A review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs* 2011, 71, 2327–2345.
- [156] Mache, C.J.; Acham-Roschitz, B.; Fre´meaux-Bacchi, V.; Kirschfink, M.; Zipfel, P.F.; Roedl, S.; Vester, U.; Ring, E. Complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 1312–1316.
- [157] McCaughan, J.A.; O'Rourke, D.M.; Courtney, A.E. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: An emerging role for complementary therapies. *Am. J. Transpl.* 2012, 12, 1046–1051.

- [158] Bomback, A.S.; Smith, R.J.; Barile, G.R.; Zhang, Y.; Heher, E.C.; Herlitz, H.L.; Stokes, M.B.; Markowitz, G.S.; D'Agati, V.D.; Canetta, P.A.; *et al.* Eculizumab for dense deposit disease and C3 Glomerulonephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012, 7, 748–756.
- [159] Legendre, C.; Sberro-Soussan, R.; Zuber, J.; Loupy, M.R.A.; Timsit, M.; Anglicheau, D. Eculizumab in renal transplantation. *Transpl. Rev.* 2013, 27, 90–92.
- [160] Stegall, M.D.; Diwan, T.; Raghavaiah, S.; Cornell, L.D.; Burns, J.; Dean, P.G.; Cosio, F.G.; Gandhi, M.J.; Kremers, W.; Gloor, J.M. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transpl.* 2011, 11, 2405–2413.
- [161] Stegall, M.D.; Chedid, M.F.; Cornell, L.D. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012, 8, 670–678.
- [162] www.mdpi.com/journal/toxins
- [163] Carolyn Saylor, Ekaterina Dadachovaa B., Arturo Casadevall C.. Monoclonal antibody-based therapies for microbial diseases. *Vaccine.* 2009. 27S: G38–G46.
- [164] Philippe Thullier, Thibaut Pelat, Dominique Vidal. Anticorps et bioterrorisme. *Médecine/Sciences.* 2009. 25: 1145-1147.
- [165] Arturo Casadevall, Ekaterina Dadachova and Liise-anne Pirofski. Passive antibody therapy for Infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology.* 2004. 2: 695-703.
- [166] Christelle Dreffier, Françoise Ramisse, Jean-Michel Alonso. Immunoprophylaxie des infections respiratoires. *Médecine/Sciences.* 2004. 20: 999-1003.
- [167] Christine Klinguer-Hamour, Veronique Caussanel, Alain Beck. Anticorps thérapeutiques et maladies infectieuses. *Médecine/Sciences.* 2009. 25: 1-5.

- [168] Andy Extance. Biologics target bad bugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. 9(177): 177-178.
- [169] Janice M. Reichert and Matthew C. Dewitz. Anti-infective monoclonal antibodies: perils and promise of development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006. 5: 191-195.
- [170] Herve Watier. De la serotherapie aux anticorps recombinants nus. *Médecine/Sciences*. 2009. 12(25): 999-1009.
- [171] Joshua Cohen and Andrew Wilson. New challenges to medicare beneficiary access to mAbs. *Landes Bioscience*. 2009. 1(1): 56-66.
- [172] Jennifer C. Pai, Jamie N. Sutherland, Jennifer A. Maynard. Progress Towards Recombinant Anti-Infective Antibodies. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2009. 4: 1-17.
- [173] Lorraine Kyne. Clostridium difficile - Beyond Antibiotics. *N Engl J Med*. 2010. 362: 264-265.
- [174] Lowy, Deborah C. Molrine, Brett A. Leav, Barbra M. Blair, Roger Baxter, Dale N. Gerding, Geoffrey Nichol, William D. Thomas, Mark Leney, Susan Sloan, Catherine A. Hay, and Donna M. Ambrosino. Treatment with Monoclonal Antibodies against Clostridium difficile Toxins. *The New England Journal of Medecine*. 2010. 362(3): 197-205.
- [175] Zhaochun Chen, Mahtab Moayeri, Huaying Zhao, Devorah Crown, Stephen H. Leppla, and Robert H.Purcell. Potent neutralization of anthrax edema toxin by a humanized monoclonal antibody that competes with calmodulin for edema factor binding. *PNAS*. 2009. 106(32): 13487-13492.

- [176] Migone TS, Subramanian GM, Zhong J, Healey LM, Corey A, Devalaraja M, Lo L, Ullrich S, Zimmerman J, Chen A, Lewis M, Meister G, Gillum K, Sanford D, Mott J, Bolmer SD. Raxibacumab for the Treatment of Inhalational Anthrax. 2009. *New England journal of medicine*, 361:135-44.
- [177] Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, et al. Escherichia coli harboring shiga toxin 2 gene variants: Frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis* 2002;185(1):74–84.
- [178] Sauter KA, Melton-Celsa AR, Larkin K, Troxell ML, O'Brien AD, Magun BE. Mouse model of hemolytic-uremic syndrome caused by endotoxin-free shiga toxin 2 (stx2) and protection from lethal outcome by anti-stx2 antibody. *Infect Immun*.2008;76(10):4469–78.
- [179] Recent Pat Antiinfect Drug Discov. Author manuscript;available in PMC 2010 January 1.
- [180] Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol* 2007;25(12):1421–34.
- [181] Janice M. Reichert. Monoclonal Antibodies as Innovative Therapeutics. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2008. 9(6): 423-430.
- [182] Institut Pasteur. Fiches maladies. 2010. Les hépatites virales. <https://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladiesinfectieuses/hepatites-b-et-c>
- [183] Sanjay Sethi and Timothy F. Murphy. RSV Infection-Not for Kids Only. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(17): 1810-1812.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاغلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

الأجسام المضادة أحادية النسيلة: التطبيقات العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمود حميدين

المزود في: 01 ماي 1989 بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأجسام المضادة أحادية النسيلة – التكنولوجيا الحيوية – العلاجات – الأورام الخبيثة الدموية – الأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عز الدين الإبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

أعضاء

السيد: أحمد بنانة

أستاذ في الإعلاميات الصيدلانية