

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 97

**LES ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISES
DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef EL HAOU
Né le 17 Janvier 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Anticorps monoclonaux – Thérapeutiques ciblée – Hémopathies malignes.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. M. RABHI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

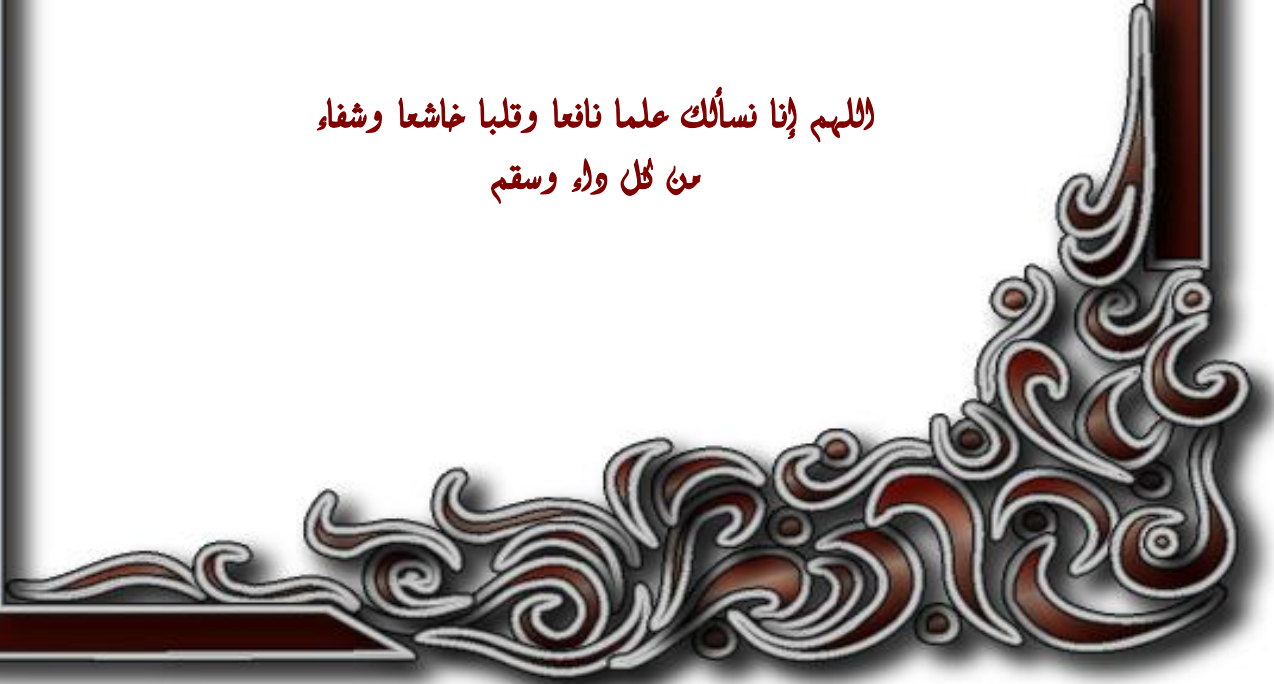
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
صلى
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء
من كل واء وسقم





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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Berek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

- | | |
|---|-------------------------|
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
---------------------------	-------------

206. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
 219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
 220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
 222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
 232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 239. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
 241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 242. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
 243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
 245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
 294. Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
 296. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
 297. Pr. BAMOU Youssef * Biochimie-Chimie
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro-Entérologie
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
 310. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
 315. Pr. IKEN Ali Urologie
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* Traumatologie Orthopédie
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
 320. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
 326. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumophtisiologie
 329. Pr. RHOU Hakima Néphrologie
 330. Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
 331. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
 332. Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale
 333. Pr. ZRARA Ibtisam* Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

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

Dédicaces

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance!

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

A Mes chers frères Saad, Soufiane et Aymane

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A tous mes proches ;

Je le dédie particulièrement à la mémoire de ma grand-mère RKIA, Mon oncle Simbarak, Imad, et Mohamed, Mahmoud ainsi que mes tantes Chafia, Mahjoubba, Meryem et jmiaa. et toutes la famille El. haoui et Bensajjay.

Je le dédie aussi à tous mes, cousins et cousines, particulièrement Imad Esselmi, Hassna, Yassine Elquaadi, mjido, Abdellah Erradi, Karim Aityouss, Abderazak et à toute la famille Aityouss.

***Et mes amis,** Nabil Ainouche, Halaouit Abelmounim, Hamza Jabir, Abdelillah Elbakouri, Abdesselam Hassouni, Karim Kadri, Hamza Elfenne, Mounir Ettoumi, Abdelmalek BRICHI....*

***A ma chère L. Essaket** Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Ainsi que les souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.*



*A tous ceux qui ont contribué de près ou
de loin à la réalisation de ce travail.*



Remerciements

A Notre Maître et président de thèse
Monsieur Le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie

C'est tout à notre honneur que vous soyez à la fois notre Président du jury, et notre rapporteur de cette thèse.

Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle, ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.

Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa profession.

A travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir exprimer nos respects les plus profonds, ainsi que notre vive reconnaissance.

A Notre Maître et rapporteur de thèse Monsieur

le Professeur Azlarab MASRAR

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

Nous vous remercions de nous faire avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.

Acceptez, cher maître, l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous avons toujours apprécié au cours de nos études.

Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace, l'expression de nos respects les plus dévoués.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Moncef RABHI

Professeur agrégé de Médecine interne.

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos compétences et vos qualités morales.

Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus considérables.

A Notre Maître et juge de thèse Madame

Le Professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur agrégé D'Hématologie Biologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordiez en acceptant de juger notre thèse.

Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.



Sommaire



INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : LES ANTICORPS MONOCLONAUX : CONCEPTS	
FONDAMENTAUX	3
I. HISTORIQUE DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	4
II. MODE D'OBTENTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	6
A- Structure des anticorps	6
B- Anticorps murins	7
C- Anticorps chimérique et humanisés	10
D- Anticorps monoclonaux entièrement humains :.....	12
1-Technique d'hybridome	12
2-Technique de phage-display	12
3-Souris transgénique	14
4. Futures directions	16
III. PHARMACOLOGIE DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	17
A- Mécanismes d'action des anticorps	17
1- Blocage	18
2- Ciblage	19
a- La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC	19
b- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC	19
3- signalisation.....	21
B- Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux	22
1. Administration	22
2. Distribution	22
3. Elimination.....	24
4. Paramètres pharmacocinétiques.....	25
5. Pharmacodynamie	25

6. Variabilité cinétique	26
C-Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie	27
1. Les effets secondaires immédiats à court terme.....	27
2. Les effets secondaires à moyen et long terme	29
IV. NOUVELLES APPROCHES D'UTILISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	32
A- Anticorps armés	32
1- anticorps conjugués à une à une toxine (immunotoxines)	33
2- Anticorps conjugués à des radio-isotopes : Radio-immunothérapie.	33
3- Anticorps conjugués à des enzymes	34
B- Anticorps bi-spécifique	35
C- Anticorps intracellulaires « intrabodies »	36
D- fragment recombinants.....	36
PARTIE 2 : CIBLES POTENTIELLES ET PRINCIPAUX ANTICORPS UTILISES DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES.....	37
I. CIBLES POTENTIELLES DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES	38
A- CD20.....	38
B- CD22.....	39
C- CD23.....	39
D- CD40.....	39
E- CD80.....	40
F- CD52.....	40
G- CD33.....	41
II- DIFFERENTS ANTICORPS COMMERCIALISES, MODE D'ACTION ET TOXICITE.....	42
A- Rituximab ou mabthera®	42

B- Alemtuzumab ou MabCampath®	44
C- Ibritumomab ou tiuxétan Zevalin®	45
D- Gemtuzumab ozogamicine ou Mylotarg®	46
III- INTERET DES ANTICOPRS MONOCLONAUX DANS LES	
HEMOPATHIES MALIGNES	50
A- Lymphomes B diffus à grandes cellules	50
1. Anti-CD20 non conjugué (rituximab ou Mabthera®) seul	51
2. Immunochimiothérapie avec anticorps anti-CD20	52
3. Anticorps anti-CD20 couplés à un radio-isotope	54
B- Lymphomes folliculaires.....	54
1- Anti-CD20 non conjugué	56
2- Immunochimiothérapie	57
3- Anticorps monoclonaux radioactifs.....	60
C- Lymphomes T	61
1. Anti-CD52 ou MabCampath®	63
2. Anti-CD30.....	63
D- LYMPHOMES DE HODGKIN	64
E- Leucémie lymphoïde chronique.....	66
1. Alemtuzumab ou MabCampath®	66
2. Rituximab (Mabthera®)	68
F-Leucémies aiguës myéloïdes.....	69
CONCLUSION.....	72
ANNEXES	
RESUME	
REFERENCES	

ABREVIATIONS

ADCC	: cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps
ADN	: acide désoxyribonucléique
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARN	: acide ribonucléique
CD	: cluster de différenciation
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CDC	: cytotoxicité dépendante du complément
CDR	: région déterminante de complémentarité, complementary determining region
CHOP	: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone
CVP	: cyclophosphamide, vincristine, prednisolone
EGFR	: récepteur du facteur de croissance épidermique, epidermal growth factor receptor
Fab	: fragment du site de liaison de l'antigène, fragment antigen-binding
Fc	: fragment cristallisable
FcR	: récepteur du fragment cristallisable
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: hybridation in situ en fluorescence
HACA	: anticorps humain anti-anticorps chimérique, human anti-chimeric antibody
HAMA	: anticorps humain anti-anticorps murin, human anti-mouse antibody
HAT	: hypoxanthine aminoptérine thymidine
HER	: récepteur épidermique humain, epidermal growth factor receptor
HGPRT	: hypoxanthine guanosine phosphoribosyl transférase
HR	: hazard ratio
IC	: intervalle de confiance
IFL	: irinotecan, 5-fluorouracile, acide folinique

IFN	: interféron
Ig	: immunoglobuline
IHC	: immunohistochimie
LAL	: leucémie aigue lymphoïde
LAM	: leucémie aigue myéloïde
LH	: lymphome hodgkinien
LNH	: lymphome non hodgkinien
LLC-B	: leucémie lymphoïde chronique B
OR	: réponse globale
PCR	: polymérisation en chaîne
PEG	: polyéthylène glycol
RC	: réponse complète
RIA	: radioimmunologie, radio immunoassays
RP	: réponse partielle
RR	: risque relatif
SCRW	: Secretion Capture Report Web
SDR	: résidu déterminant de complémentarité, specificity determining residue
TGFα	: facteur de croissance transformant alpha, transforming growth factor-alpha
VEGF	: facteur de croissance endothéliale vasculaire, vascular endothelial growth factor.



Liste des figures



- **Figure 1:** Structure d'un d'anticorps
- Figure 2:** Production d'anticorps monoclonaux selon la technique des hybridomes
- **Figure 3:** Technique de sélection du phage display
- **Figure 4:** Structure d'un anticorps monoclonal murin, chimérique et humanisé et humain
- **figure 5:** Structure de base d'un anticorps
- **Figure 6:** Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux dans l'immunothérapie anti-tumorale : la CDC
- **Figure 7:** Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux dans l'immunothérapie anti-tumorale: mécanismes indirects: ADCC
- **Figure 8:** Mécanisme de cytotoxicité induit par les anticorps anti-CD20
- **Figure 9:** Anticorps monoclonaux conjugués.
- **Figure10 :** Anticorps monoclonal bi-spécifique
- **Figure 11:** Lymphome diffus à grande cellules B ganglionnaire
- **Figure 12:** Lymphome folliculaire ganglionnaire
- **Figure 13:** Lymphome de hodgkin classique sclérosant nodulaire ganglionnaire
- Figure 14 :** Lymphome de hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire ganglionnaire



Liste des tableaux



- **Tableau I:** Principales cibles et anticorps monoclonaux commercialisés pour le traitement des hémopathies malignes.
- **Tableau II:** Anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés dans les hémopathies malignes
- **Tableau III:** Anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en oncologie
- **Tableau IV:** Principales entités des lymphomes à Grandes cellules B
- **Tableau V:** Résultats de l'étude randomisée comparant le traitement par chimiothérapie de type CHOP seule ou associée au Rituximab
- **Tableau VI:** Principales entités des lymphomes à petites cellules B
- **Tableau VII:** Rituximab en monothérapie dans les lymphomes folliculaires : comparaison des taux de réponse objective selon la situation clinique des patients
- **Tableau VIII:** Résultats comparés de la radio-immunothérapie et de l'immunothérapie dans les lymphomes B folliculaires en rechute, réfractaires ou transformés
- **Tableau IX:** Principales entités des lymphomes à cellules NK/T
- **Tableau X:** Protocole FCR dans la leucémie lymphoïde chronique
- **Tableau XI :** Evaluation du prix moyen des traitements par anticorps monoclonaux (prix hospitaliers)
- **Tableau XII :** Anticorps monoclonaux commercialisés au Maroc (liste non exhaustive)



Introduction



Pour traiter les cancers, les oncologues ont disposé jusqu'alors de trois moyens, la chirurgie veillant de plusieurs siècles, la radiothérapie qui ne date que du début du siècle dernier et la chimiothérapie qui n'a qu'une cinquantaine d'années. Si le développement de nouveaux médicaments cytotoxiques et de nouvelles techniques de radiothérapie et de chirurgie a prolongé la survie et amélioré la qualité de vie des patients, les oncologues sont confrontés journalièrement aux effets indésirables de ces traitements et font malheureusement l'expérience de fréquents échecs thérapeutiques.

De ce fait des modalités thérapeutiques innovantes doivent être proposées. Dans ce contexte, l'un des développements les plus intéressants dans le domaine des thérapies anticancéreuses est celui des anticorps monoclonaux dont l'efficacité clinique est maintenant prouvée, conduisant à une large utilisation clinique notamment dans les hémopathies malignes qui sont chimiosensibles mais pas toujours curables, et peu d'améliorations récentes sont venues de nouvelles chimiothérapies, en dehors des hautes doses suivies d'autogreffe.

C'est pourquoi la recherche de thérapeutiques plus ciblées, telles que des anticorps spécifiques d'un antigène « tumoral » est très active, d'où le but de notre travail bibliographique qui consiste à passer en revue les principaux anticorps monoclonaux utilisés en hémopathies malignes, après avoir fait un rappel sur la structure, la production et les mécanismes d'actions de ces agents vis-à-vis de leurs cibles potentielles.



Partie 1 :
Les anticorps monoclonaux :
concepts fondamentaux



I. HISTORIQUE DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocyte B. Ils sont conçus pour être mono spécifique c'est-à-dire ils reconnaissent un type unique de site antigénique, ils sont homogène contrairement au anticorps polyclonaux.

En 1906, Paul Ehrlich, médecin allemand, a été le premier à rêver d'un « boulet magique » ou d'un missile guidé capable de tuer des cellules cancéreuses [1]. L'observation dans les années 1950 d'une régression tumorale après l'administration de sérums poolés avait encouragé les scientifiques à explorer des méthodes destinées à stimuler le système immunitaire comme outil thérapeutique pour lutter contre les cancers [2]. Le but était de développer des anticorps spécifiques dirigés contre une cible unique et capable d'inhiber la progression tumorale, tout en épargnant les tissus sains. Cependant, l'utilisation de sérums poolés ne fournissait pas une source reproductible d'anticorps compatible avec le développement d'essais cliniques. Avec la mise au point en 1975 de la technique des hybridomes par Georges Kohler et César Milstein, il est devenu possible de produire in vitro des anticorps murins de spécificité unique en quantité quasi illimitée [3].

Le premier essai clinique d'un anticorps monoclonal pour le traitement d'un lymphome a été décrit en 1980 [4]. Malheureusement, les essais cliniques effectués au cours de ces années n'ont pas démontré que les anticorps monoclonaux pouvaient être les « boulets magiques » tant espérés pour traiter les cancers. En dehors de leur efficacité clinique limitée, ils présentaient des effets indésirables suffisamment sérieux pour limiter leur utilisation, tels que la

formation d'anticorps humain anti-immunoglobuline murine ou HAMA (human anti-mouse antibodies), ou encore des obstacles limitant leur efficacité, tel qu'un faible accès de l'anticorps à la tumeur. De plus, les anticorps murins ont une demi-vie courte dans le sérum, ainsi qu'une capacité limitée pour recruter des effecteurs cellulaires ou les protéines impliquées dans la réponse immune et réaliser une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps ou une cytotoxicité dépendante du complément. Le premier anticorps monoclonal approuvé pour une utilisation thérapeutique est OKT-3, approuvé en 1986 (muromomab, Orthoclone®), utilisé en transplantation rénale humaine. Par la suite, le développement d'autres anticorps fut relativement décevant.

Pourtant, l'observation de quelques réponses cliniques, en particulier chez les patients avec un lymphome T ou un lymphome B, avait stimulé la recherche de solutions pour améliorer l'efficacité des anticorps monoclonaux [5,6]. Notamment, d'importants travaux d'ingénierie des anticorps ont été effectués pour pallier le problème de la formation d'anticorps humains anti-anticorps murins induits par la présence d'anticorps murins, donc étrangers. Le développement de l'ingénierie génétique des anticorps a permis de transformer progressivement les anticorps murins en anticorps humains. Ces efforts allaient conduire à améliorer l'efficacité thérapeutique des anticorps dès 1995. A partir de 1998, les résultats cliniques étaient devenus suffisamment convaincants pour que de nombreux anticorps fassent l'objet d'essais cliniques pour le traitement de diverses maladies, notamment pour le traitement des hémopathies malignes.

II. MODE D'OBTENTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX

A- Structure des anticorps :

Les anticorps monoclonaux sont des glycoprotéines formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques les chaînes légères (L) κ ou λ et les chaînes lourdes (H) μ , δ , γ 1-4, α 1, α 2, et ϵ . Chez l'homme, on observe cinq classes d'immunoglobulines, A, D, E, G et M. La structure de l'immunoglobuline de classe G (IgG), d'un poids moléculaire de 150 kDa, est la plus communément décrite et sert de référence structurale (figure 1). L'IgG est typiquement constituée de deux chaînes lourdes identiques (H) d'environ 50 kDa et de deux chaînes légères identiques (L = κ ou λ) d'environ 25 kDa. Chacune des chaînes est organisée en domaines d'une centaine d'acides aminés, deux pour les chaînes légères (VL et CL) et quatre pour les chaînes lourdes (VH, CH1, CH2, et CH3).

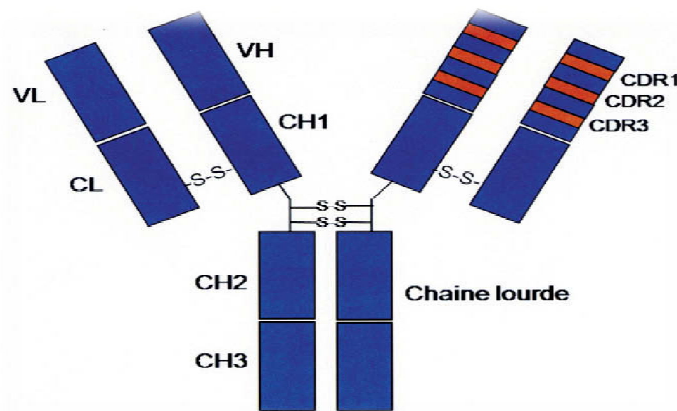


Figure1 : Structure d'un d'anticorps : Régions variable V, constantes C des chaînes lourdes H ou légères L. S-S : ponts disulfures.
CDR : région de complémentarité à l'antigène [7].

B- ANTICORPS MURINS

La production des anticorps monoclonaux a été obtenue pour la première fois par Milstein et Köhler dans les années 1975. Elle résulte de la fusion de lymphocytes B de souris immunisées et de cellules myélomateuses murines conduisant à la génération d'hybrides cellulaires produisant un anticorps monoclonal spécifique de l'immunogène (en l'occurrence globules rouges de mouton) [8]. Le caractère génial de cette invention tient au fait que les cellules hybrides héritent des propriétés des deux partenaires de la fusion à savoir l'immunoglobuline spécifique de l'immunogène et l'immortalité du clone myélomateux. Ces hybridomes peuvent être gardés indéfiniment bien que se posent parfois quelques problèmes de stabilité qui font que certains clones ne produisent plus d'anticorps ou cessent de pousser. Néanmoins, il est toujours possible de recourir à des techniques de biologie moléculaire à partir des ADN complémentaires (ADNc) codant les régions variables des chaînes lourdes et légères de l'hybridome, afin de produire les anticorps monoclonaux par génie génétique [9].

Le principe général de la production d'hybridome repose sur la fusion de lymphocytes B, sécrétant des anticorps mais ne se multipliant pas *in vitro*, avec des cellules de myélome lymphoïde, ayant la capacité de se multiplier rapidement et indéfiniment *in vitro* dans un milieu de culture (figure n°2).

Cette technique comporte cinq étapes :

- L'obtention de lymphocytes sensibilisés ;
- La fusion des lymphocytes B sensibilisés avec des cellules de myélome lymphoïde ;
- La sélection des cellules hybrides ;

- Le clonage des hybridomes sécréteurs ;
- Le screening des cellules productrices d'anticorps.

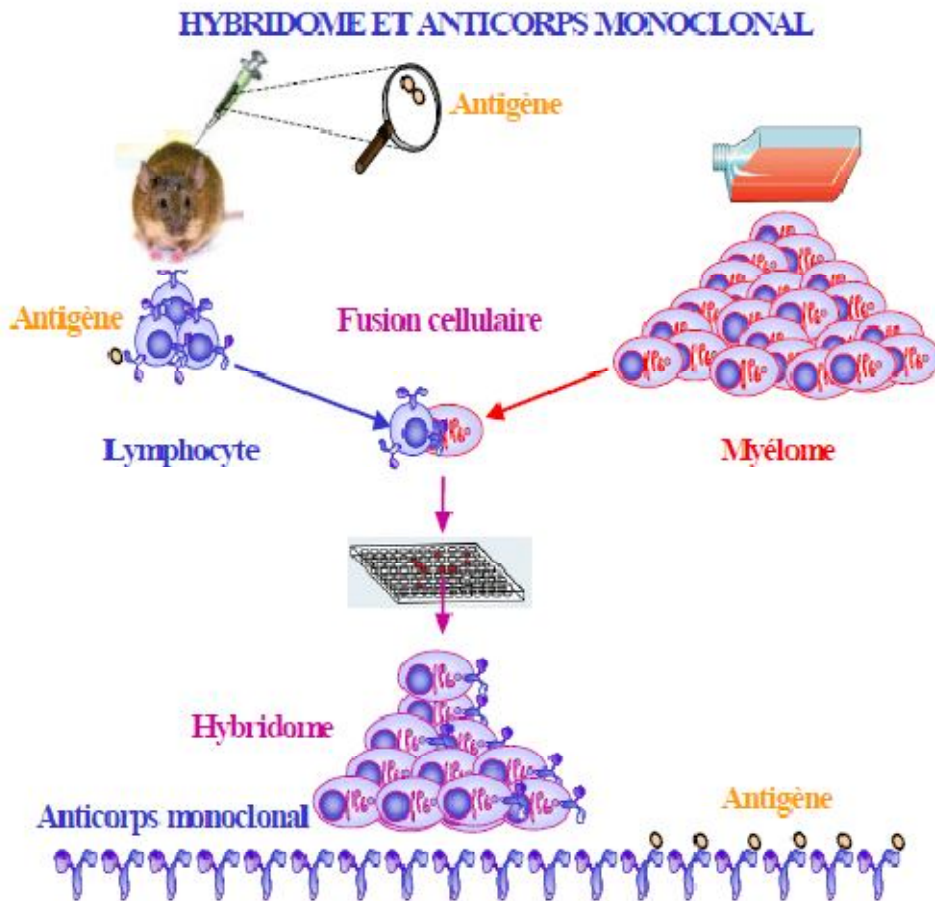


Figure n°2 : Production d'anticorps monoclonaux selon la technique des hybridomes de G. Köhler et C. Milstein [8].

Dans ce cas, des lymphocytes B (le plus souvent issus de splénocytes) d'un animal immunisé sont fusionnés in vitro avec un agent de fusion membranaire à des cellules de myélome murin [9]. L'agent de fusion membranaire le plus

utilisé est le polyéthylène glycol. Les cellules de myélome utilisées sont déficientes en activité enzymatique de type hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT-). Cette enzyme participe à l'étape alterne de la néo-synthèse des nucléotides. En cas de défaillance, les cellules myélomateuses utilisent une voie de néo-synthèse blocable par certaines drogues dont la plus communément utilisée est l'aminoptérine. Ainsi la voie empruntée dans un milieu contenant l'aminoptérine pourra sélectionner les cellules myélomateuses qui auront effectivement acquis par fusion (complémentation) la voie HPRT et qui sont donc capables d'activer la voie alterne de production des nucléotides [9].

Dans ces derniers, les techniques d'immunisation des animaux se font par l'utilisation d'un adjuvant tel que l'adjuvant dit de Freund qui permet une meilleure stimulation immunitaire. Dans le laboratoire, nous avons pendant plusieurs années développé une technique de production d'anticorps basée sur la xénogreffe de tumeurs humaines à des souris athymiques (nude) [10]. Le principe consiste à injecter des cellules tumorales à l'animal par voie sous-cutanée et après prise de greffe, à reconstituer cette immunité avec des lymphocytes d'un animal du même fond génétique en général type BALBc normal. Les techniques de fusion qui s'ensuivent sont identiques. Les anticorps sont récupérés (criblés, testés), les clones mis dans des puits et les surnageants sont criblés à la recherche d'anticorps dirigés contre la protéine ou l'immunogène qui a servi à l'immunisation de l'animal. En cas de xénogreffe, on peut effectuer un criblage par la technique de cell-binding ELISA ou tout simplement par immunocyto-histochimie sur cellules ou coupes de tumeurs. Des coupes d'une amygdale humaine normale peuvent être utilisées en parallèle pour

déterminer la spécificité des anticorps testés [11, 12]. Une fois les hybridomes obtenus (après fusion cellulaire), un clonage est effectué par dilution limite. Le criblage des clones est basé sur des techniques d'ELISA ou une fois que des clones spécifiques de l'antigène d'intérêt ont été sélectionnés, leur stockage est organisé. Celui-ci est basé sur cryopréservation dans un cocktail contenant 10 % de diméthyl sulfoxyde sous forme d'aliquote contenant entre 1 et 10 millions de cellules stockées dans l'azote liquide.

N.B : La production d'anticorps en grande quantité est obtenue grâce à une mise en culture des hybridomes dans des incubateurs (cytocalteurs). Le prélèvement de surnageant permet, après purification, d'obtenir l'anticorps d'intérêt en quantité titrable. Des techniques historiques, aujourd'hui interdites, consistaient à transplanter l'hybridome dans le péritoine d'une souris de manière à obtenir une ascite. Les prélèvements d'ascite contenaient une très forte concentration d'anticorps sécrétés par les cellules hybrides. Les anticorps de première génération, c'est-à-dire les anticorps murins, apparaissent ainsi comme des outils remarquables pour la recherche, mais décevants pour l'immunothérapie. D'importants travaux d'ingénierie des anticorps ont été réalisés afin de pallier à ces différents inconvénients.

C- Anticorps chimérique et humanisés

L'élucidation de la structure en domaine des anticorps et l'évolution des technologies de biologie moléculaire ont permis de générer des anticorps chimériques humain-souris. Ces anticorps ne comptent que la partie variable d'origine murine, la partie constante Fc quant à elle est d'origine humaine.

La construction d'anticorps chimériques consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une immunoglobuline humaine [13].

La démarche méthodologique est la suivante : après extraction de l'ADN complémentaire à partir d'hybridomes murins produisant l'anticorps d'intérêt, les parties variables des immunoglobulines sont amplifiées par PCR (Polymérase Chaine Reaction) avec des amorces spécifiques des régions constantes d'origine humaine .Ces gènes sont insérés par la suite dans un vecteur d'expression (plasmide) qui par transfection dans des cellules myélomateuses murines permet l'expression des gènes et ainsi la production d'anticorps chimériques.

Ces chimères peuvent interagir avec les cellules humaines et conservent une spécificité et une affinité équivalentes à celle de l'anticorps murin parental. Cependant, ces anticorps comportent une réponse non négligeable de protéines murines ce qui peut induire une réponse immune humaine anti-souris.

C'est pour cela que les anticorps humanisés ont été produits. Ils contiennent seulement la petite partie variable murine composée des régions hypervariables ou CDR qui sont en contact étroit avec l'antigène. Ces CDR sont greffés dans la région variable d'une Ig humaine. Ils induisent beaucoup moins de réponses immunes anti-souris que les précédents dont ils sont dérivés (7% par rapport à 20 à 40%). Mais l'affinité de l'anticorps humanisé n'est pas toujours aussi élevée que l'anticorps d'origine. La chimérisation et l'humanisation permettent de varier les isotypes des anticorps donc de manipuler les fonctions potentielles de l'anticorps (par exemple, la fixation du complément).

Un autre avantage: augmentation de la demi-vie de l'anticorps, qui passe de moins de 20 heures avec les anticorps murins à plusieurs jours, s'approchant des 21 jours des IgG humaines endogènes. Ceci permet une meilleure utilisation de ces agents thérapeutiques [14].

D- Anticorps monoclonaux entièrement humains :

Des anticorps entièrement humains et biocompatibles sont cependant de plus en plus recherchés pour l'immunothérapie passive.

Trois grands types de technologies ont été mis au point pour les obtenir :

- Technique d'hybridome,
- Phage display,
- Souris transgénique.

1-Technique d'hybridome (voire Figure 2)

2-Technique de phage-display [15,16]

Les bactériophages ou phages, sont des virus qui doivent infecter une bactérie hôte afin de se multiplier, en reproduisant leur ADN en un grand nombre de copies, puis sont libérés sous forme de particules virales comportant un assemblage de protéines virales entourant cet ADN.

On peut introduire dans le génome des phages des séquences d'ADN codant les anticorps, de telle façon que ceux-ci se retrouvent joints au domaine N-terminal des protéines de surface du phage sous forme de fragments scFv et Fab. Cette technique de présentation de protéines recombinantes à la surface de phage filamenteux est appelée technique du phage display.

Dès le début des années 1990, les travaux de plusieurs équipes notamment celle de Greg Winter du Medical Research Council, ont démontré qu'il est possible de constituer, grâce au phage display, des banques d'anticorps. Cette technique permet de produire des fragments d'anticorps monoclonaux, notamment humains, de reproduire et de simuler *in vitro* le processus de maturation des anticorps, et enfin, associée à certaines techniques de biologie moléculaire telle la réaction de polymérisation en chaîne, elle permet de modifier les anticorps afin d'en optimiser l'affinité.

L'ARN de lymphocytes B est transcrit en ADN complémentaire (ADNc). Les ADNc codant les anticorps sont alors spécifiquement amplifiés par PCR et fusionnés avec la protéine de surface pIII du bactériophage filamenteux M13. Cette protéine pIII est responsable de l'attachement du bactériophage sur le pilus F des bactéries *Escherichia coli* mâles. Les cellules bactériennes sont ensuite infectées par un phage et l'ADN des phages recombinants est encapsidé. Après multiplication, de nouveaux phages sont alors produits en dizaines de millions d'exemplaires et présentent les fragments d'anticorps à leur surface. Les bactériophages exprimant les fragments d'anticorps dirigés contre la molécule cible sont sélectionnés et isolés par des cycles répétés d'adsorption/élution. L'obtention de ligands spécifiques à partir de larges répertoires exprimés à la surface de phages, nécessite plusieurs tours de sélection et d'amplification. Les sélections s'effectuent souvent à l'aide d'une molécule d'intérêt purifiée, et sont typiquement composées d'une étape d'adsorption, fixation des phages sur la cible ; de lavages, afin d'éliminer les phages non spécifiques ; et une étape d'élution au cours de laquelle les phages fixés sont récupérés (figure n°3).

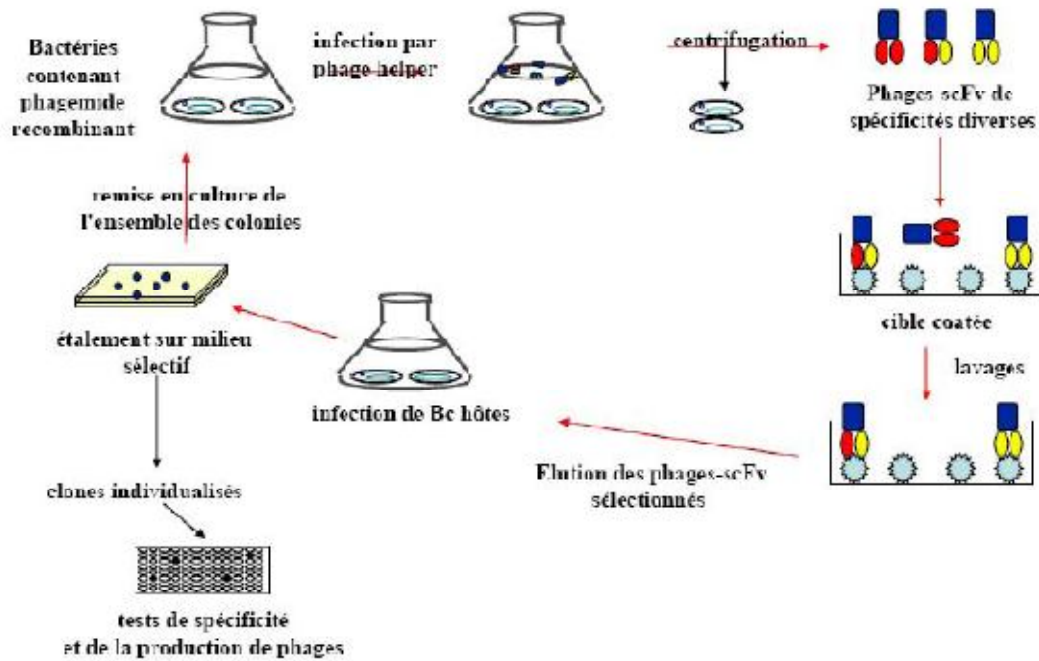


Figure n°3 : Technique de sélection du phage display [16]

Les fragments d'anticorps dirigés contre la molécule cible sont ensuite greffés aux séquences de parties constantes d'une Ig humaine (obtenues par souris transgénique).

La construction de bibliothèques de fragments d'anticorps est donc réalisable à la surface du phage M13. D'autre part, outre des fragments d'anticorps (Fv, Fab, ScFv), le phage peut également présenter à sa surface des anticorps complets [17].

3-Souris transgénique

Une approche récente visant l'obtention d'anticorps monoclonaux humains directement chez la souris a vu le jour grâce au développement des techniques de transgénèse. cette stratégie repose sur le transfert de chromosomes artificiels de levures contenant de grands segments de locus de chaîne

d'immunoglobulines humaines lourdes et légères kappa dans des cellules souches embryonnaires murines et la production de souris transgénique.

Les souris résultantes sont ensuite croisées avec des souris déficientes en immunoglobulines de souris pour créer une souche de souris productrices d'anticorps humains fonctionnels avec une bonne affinité. Un des avantages majeurs de cette approche est que ces souris sont capables de produire des anticorps humains contre des antigènes humains. [18,19]

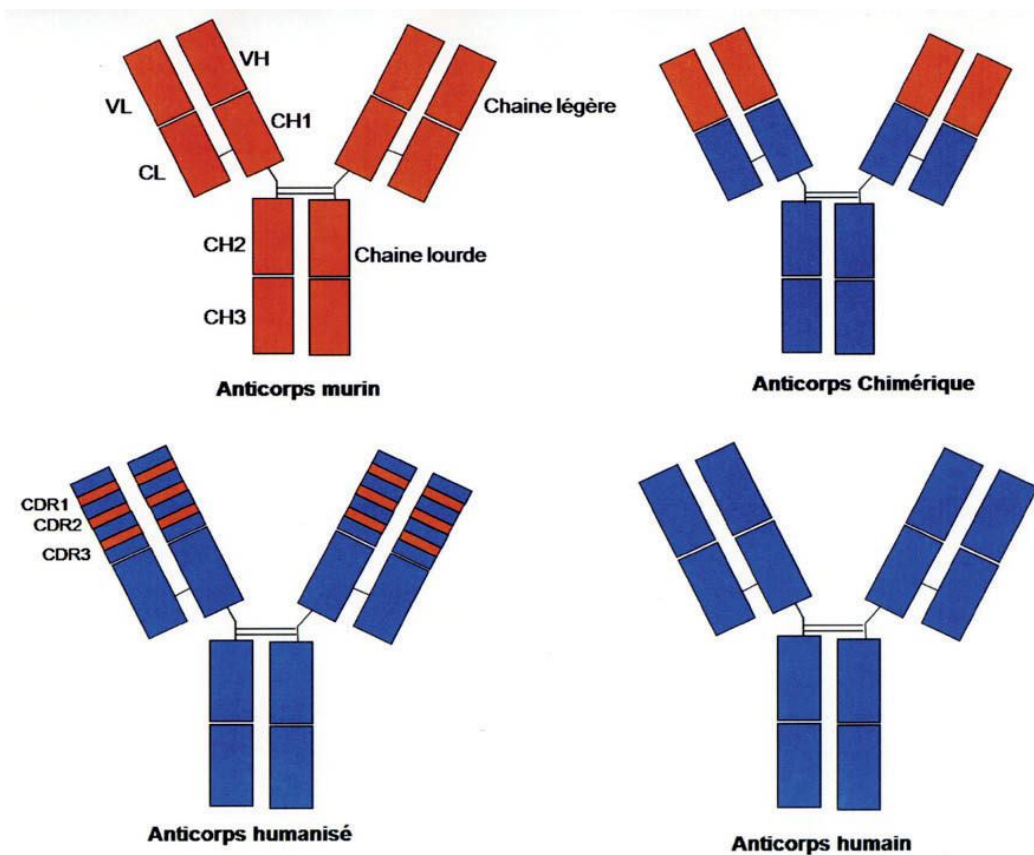


Figure n° 4 : Structure d'un anticorps monoclonal murin, chimérique, humanisé et humain [13].

4. Futures directions :

Plusieurs équipes travaillent à l'amélioration des performances des anticorps monoclonaux. Plusieurs approches sont possibles et l'une d'entre elles consiste à utiliser d'autres modèles animaux qui permettraient d'obtenir facilement des anticorps de grande affinité. Il y a une quinzaine d'années, certaines équipes ont découvert que, contrairement aux autres mammifères, les animaux de la famille des camélidés (lamas, chameaux...) produisent deux types d'anticorps : les molécules traditionnelles composées de quatre chaînes et des anticorps plus petits constitués de seulement deux chaînes [20]. Au sein de ces anticorps à deux chaînes, le fragment qui reconnaît et qui s'attache aux antigènes correspond à domaine unique et les anticorps appelés par certains nano anticorps.

Les anticorps à domaine unique sont plus résistants à la chaleur et aux enzymes digestifs. Par ailleurs, ces anticorps sont faciles à fabriquer. Les anticorps monoclonaux sont produits dans des cultures de cellules de mammifères, tandis que les anticorps à domaine unique peuvent être produits beaucoup plus rapidement et économiquement en utilisant des levures ou des bactéries [21].

Il existe aujourd'hui énormément de banques de clones de ce type d'anticorps. Leur utilisation pour le diagnostic histopathologique reste pour l'instant hypothétique mais leurs propriétés physico-chimiques (résistance, petite taille, traversée possible de la barrière hémato-encéphalique) les rendent intéressants surtout en thérapeutique.

III. PHARMACOLOGIE DES ANTICORPS MONOCLONAUX

A- Mécanismes d'action des anticorps

Pour qu'un anticorps monoclonal soit efficace, il faut que certaines conditions soient réunies :

- Ainsi, l'antigène doit être présent sur la totalité des cellules tumorales avec une densité antigénique élevée.
- Il est aussi nécessaire qu'il joue un rôle important dans la survie et les fonctions des cellules tumorales.
- et qu'il y ait absence de libération de cet anticorps dans le milieu extracellulaire.
- Enfin, il ne faut pas ou que peu de modulation antigénique (disparition de l'expression de l'antigène par la cellule tumorale après exposition à l'anticorps monoclonal spécifique).

Les pathologies malignes, notamment hématologiques, sont pour toutes ces raisons des cibles de choix à l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux.

L'anticorps monoclonal ainsi défini possède trois domaines fonctionnels : deux sites spécifiques de fixation antigénique dits Fab (antigen binding) et un site effecteur appelé fragment Fc (cristallisable) (figure 5).

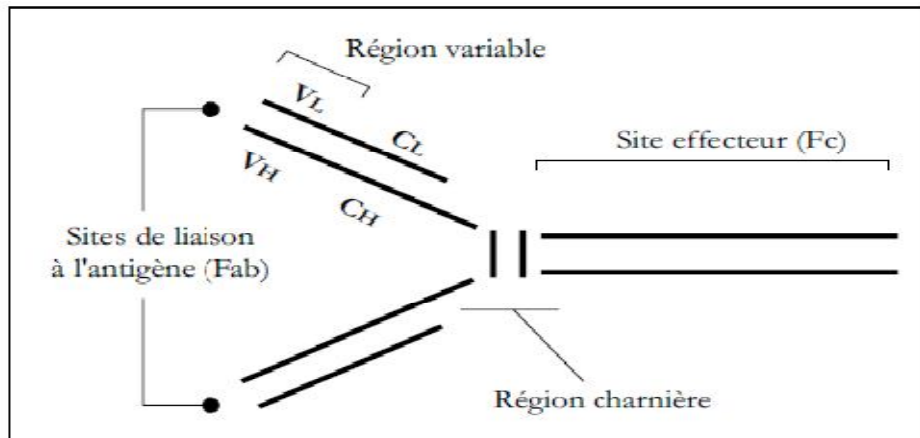


Figure 5 : Structure de base d'un anticorps. [22]

Globalement, les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner selon trois principaux modes d'action :

- en bloquant l'action de molécules ou de récepteurs spécifiques,
- en ciblant des cellules spécifiques
- ou en fonctionnant comme des molécules de signalisation.

1- Blocage [23]:

Les anticorps monoclonaux sont utilisés pour bloquer de façon spécifique, la fonction de facteurs de croissance, cytokines ou autres médiateurs solubles. Ce blocage se fait par liaison directe au facteur lui-même ou à son récepteur. Exemple: les anticorps monoclonaux peuvent empêcher l'interaction et l'activation des cellules immunes par blocage de la liaison ligand récepteur, mécanisme qui permet d'expliquer l'activité thérapeutique de certains anticorps monoclonaux dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. La liaison d'un anticorps peut aussi suffire pour neutraliser certaines toxines et certains virus.

2- Ciblage [22,23]

En oncologie, les anticorps monoclonaux sont utilisés pour cibler les cellules tumorales. Deux mécanismes existent :

a- La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC :

La partie constante Fc des anticorps peut aussi activer les protéines du complément C1q, il en résulte la formation d'un complexe lytique responsable de la lyse cellulaire. La régulation de ce phénomène est liée aux protéines inhibitrices du complément en particulier CD35 ou CR1 (complement receptor type 1), CD55 ou DAF (decay accelerating factor).

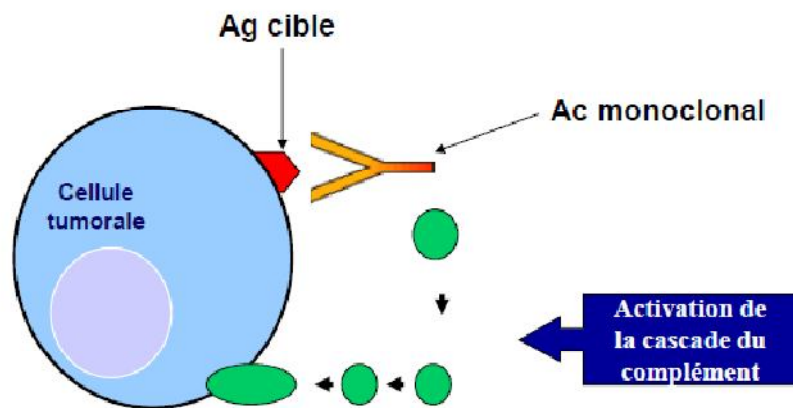


Figure 6: Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux dans l'immunothérapie anti-tumorale : la CDC. [23]

b- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC :

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK) capables de fixer la partie Fc de l'anticorps

monoclonal. La fixation du Fc sur son récepteur induit l'activation des cellules effectrices qui sécrètent dans la cellule cible diverses molécules cytotoxiques : perforines, granzymes, provoquant sa lyse.

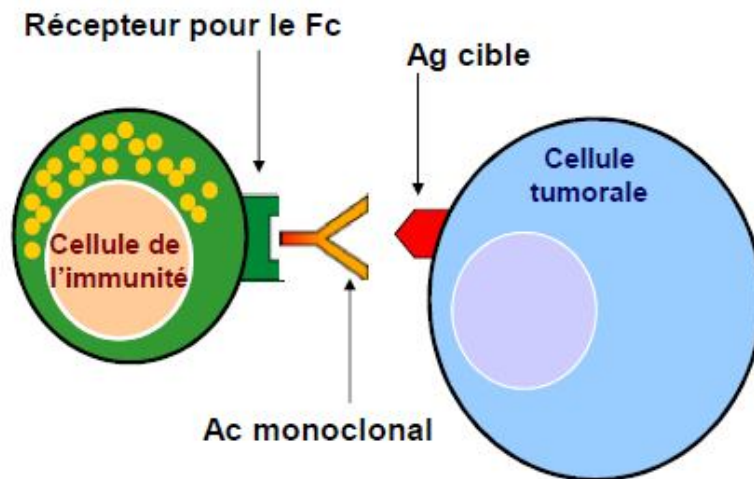


Figure 7: Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux dans l'immunothérapie anti-tumorale: mécanismes indirects: ADCC. [23]

Ainsi, l'anticorps représente le lien entre la cellule tumorale et le système immunitaire en activant les cellules NK, les macrophages et monocytes. Il peut aussi induire directement l'apoptose [24]. (Figure 8). On peut également l'utiliser en association avec d'autres molécules (toxines, chimiothérapie) ; on parle alors d'anticorps monoclonaux conjugués ou combinés. L'intérêt est double :

- cibler directement l'effet recherché sur les cellules tumorales (limitation des effets secondaires)
- et majorer la toxicité à ce niveau.

3- signalisation: [24]

La réponse effectrice cytotoxique ne peut pas, à elle seule, expliquer les résultats obtenus avec les anticorps monoclonaux en cancérologie, et implique l'existence d'autres mécanismes.

La liaison de récepteurs membranaires par les anticorps monoclonaux de signalisation génère des signaux transmembranaires permettant de contrôler la croissance et l'apoptose des cellules tumorales. Alternativement, certains anticorps en se liant au récepteur, miment efficacement le ligand naturel et inhibent les fonctions de transmission de signal associées. L'utilisation d'anticorps de signalisation peut également induire la dérégulation de l'expression ciblée, mécanisme associé à la modification de signalisation intracellulaire.

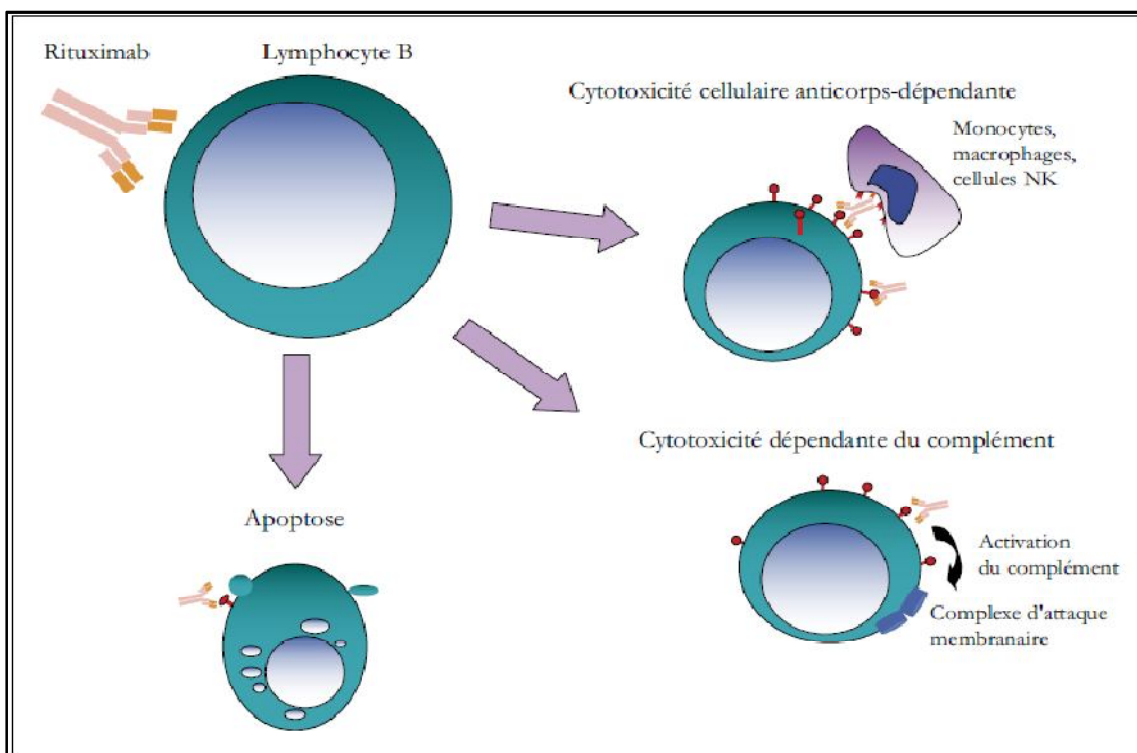


Figure 8: Mécanisme de cytotoxicité induit par les anticorps anti-CD20 [24]

B- Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux [25].

1. Administration :

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée, la voie intra péritonéale et la voie intra lymphatique ont été utilisées lors d'essais thérapeutiques [25].

La cible est constituée par une protéine circulante dans le sang ou la lymphe (par exemple : le facteur tumoral nécrotique α pour l'inflximab) ou bien une protéine cellulaire, elle-même circulante et/ou localisée à certains organes (par exemple : CD20 lymphocytaire pour le rituximab, HER2 de cellule tumorale mammaire pour le trastuzumab).

2. Distribution :

La phase de distribution apparaît déterminante pour les anticorps à visée tissulaire c'est à-dire les anticorps utilisés en oncologie. Globalement, les anticorps monoclonaux diffusent mal et de manière hétérogène dans les tumeurs.

La distribution dépend de la physiologie tumorale et des caractéristiques de l'anticorps. Des paramètres liés à la vascularisation de la tumeur (perméabilité, débit sanguin), la différence de pression observée entre le capillaire tumoral et le liquide interstitiel semblent déterminer la distribution tumorale [26]. Le principal facteur limitant la diffusion tumorale des anticorps apparaît être l'affinité pour l'antigène membranaire cible et l'intensité de l'expression antigénique. La masse moléculaire peut également constituer un facteur limitant.

Les fragments Fab (50 K) ou scFv (25 K) présentent une diffusion plus rapide et plus homogène que l'anticorps entier (150 K) [27]. Néanmoins, l'utilisation des fragments Fab est limitée par leur demi-vie d'élimination courte (inférieure à 12 heures) et par l'absence du fragment Fc impliqué dans l'activité cytotoxique. Compte tenu de leur rapide élimination, la fraction captée par la tumeur se révèle être inférieure à celle d'une IgG.

Les agents anticancéreux diffusent théoriquement mieux que les anticorps monoclonaux (masse moléculaire largement inférieure, pas d'affinité spécifique pour la membrane néoplasique). Leur distribution limitée est probablement liée à la mauvaise vascularisation tumorale (distance importante entre le capillaire sanguin et certaines zones tumorales) comparée au tissu sain.

Les approches destinées à optimiser la diffusion tumorale donc l'activité cytotoxique des anticorps monoclonaux sont multiples. Les recherches se portent sur les fragments Fab et Fab'2 couplés à des molécules de polyéthylène glycol. La pégylation est destinée à augmenter la demi-vie d'élimination par blocage de la filtration glomérulaire [28].

L'inconvénient de la pégylation est la diminution possible de la liaison à l'antigène lié à l'encombrement stérique. Des travaux précliniques ont mis en évidence une amélioration de l'activité cytotoxique par l'utilisation d'anticorps polymériques (rituximab homodimérique) [29], ou de mélange de trois IgG monoclonales ciblant différents épitopes (sites de liaison) de la protéine HER2 [35]. Néanmoins, la dimérisation entraîne une affinité supérieure vis-à-vis de l'antigène [36] et risque ainsi de limiter la diffusion tumorale. Cela souligne les difficultés à optimiser la liaison à l'antigène, l'activité cytotoxique, la diffusion tissulaire et les paramètres d'élimination.

Le passage de la barrière hémato encéphalique a été abordé avec le Trastuzumab. Les concentrations évaluées simultanément dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien, chez une patiente, montrent un très faible passage de l'anticorps monoclonal (212 ng/ml dans le liquide céphalo-rachidien versus 70 326 ng/ml dans le sérum) [36].

3. Elimination

Très peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination des anticorps monoclonaux. Les monographies des spécialités commercialisées ne mentionnent aucune donnée hormis la valeur de la demi-vie terminale. Par analogie aux IgG endogènes, les anticorps monoclonaux semblent être catabolisés dans les cellules du lit vasculaire (cellules endothéliales). Les IgG endogènes sont les protéines plasmatiques qui présentent la demi-vie d'élimination la plus longue, environ trois semaines. Cette longue demi-vie est liée à un récepteur saturable appelé FcRn situé dans les cellules endothéliales, les cellules intestinales et rénales [25,31]. Le récepteur FcRn possède deux propriétés : le passage transcellulaire et le recyclage cellulaire. Ce récepteur participe également au recyclage des IgG. Après fixation au récepteur, les anticorps sont internalisés dans la cellule endothéliale et ainsi protégés de la dégradation lysosomale jusqu'à leur recyclage à la surface de la cellule, qui permet leur relargage dans la circulation sanguine. Une réactivité différente des IgG1 murines avec le FcRn humain, associée à la formation d'anticorps neutralisants (HAMA), explique probablement la différence de demi-vie observée à la suite de l'administration à l'homme d'anticorps murins (moins de 7 jours) et humains (20 jours environ).

Les IgG non liées aux récepteurs FcRn dans les vésicules de pinocytose (les IgG en excès) sont transférées vers des lysosomes pour être dégradées.

La présence du récepteur FcRn au niveau intestinal et rénal chez l'homme laisse envisager un passage transcellulaire des IgG au niveau de ces organes. L'élimination urinaire d'un anticorps monoclonal radiomarqué administré à 22 patientes représentait 22 % de la dose injectée. L'excrétion rénale des anticorps monoclonaux actuellement commercialisés n'est pas documentée sinon de manière indirecte. Par exemple, l'insuffisance rénale ne semble pas avoir d'impact sur l'élimination du Trastuzumab [30].

4. Paramètres pharmacocinétiques

La cinétique des anticorps monoclonaux suit une décroissance des concentrations en fonction du temps de type mono- ou bi exponentielle. Les anticorps monoclonaux sont caractérisés par une demi-vie d'élimination terminale longue (entre 8 et 28 jours) et par un faible volume de distribution variant entre 3 et 20 L [32].

5. Pharmacodynamie

Des relations pharmacodynamiques (par exemple relation entre un paramètre cinétique et la réponse clinique généralement pour un dosage donné) ont été recherchées.

Une relation positive a été observée chez 166 patients atteints de lymphomes non Hodgkiniens de bas grade, entre les concentrations sériques médianes de rituximab et la réponse clinique évaluée à différents moments (de la 2e cure jusqu'à 3 mois après le traitement) [25,33]. En revanche, d'après Igarashi et al. [34], la concentration résiduelle de rituximab mesurée avant la 3e injection

serait un facteur affectant la survie sans progression mais non la réponse objective chez les patients atteints de lymphomes non Hodgkiniens. Aucun lien n'a été observé entre les concentrations plasmatiques de gemtuzumab ozogamicin et la réponse anti tumorale chez 59 patients [35].

6. Variabilité cinétique

Pour certains anticorps monoclonaux, la fixation sur la cible cellulaire s'accompagne d'une internalisation du complexe « anticorps – récepteur ». Il peut s'ensuivre une dégradation lysosomale de l'anticorps qui, cette fois, n'est pas protégé du catabolisme, ou encore une down-régulation du récepteur, réduisant ainsi progressivement les possibilités de fixation de l'anticorps. Ainsi, la non linéarité pharmacocinétique décrite pour certains anticorps s'explique par cette phase d'élimination antigène-dépendante, saturable [36]. Pour le cétuximab par exemple, la clairance est très élevée aux doses faibles, puis diminue avec l'augmentation des doses et se stabilise à une valeur constante correspondant à la saturation des récepteurs à l'EGF. Ces observations ont conduit à opter, s'agissant du cétuximab mais aussi d'autres anticorps comme le panitumumab et le trastuzumab pour des modalités d'administration impliquant une dose de charge suivie d'un schéma d'entretien. Cette non linéarité pharmacocinétique n'est cependant pas retrouvée pour tous les anticorps monoclonaux, et notamment en onco-hématologie pour le rituximab et le bévacizumab. L'administration de ces anticorps s'accompagne en effet d'une diminution totale et très précoce de leurs cibles, respectivement les lymphocytes CD20 et le VEGF, ce qui explique que la phase de saturation ne soit pas apparente.

Une variabilité pharmacocinétique interindividuelle existe pour les anticorps monoclonaux, au même titre que pour les médicaments classiques. Les facteurs en cause pourraient être des paramètres relatifs à la masse tumorale ou à l'apparition d'anticorps neutralisants [25,36]. Cette variabilité pharmacocinétique pourrait être importante à prendre en compte, afin de modifier la posologie, lorsqu'une relation « exposition – effets » a été mise en évidence.

C-Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie

Les effets secondaires des anticorps monoclonaux sont liés à leur mécanisme d'action. Pour les comprendre, il faut donc prendre en compte à la fois l'antigène cible (déplétion lymphocytaire B ou T par exemple), mais aussi la molécule couplée à l'anticorps monoclonal qui engendre sa propre toxicité. Le développement des anticorps humains anti souris (HAMA) et des anticorps humains anti-anticorps chimériques (HACA) à une incidence faible (1 à 5%) est sans conséquence clinique.

1. Les effets secondaires immédiats à court terme

- **Les réactions en cours de perfusion**

L'injection de l'anticorps peut s'accompagner d'une série de réactions liées à l'administration du médicament. Celles-ci surviennent essentiellement lors de la première perfusion et elles vont avoir tendance à diminuer, voire à disparaître lors des perfusions ultérieures. Ces réactions sont le plus souvent modérées (grades 1 à 2). Leur intensité est directement liée à la vitesse de perfusion. Les symptômes les plus fréquemment rapportés (environ 50% des patients) sont de

la fièvre et des frissons. D'autres manifestations d'inconfort comme les céphalées, les nausées, ou une sensation d'asthénie ont été rapportées. Les symptômes d'allure allergique, à tropisme cutané (prurit, éruption, urticaire), respiratoires (bronchospasmes, toux, dyspnée), ou cardiovasculaires (hypotension) sont parfois notés. Le mécanisme le plus communément admis pour expliquer ces phénomènes est un relargage cytokinique, en particulier de TNF α , interféron- γ et IL-6 [37]. Afin d'éviter cet événement, la vitesse de perfusion sera lente initialement (50 mg par heure) puis augmentée progressivement toutes les 30 à 60 minutes, en fonction de la tolérance clinique jusqu'à une vitesse de perfusion de 300 à 400 mg/heure.

Pendant cette phase d'augmentation de la vitesse de perfusion, il faut surveiller régulièrement le pouls, la tension artérielle et la température. Lorsque des réactions liées à la perfusion apparaissent, l'arrêt du traitement, jusqu'à disparition complète des symptômes, est nécessaire. L'administration peut alors être reprise à une vitesse réduite de moitié par rapport à celle à laquelle sont survenus les symptômes.

- **Les syndromes de lyse tumorale**

Les patients avec une forte masse tumorale, qu'il s'agisse d'un taux élevé de cellules lymphomateuses circulantes, de volumineuses adénopathies superficielles ou profondes, ou d'une importante hépato splénomégalie, peuvent présenter dans les heures ou les premiers jours qui suivent l'administration de l'anticorps un syndrome de lyse tumorale comparable à celui que l'on observe avec la chimiothérapie [38]. Elle se manifeste classiquement par des perturbations métaboliques (hyperphosphorémie, hyperuricémie), et peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë.

- **Les précautions liées à l'utilisation des anticorps radiomarqués**

Les anticorps monoclonaux radiomarqués à l'yttrium ou à l'iode posent, lors de l'utilisation, des problèmes liés à l'émission de radiations β (pour ^{90}Y et ^{131}I) ou γ (pour ^{131}I). L'émission de radiations β expose le patient, son environnement ou le personnel soignant à des risques faibles, ce qui permet d'envisager un traitement en ambulatoire. Pour ce qui concerne les patients traités avec un anticorps monoclonal conjugué à ^{131}I , l'hospitalisation dans des conditions strictes de radioprotection est par contre nécessaire. Les patients ne peuvent être autorisés à retourner à domicile que lorsque la radioactivité émise est inférieure à 500 mRem. Pendant la semaine qui suit l'administration du traitement, tout contact étroit et prolongé avec d'autres personnes doit être évité [39].

2. Les effets secondaires à moyen et long terme

- **Les problèmes infectieux**

Selon le type d'anticorps monoclonal utilisé, les complications infectieuses observées seront, liées soit à la déplétion des populations lymphoïdes correspondant à l'antigène cible (lymphocyte B ou lymphocyte T), soit à la toxicité propre de la molécule couplée à l'anticorps monoclonal, qu'il s'agisse d'un isotope radioactif (^{90}Y ou ^{131}I), ou d'un cytostatique comme la calichéamicine.

- **Les infections liées à la déplétion lymphocytaire B**

Dans la plupart des grandes séries qui ont été publiées, une déplétion lymphocytaire B assez nette est notée, mais le taux d'infection reste relativement

modéré et le plus souvent peu sévère (seulement 9% d'infections de grade 3, et aucune infection de grade 4) [40].

- **Les déplétions lymphocytaires T**

A l'inverse de ce qui vient d'être dit précédemment, les déplétions lymphocytaires T massives et prolongées s'accompagnent de complications infectieuses significatives. Il résulte de l'administration de ce type d'anticorps, un véritable syndrome d'immunodéficience acquise, induit par le médicament [41].

- **Les neutropénies**

Des neutropénies de grade 3 ou 4 peuvent être observées après utilisation des anticorps monoclonaux radiomarqués. Celles-ci surviennent en général plus tard qu'avec la chimiothérapie, soit approximativement cinq à sept semaines après le traitement. Elles sont également plus prolongées qu'avec les chimiothérapies à doses standard et durent en général deux à quatre semaines. La toxicité des dérivés liés à ⁹⁰Y, serait plus importante que celle des dérivés liés à ¹³¹I [39].

L'utilisation d'ozogamicine de gemtuzumab est également associée, dans environ 40% des cas, à des neutropénies de grade 3 ou 4 compliquées d'infection bactérienne. Ces neutropénies sont souvent longues, puisqu'il est habituel d'observer des aplasies d'au moins 45 jours lorsqu'on utilise le schéma thérapeutique classique.

De façon plus surprenante et sans qu'aucun mécanisme physiopathologique satisfaisant ne soit retrouvé dans la littérature, on observe régulièrement des cytopénies de grade 3 ou 4 après traitement par l'Alemtuzumab [41].

- **Hépatotoxicité du gemtuzumab ozogamicin**

Dans la plupart des études qui ont été publiées, environ 25% des malades traités par ozogamicine de gemtuzumab présentent des perturbations du bilan hépatique. Dans certains cas, le tableau est typiquement celui d'une maladie veino-occlusive du foie avec ascite, prise de poids et élévation de la bilirubine [42]. Les biopsies hépatiques, lorsqu'elles ont été réalisées, montrent des altérations des cellules endothéliales hépatiques avec présence de dépôts de collagène. Le mécanisme physiopathologique de cette hépatotoxicité pourrait être lié à une fixation d'ozogamicine de gemtuzumab sur les cellules de Kupffer hépatiques qui expriment l'antigène CD33 [43].

- **Les cytopénies auto-immunes**

Plusieurs observations ont été rapportées de neutropénie survenant de façon retardée (deux à six mois), après traitement par rituximab. Les causes classiques de neutropénie retardée (rechute de l'hémopathie sous-jacente, toxicité tardive de la chimiothérapie) ont pu être exclues dans la plupart des cas. Le mécanisme exact de ces neutropénies reste incertain, mais plusieurs hypothèses ont été formulées. Pour certains auteurs qui ont constaté l'expansion de clones lymphocytaires T de type LGL, il pourrait y avoir une apoptose des polynucléaires neutrophiles ou de leur précurseur, induite par la voie d'activation Fas [44].

D'autres équipes n'ont pas constaté d'expansion lymphoïde T et formulent l'hypothèse d'une récupération immunologique aberrante, avec apparition de clones lymphocytaires B auto-immuns après la période de lymphopénie induite par le rituximab [45].

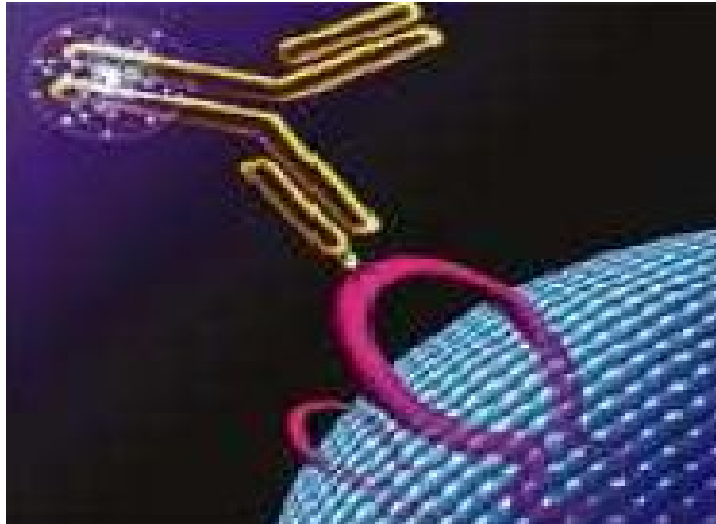
Une équipe a rapporté la survenue d'une anémie hémolytique auto-immune dans les suites immédiates d'un traitement par rituximab ayant entraîné une déplétion lymphocytaire majeure. L'hypothèse de l'émergence d'un clone plasmocytaire auto réactif, favorisé par la déplétion lymphocytaire B, avait été évoquée. On constate donc, à travers ces différentes observations, qu'il est vraisemblable que les déséquilibres immédiats ou secondaires des différentes sous populations lymphocytaires induits par rituximab puissent conduire à l'émergence de nouveaux clones pathologiques auto-immuns.

IV. NOUVELLES APPROCHES D'UTILISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les avancées accomplies dans le domaine du génie génétique et la meilleure compréhension des mécanismes cellulaires donnent de nouvelles possibilités d'utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux.

A- Anticorps armés :

Il s'agit de conjuguer les anticorps monoclonaux avec un isotope radioactif, une toxine, un médicament ou une enzyme. Le principe de cette approche consiste en l'utilisation des anticorps monoclonaux comme des vecteurs permettant une délivrance ciblée de ces molécules directement sur leurs sites d'action.



Figures 9 : Anticorps monoclonaux conjugués [46]

1- anticorps conjugués à une à une toxine (immunotoxines) :

Cette approche consiste à coupler à l'anticorps une toxine (diphthérique, ricine, pseudomonas, etc.) ou un agent de chimiothérapie provoquant la mort de la cellule après internalisation de la toxine.

Le couplage au gemtuzumab (anti-CD33) de la calicheamicine est un conjugué utilisé actuellement pour le traitement des leucémies myéloïdes aiguës exprimant le CD33.

2- Anticorps conjugués à des radio-isotopes : Radio-immunothérapie.

[47]

Actuellement, certains anticorps sont couplés à des radioéléments. Ainsi, le radio-isotope entraîne une irradiation à bas débit de dose et de décroissance exponentielle. Les radioéléments sont émetteurs de particules. Par définition, un rayonnement est fortement ionisant avec un trajet court et rectiligne (bismuth 213, astatine 211 ou actinium 225). À l'inverse, les émetteurs sont moins

ionisants avec un trajet plus long (iode 131, yttrium 90 ou rhénium 188), ce qui les rend plus toxiques pour les tissus normaux (notamment la moelle osseuse, le foie ou le poumon). Par conséquent, les rayonnements sont plutôt indiqués pour des cellules isolées ou des petits groupes de cellules (maladie résiduelle, petit volume tumoral, leucémies)

Les anticorps radio-marqués permettent de réaliser une irradiation ciblée sur le site tumoral en épargnant au maximum les tissus sains. Par ailleurs, cette radio-immunothérapie interne permet d'irradier les cellules tumorales présentes au voisinage de la cellule cible et n'exprimant pas l'antigène choisi par le mécanisme "Cross-fire" ou feu croisé. L'efficacité de cette nouvelle approche de radiothérapie interne a été démontrée en cancérologie avec un anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium 90 ou à l'iode 131 utilisé maintenant pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

3- Anticorps conjugués à des enzymes : [15]

Cette technologie appelée ADEPT (antibody directed enzyme prodrug therapy) procède en deux étapes: des prodrogues non toxiques sont d'abord conjuguées à l'anticorps, puis l'anticorps se fixe à la cellule cible en transformant la prodrogue en drogue active. Carboxypeptidases, phosphatase alcaline, glucuronidase et β -lactamase ont été ainsi conjuguées.

Outre la cancérologie, l'avenir de cette approche concerne les maladies infectieuses résistantes à certains antibiotiques ou les maladies parasitaires.

B- Anticorps bi-spécifique [48]

Un anticorps naturel possède deux régions variables de même spécificité. On peut construire, par voie chimique ou par génie génétique, un anticorps possédant une partie variable de spécificité A et une autre de spécificité B.

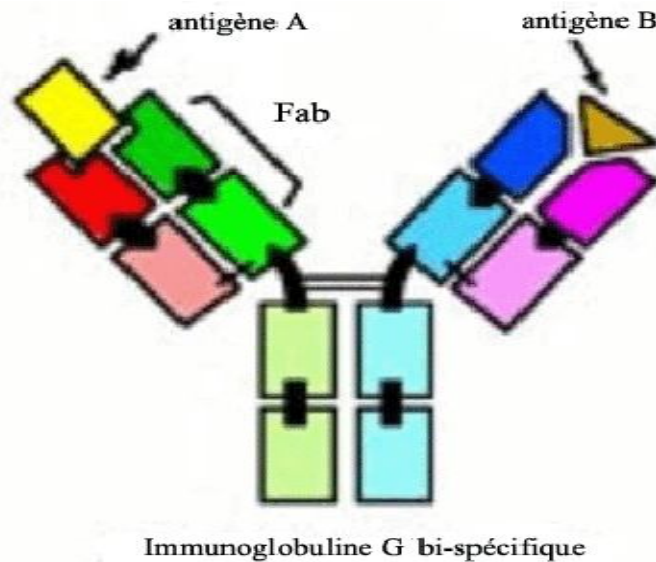


Figure10 : Anticorps monoclonal bi-spécifique [48].

L'anticorps ainsi modifié pourra se fixer sur 2 molécules cibles distinctes et les ponter. La première indication a été la cancérologie. En réalisant un anticorps possédant une double spécificité, par exemple un anti-CD3 d'une part et un anti-antigène tumoral d'autre part, on peut espérer ponter un lymphocyte activé à une cellule tumorale, entraînant la lyse de la cellule tumorale. Plusieurs anticorps bi-spécifiques sont actuellement en étude dans plusieurs domaines thérapeutiques.

C- Anticorps intracellulaires « intrabodies »

Les anticorps agissent normalement dans le milieu extracellulaire: après leur synthèse, ils sont sécrétés dans les liquides extracellulaires ou restent liés à la surface des cellules B comme récepteurs de l'antigène. Récemment des gènes codant des anticorps intracellulaires ont été conçus par génie génétique. Ceci permettrait d'utiliser des anticorps dans les cellules pour bloquer la construction des virus ou des protéines nocives, telles que les oncoprotéines. Le premier exemple de cette approche a consisté à créer l'anticorps F 105 qui se lie à gp 120, une protéine d'enveloppe essentielle pour le VIH. [49]

D- fragement recombinants

Cela consiste à utiliser des fragments d'anticorps, en particulier les fragments Fab et scFv produits par la technique du "phage-display" [17].

Les fragments possèdent de nombreux avantages par rapport aux Ig complètes:

- ils ont un volume de distribution plus élevé,
- une efficacité plus rapide,
- un risque plus faible de réactions secondaires d'origine immune,
- et une élimination plus rapide.

Ces propriétés font d'eux des molécules adéquates pour la détoxification des substances hautement diffusibles ou de toxines de faible poids moléculaire, en plus, leur intérêt s'est amplifié pour une utilisation en cancérologie, par la possibilité de les conjuguer à des toxines, enzymes ou autres substances, ou d'obtenir des fragments bispécifiques voire trispécifiques (Multimères de fragments de scFv).



Partie 2 :
cibles potentielles et principaux
anticorps utilisés dans les
hémopathies malignes.



I. CIBLES POTENTIELLES DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES

A- CD20

Le CD20 est une phosphoprotéine hydrophobe transmembranaire non glycosylée présente à la surface des précurseurs mais aussi des cellules B matures. Son expression est retrouvée jusqu'au stade de plasmocyte [50]. Sa fonction précise est inconnue. Néanmoins, elle semble jouer un rôle important dans la maturation, la différenciation et l'activation des lymphocytes B [51,52]. Sa partie intracellulaire est enrichie en résidus sérine-thréonine, contenant de multiples séquences consensus de phosphorylation, et est associée avec des kinases de la famille Src, suggérant un rôle de CD20 dans la conduction du signal transmembranaire [53,54].

Un anticorps humanisé chimère contenant une région constante humaine de type IgG1 ainsi qu'une région murine variable dirigée contre le CD20 est actuellement disponible (rituximab). La fixation s'effectue par la partie murine et les effets de l'anticorps sont médiés par la partie humaine Fc [55]. Des études in vitro ont montré que le rituximab est capable de lyser les cellules exprimant le CD20 en induisant une réponse des cellules effectrices contre ces cellules par l'intermédiaire du fragment Fc de l'anticorps (ADCC) ou par l'activation de la cascade du complément (CDC) [56,57]. Il peut aussi induire l'apoptose des cellules CD20+ [58]. Certains ont également décrit une cytotoxicité directe [25]. Enfin, il existe actuellement des anticorps monoclonaux dirigés contre ce marqueur, couplés à un radioélément : l'yttrium 90- ibritumomab tiuxetan (90IT) est l'association d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 (ibritumomab) avec de l'yttrium par l'intermédiaire d'une molécule de tiuxetan.

Il existe aussi l'iode 131-tositumomab ($^{131}\text{I-T}$) qui associe l'iode 131 au même anticorps dirigé contre le CD20.

B- CD22

Le CD22 est une phosphoglycoprotéine transmembranaire dont la fonction n'est pas parfaitement connue mais qui jouerait un rôle comme molécule d'adhésion [59], dans la régulation des cellules B [60] et la modulation de l'activation et la survie des lymphocytes B. L'épratuzumab est un anticorps humanisé de type IgG1 dirigé contre le CD22.

Les Hémopathies malignes à cellules B expriment le CD22 jusqu'à 60% à 80% des cas. Le CD22 est le seul qui soit intériorisé dans la cellule quand il est lié à l'anticorps. Cette propriété le rend une cible intéressante pour la Radio immunothérapie [61].

C- CD23

Le CD23, également connu sous le Fc epsilon est une glycoprotéine transmembranaire de type II, dont l'expression augmente lors de la transition du lymphocyte B du stade quiescent au stade activé et donc exprimée par toutes les cellules de LLC. Il serait impliqué dans la présentation antigénique, les phénomènes de Co-stimulation et la production de cytokines pro-inflammatoires [62]. L'anti-CD23 (lumiliximab, aussi connu comme IDEC152) est un anticorps humanisé chimère de type IgG1 [63].

D- CD40

Le CD40 est une molécule de surface du lymphocyte B impliquée dans les phénomènes de Co-stimulation. Il jouerait un rôle dans la survie et la prolifération des cellules leucémiques B [64]. L'anticorps humanisé anti-CD40

(CHIR-12.12) est bloquant et conduit ainsi à l'apoptose des cellules leucémiques [65].

E- CD80

Le CD80 (B7.1) est une molécule de Co-stimulation qui est exprimée de façon transitoire à la surface des cellules B et T activées. Elle est surtout exprimée de façon constitutive par les cellules de certains lymphomes non hodgkiniens, notamment dans le cadre des lymphomes folliculaires [66,67]. In vitro, cet anticorps est capable d'inhiber la prolifération cellulaire, de faire exprimer des molécules pro-apoptotiques et d'induire la cytotoxicité dépendante des anticorps [68].

Galiximab (IDEC-114) est un anticorps monoclonal qui se lie à CD80 exprimé par les lymphomes provoque ainsi l'apoptose des cellules surexprimé, et inhibe leurs prolifération et participe à l'induction de l'ADCC. L'antigène CD80 est fortement exprimé dans les cellules T des lésions psoriasiques [69], une étude initiale chez des patients psoriasiques traités par Galiximab a montré un profil très sécuritaire sans développement d'anticorps anti-Galiximab [70].

F- CD52

Le CD52 est exprimé par les cellules B et T ainsi que par les monocytes et les cellules NK. Cet antigène est une glycoprotéine ancrée à la membrane par un résidu GPI (glycophosphatidylinositol) [71].

Le CD 52 est fortement exprimé dans la LLC et certains LNH indolents. L'Alemtuzumab (Campath-1H) est un anticorps humanisé recombinant dirigé contre la molécule CD52. Il s'agit d'un anticorps chimère de type IgG1 kappa dont la partie la plus variable est d'origine murine [72] Le mécanisme d'action

de cet anticorps a été moins étudié que le précédent. La littérature suggère une association d'ADCC, de CDC et d'apoptose de la cellule cible [73,74].

G- CD33

Le CD33 est un marqueur de différenciation myéloïde, membre de la superfamille des immunoglobulines. Il est exprimé sur les monocytes, promyélocytes, blastes de type myéloïde et quelquefois dans les leucémies aiguës lymphoïdes [75]. Il n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et n'est pas retrouvé dans les tissus non hématopoïétiques. Sa fonction sur les cellules myéloïdes est encore à définir [76,77], Ce marqueur est d'autant plus intéressant qu'il est exprimé par les cellules leucémiques avec une densité bien supérieure à celle des cellules CD33+ normales, notamment dans la moelle [78]. Le gemtuzimab ozogamicin (GO est un anticorps humanisé IgG de type 4 dirigé contre la molécule CD33. Il est conjugué à la diméthyl hydrazide N-acétylcalicheamicine (anthracycline) responsable des effets biologiques [79]. Ainsi, l'anticorps se lie au CD33, est internalisé puis hydrolysé. La partie cytotoxique (calichéamicine) entre dans le noyau, se lie à l'ADN, entraînant des cassures irréversibles et la mort de la cellule cible par apoptose [80]. D'autres associations sont possibles avec l'anti-CD33. On dispose notamment d'un anti-CD33 lié à la gélonine (HuM195/rGel) dont l'effet cytotoxique provient de l'inactivation des sous-unités ribosomales par hydrolyse enzymatique [81]. L'association de l'anti-CD33 avec des radioéléments (surtout avec l'iode 131 et l'yttrium 90) a aussi été évaluée, surtout dans le contexte de greffe de moelle osseuse [47,82].

Tableau I : Principales cibles et anticorps monoclonaux commercialisés pour le traitement des hémopathies malignes [82].

AC non Conjugués	Immunotoxine	Radioactifs
Anti-CD52 MabCampath®		
Anti-CD20 Mabthera®		Bexxar® (¹³¹ I) Zevalin® (⁹⁰ Y)
Anti-CD33	Mylotarg®	

II- DIFFERENTS ANTICORPS COMMERCIALISES, MODE D’ACTION ET TOXICITE

A- Rituximab ou mabthera®

C’est un anticorps monoclonal chimérique, anti-CD20 IgG1, l’AC comprend une molécule humaine d’IgG1 où la région liant le CD20 est dérivée d’un anticorps murin. L’antigène CD 20 est exprimé sur les lymphomes B (surtout du lymphome B à grandes cellules et du lymphome folliculaire) mais peu sur les lymphocytes sanguins ou sur les plasmocytes. Les études des mécanismes d’action se sont focalisées sur trois points : [83]

- cytotoxicité cellulaire AC-dépendante (ADCC) ;
- cytotoxicité complément-dépendante (CDC) ;
- activation d’apoptose par signal direct.

Ces mécanismes ont été bien démontrés in vitro mais leur importance respective in vivo n'est pas clairement établie. Il a en revanche été démontré sur des expériences murines la nécessité d'un récepteur Fc γ R pour une efficacité optimale du rituximab.

Des études récentes chez des patients traités pour lymphomes folliculaires ont démontré le rôle de l'activation des récepteurs Fc γ R pour avoir une réponse clinique au rituximab. Ainsi certains polymorphismes du récepteur Fc γ R en augmentant l'affinité pour les IgG prédiraient la réponse au rituximab [84].

La dose standard des premières études est de 375 mg/m² j1, j8, j15, j22 ; cette dose permet de saturer les antigènes CD20 présents, le rituximab ayant une demi-vie très longue d'environ 200 heures après la 4^e injection.

La toxicité du produit a été bien étudiée et reste limitée car l'antigène n'est pas présent sur d'autres tissus et ne circule pas dans le plasma sous forme libre. Les effets indésirables sont surtout immédiats, liés à la perfusion, et sont prévenus par une prémédication simple (antihistaminique, paracétamol et corticoïdes) et l'augmentation progressive du débit de perfusion par paliers en commençant par 50 mg/h. Dans tous les cas, la première perfusion doit être réalisée dans une unité spécialisée ; elle sera interrompue s'il apparaît des signes de bronchospasme puis reprise à débit plus lent.

Le rituximab n'induit pas de myélosuppression mais des cas de neutropénie tardive (3 à 6 mois) ont été observés, plutôt de type immunologique et répondant au G-CSF [85].

B- Alemtuzumab ou MabCampath®

L'Alemtuzumab est un AC monoclonal humanisé dirigé contre CD52, protéine exprimée à la surface de tous les lymphocytes, normaux ou malins, de type T ou B, et non sur les précurseurs hématopoïétiques. Il entraîne la mort cellulaire par trois mécanismes différents :

- l'activation du complément.
- la cytotoxicité cellulaire dépendant de l'AC.
- l'apoptose.

L'AMM a été accordé sur un schéma comprenant une dose progressive de 3 mg à j1, 10 mg à j2 et 30 mg à j3, sous couvert d'antihistaminiques et d'antipyrétiques pour éviter les réactions allergiques. Le traitement est poursuivi à la dose de 30 mg en perfusion de 2 heures 3 fois par semaine pendant 12 semaines. Ce schéma est souvent difficile à respecter et d'autres modalités de prescription sont à l'étude (schéma hebdomadaire, traitement d'entretien mensuel ou doses réduites, etc.) ainsi que l'administration par voie sous-cutanée.

La toxicité de MabCampath® comprend elle aussi des réactions aiguës liées à la perfusion et bien prévenues par la prémédication. Il s'agit d'un médicament fortement immunosuppresseur, ce qui entraîne un risque de survenue d'épisodes infectieux, surtout des pneumocystoses et des infections virales. Une prophylaxie anti-infectieuse est donc indispensable, comprenant au minimum du cotrimoxazole et de l'aciclovir. À partir de la 4^e semaine de traitement, des réactivations d'infection à cytomégalovirus ont été observées, justifiant la surveillance régulière de l'antigénémie CMV [86]. Une toxicité hématologique est observée chez 10 à 30 % des patients, avec surtout une

neutropénie et plus rarement une thrombopénie réversibles. La lymphopénie est constante, profonde et prolongée, exposant les patients aux infections.

C- Ibritumomab ou tiuxétan Zevalin®

Cet anticorps, qui reconnaît l'antigène CD20, est lié par covalence au tiuxétan, qui chélate fortement l'ytrium 90 ; ^{90}Y est un radio-isotope émettant un rayonnement bêta mais pas de gamma. En revanche, il faut s'attendre à l'émission de faibles niveaux de rayonnement de freinage. L'exposition des membres de la famille au cours des 7 jours qui suivent l'administration de ^{90}Y -Zevalin est très faible et se situe dans les limites du bruit de fond [47,87]. Il est administré en une seule injection, 7 jours après une perfusion de rituximab destinée à saturer les récepteurs :

- j1 : rituximab 250 mg/m².
- j8: rituximab 250 mg/m² puis Zevalin® 15 MBq par kilogramme de poids, soit 0,4 mCi/kg (sans dépasser 1200 MBq, si le nombre de plaquettes est $\geq 150 \cdot 10^9/l$, en perfusion de 10 minutes.

La dose doit être diminuée quand le taux de plaquettes se situe entre $100 \cdot 10^9/l$ et $150 \cdot 10^9/l$ et il faut surseoir au traitement lorsque les réserves médullaires sont insuffisantes (plaquettes $< 100 \cdot 10^9/l$ ou envahissement médullaire important). [88] L'injection se fait par voie intraveineuse après couplage de la molécule radioactive sur l'anticorps froid. Les mesures de radioprotection sont minimales et le traitement peut être réalisé en ambulatoire, le patient doit simplement prendre certaines précautions vis-à-vis de l'élimination de ses urines. La toxicité hématologique, surtout plaquettaire, est relativement importante et survient plus tardivement qu'après chimiothérapie, de 4 à 8

semaines après l'injection. Une dosimétrie tumorale a été réalisée dans les premières études afin d'optimiser la biodistribution de l'anticorps marqué ; la dose absorbée par la tumeur a pu ainsi être estimée ainsi que celle délivrée aux organes sains. Une dosimétrie de routine n'est en revanche pas nécessaire pour garantir l'innocuité de l'administration de Zevalin® dans des populations bien définies de patients entrant dans les indications de l'AMM en France et en Europe (lymphomes folliculaires ou lymphomes indolents CD20+ en rechute et résistants au rituximab).

D- Gemtuzumab ozogamicine ou Mylotarg®

La difficulté de trouver un antigène cible dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) tient au fait que les antigènes de surface des cellules blastiques sont aussi présents sur les cellules myéloïdes normales à un stade ou l'autre de leur différenciation.

L'antigène CD33 est une protéine transmembranaire glycosylée de 67 kDa, de fonction inconnue, exprimée sur la plupart des cellules souches hématopoïétiques et sur les cellules myéloïdes, matures ou non.

Le CD33 est aussi présent sur les blastes leucémiques de patients atteints de LAM ou de syndrome myélodysplasique (SMD) mais il n'est pratiquement pas exprimé en dehors du système hématopoïétique. Le niveau d'expression de CD33 par cellule est plus important avant 60 ans mais ne semble pas corrélé au caryotype de la LAM. La calichéamicine est un produit cytotoxique de type antibiotique agissant par clivage de l'ADN. Elle a un très fort pouvoir cytotoxique in vitro, estimé 1000 fois supérieur à celui de la doxorubicine. Mylotarg® comprend un anticorps monoclonal humanisé anti-CD33 lié de façon covalente à la calichéamicine. La liaison de Mylotarg® à l'antigène CD33 est

suivie d'endocytose. Le mode d'action ultérieur n'est pas très bien connu ; certaines études sur des lignées leucémiques suggèrent un arrêt du cycle en G2 suivi d'apoptose [89].

Le produit est administré en perfusion de 2 heures à la dose de 9 mg/m² à j1 et j8. La toxicité immédiate, liée à la perfusion, est similaire de celle d'autres anticorps. En revanche, il peut être observé, de façon plus spécifique, une toxicité hépatique significative, pouvant conduire au décès par défaillance hépatique. Le risque semble majoré en cas d'association à une chimiothérapie, avec une incidence décrite de maladie veino-occlusive du foie de 6 à 14 % [90].

Tableau II : Anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés dans les hémopathies malignes [46].

NOM	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication
Rituximab (Mabthera® Rituxan®)	IgG1	CD20	CCDA, CDC, apoptose	Lymphomes folliculaires non Hodgkiniens
Alemtuzumab (Campath®)	IgG1	CD52	CCDA, CDC, apoptose	LLC
Ibrituzumab Tiuxétan (zevalin®)	IgG1 lié à un radio- isotope l'yttrium 90	CD20	émettant un rayonnement bêta	lymphomes folliculaires ou lymphomes indolents CD20+ en cas de rechute ou de résistants au rituximab
Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)	IgG4 liée à la calichéamicine	CD33	Délivrance de la calichéamicine, inducteur de cassure des brins d'ADN et apoptose	LAM

Tableau III : Anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en oncologie [46].

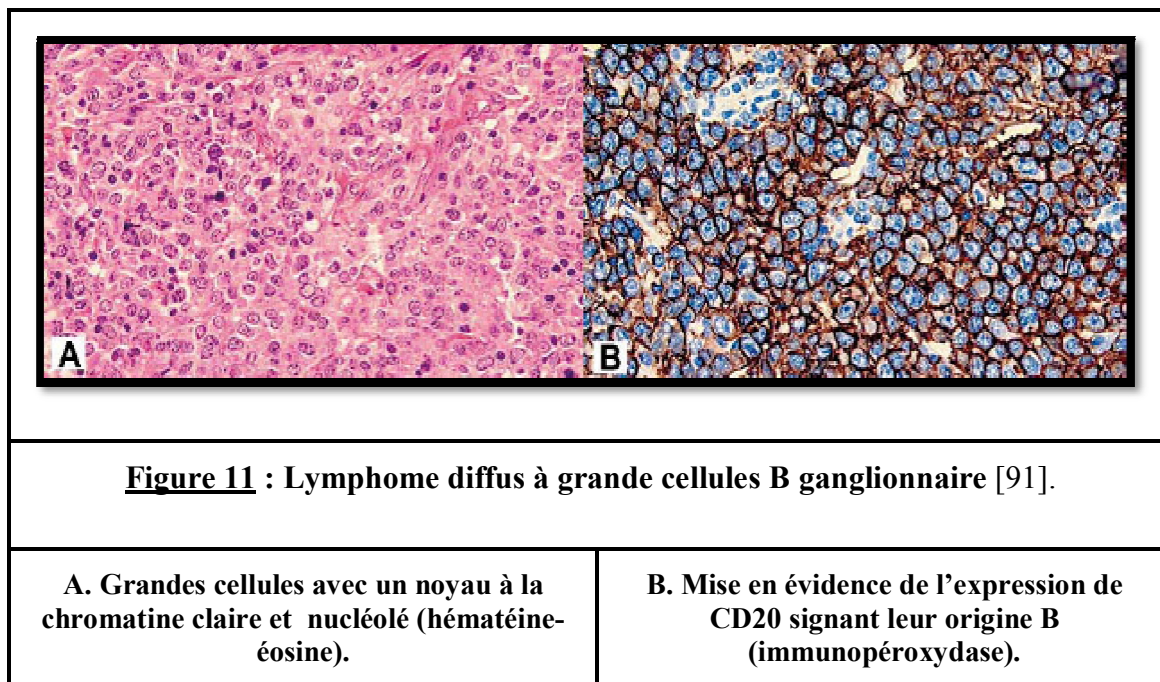
NOM	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication d'action
Daclizumab (Zenapax®)	IgG1	CD25	Prévient l'interaction de l'IL-2 avec son récepteur	Prévention des rejets de greffe rénale
Palivizumab (Synagis®)	IgG1	Protéine F du VRS	Neutralise l'activité du VRS	Prévention des infections respiratoires VRS
Omalizumab (Xolair®)	IgG1	IgE	Prévient l'interaction des IgE avec les récepteurs FcεRI	Allergie
Efalizumab (Raptiva®)	IgG1	CD11a	Prévient l'interaction de CD11a/18 (LFA1) avec CD54 (ICAM-1)	Psoriasis
Panitumumab Vectibix®	IgG2	erbB1	se fixe l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR	cancers colorectaux
Bevacizumab (Avastin®)	IgG1	VEGF	Prévient l'interaction de VEGF avec son récepteur	Cancer du côlon métastatique
Natalizumab (Tysabri®)	IgG4	Intégrine α4	Réduit la migration des cellules T	Sclérose en plaques
Cetuximab Erbitux®	IgG1	erbB1	Le cetuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur	Cancers colorectaux cancers épidermoïdes de la tête et du cou
Trastuzumab Herceptin®	IgG1	erbB2	Inhibe le récepteur à la tyrosine kinase HER2.	cancers du sein erbB2+

III- INTERET DES ANTICOPRS MONOCLONAUUX DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES

A- Lymphomes B diffus à grandes cellules

Les lymphomes B à grandes cellules sont les plus fréquents des lymphomes non hodgkiniens (LNH) d'histologie agressive. Ils représentent 30 % des lymphomes dans la classification la plus récente. Ils sont agressifs cliniquement et histologiquement mais très chimiosensibles, avec environ 50 % de guérisons à long terme, dépendant essentiellement de facteurs cliniques (âge, dissémination, état général et taux de LDH sérique). Les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont en cours d'évaluation au niveau génomique.

Lymphome diffus à grandes cellules B de type centroblastique ou immunoblastique	30,6 %
Lymphome à grandes cellules B du médiastin	2,4 %
Lymphome à grandes cellules B intra vasculaires	très rare
Lymphome B primitif des séreuses	très rare



1. Anti-CD20 non conjugué (rituximab ou Mabthera®) seul

Les patients recevant le plus souvent une chimiothérapie, il existe une seule étude de phase II du rituximab en monothérapie. Cinquante-deux patients atteints de lymphome B à grandes cellules en rechute ont reçu 8 injections hebdomadaires de rituximab à la dose de 375 mg/m². Le taux de réponse objective a été de 33 %, soit un taux relativement faible pour des lymphomes mais important pour une monothérapie. En dehors de cette étude princeps, l'anti-CD20 n'est jamais utilisé seul dans le traitement d'induction des lymphomes B à grandes cellules mais associé à une chimiothérapie.

Il est parfois utilisé à titre adjuvant, après la rémission complète, pour diminuer le taux de rechutes. Cette indication fait encore l'objet d'études, soit après chimiothérapie, soit après intensification et autogreffe. Selon une étude nord américaine menée chez 632 patients, l'administration de rituximab en

traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction apporte un bénéfice aux patients qui n'avaient pas eu de rituximab avant la rémission. [92] dans le cas particulier des lymphomes post transplantation, le plus souvent de type B et associés à l'EBV, le rituximab à dose standard, une fois par semaine pendant 4 semaines, donne lieu à des taux de réponses intéressants (69 %), avec une faible toxicité dans cette population fragile et très immunodéprimée [93]. ces résultats ont été confirmés par des études ultérieures, soit avec le rituximab seul, soit en association à une chimiothérapie [94].

2. Immunochimiothérapie avec anticorps anti-CD20 :

A la suite des résultats obtenus avec le rituximab dans les LNH B à grandes cellules, il était logique de tenter d'améliorer les résultats en associant cet anticorps à la chimiothérapie. La première étude sur le sujet a été publiée en 2002 par le Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) [95] et a conduit à une extension d'AMM de Mabthera® dans les LNH agressifs. Des patients atteints de LNH B à grandes cellules, âgés de 60 à 80 ans, ont été traités par 8 cycles de CHOP toutes les trois semaines et randomisés pour l'adjonction ou non de Mabthera®.

L'administration de rituximab en association à la chimiothérapie CHOP améliore de façon significative le taux de réponse et la survie (Tableau V). Ces résultats ont été confirmés par une étude européenne menée chez les sujets jeunes et présentée à l'ASCO en 2004 [96]. Il a d'ailleurs été mis fin à l'étude avant son terme en raison de la supériorité très significative des résultats dans le groupe qui recevait du rituximab. Le rituximab est également utilisé désormais avec des chimiothérapies plus intensives que le CHOP classique.

Le rituximab peut aussi être associé aux traitements de rechute des LNH B à grandes cellules mais il n'y a pas d'étude randomisée confirmant le bénéfice [97]. Il est donc clairement admis que le rituximab améliore les résultats thérapeutiques de la polychimiothérapie dans les lymphomes B à grandes cellules.

Comme il s'agit d'un produit coûteux, des études sont en cours pour tenter de définir les sous populations de patients qui en bénéficient le plus, notamment en fonction des facteurs pronostiques de l'index pronostique international. Selon une étude rétrospective chez les patients inclus dans l'étude du GELA, les patients qui ont tiré les bénéfices les plus importants du rituximab étaient ceux dont le lymphome surexprimait bcl2 en immunohistochimie [98].

Tableau V : Résultats de l'étude randomisée comparant le traitement par chimiothérapie de type CHOP seule ou associée au rituximab [95].		
	CHOP (n = 197)	R + CHOP (n = 202)
Réponses complètes	63%	76%
Progressions précoces	22%	9%
Survie sans événement	38%	57%
Survie globale	57%	70%
R : rituximab		

3. Anticorps anti-CD20 couplés à un radio-isotope

La radio-immunothérapie est indiquée actuellement dans les lymphomes folliculaires évolués mais des études sont en cours dans les LNH B à grandes cellules, soit en rechute chez des patients ne pouvant pas bénéficier d'une autogreffe, soit pour la consolidation d'une rémission. Une étude internationale chez des sujets non candidats à une autogreffe et en première rechute de LNH B à grandes cellules a été ouverte jusqu'en 2004. Selon les résultats préliminaires, il est fait état de taux de réponse de 30 % à 50 % chez des patients en rechute et non réfractaires. L'efficacité est moins bonne si les patients ont reçu du Rituximab en première ligne.

B- Lymphomes folliculaires

Les lymphomes B folliculaires représentent de 20 à 25 % des LNH et se placent ainsi au deuxième rang de fréquence. Avec une médiane de survie de 6 à 10 ans, les lymphomes folliculaires sont considérés comme indolents. Ils évoluent par poussées, avec à chaque rechute un risque de transformation histologique en lymphome agressif [99]. Le traitement dépend de la présentation initiale et certains patients asymptomatiques ou à « faible masse tumorale » ne sont pas traités d'emblée, même s'il s'agit de stades disséminés [101]. Pour les autres patients, le traitement n'est pas standardisé. Jusqu'à une date récente, les meilleurs résultats étaient ceux de l'association de chimiothérapie et d'interféron [102]. L'avènement des anticorps monoclonaux anti- CD20 a transformé profondément cette situation.

Tableau VI : Principales entités des lymphomes à petites cellules B [91].

Lymphome folliculaire	22 %
Lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde annexé aux muqueuses (MALT)	7,6 %
Leucémie lymphoïde chronique B	6,7 %
Lymphome des cellules du manteau	6 %

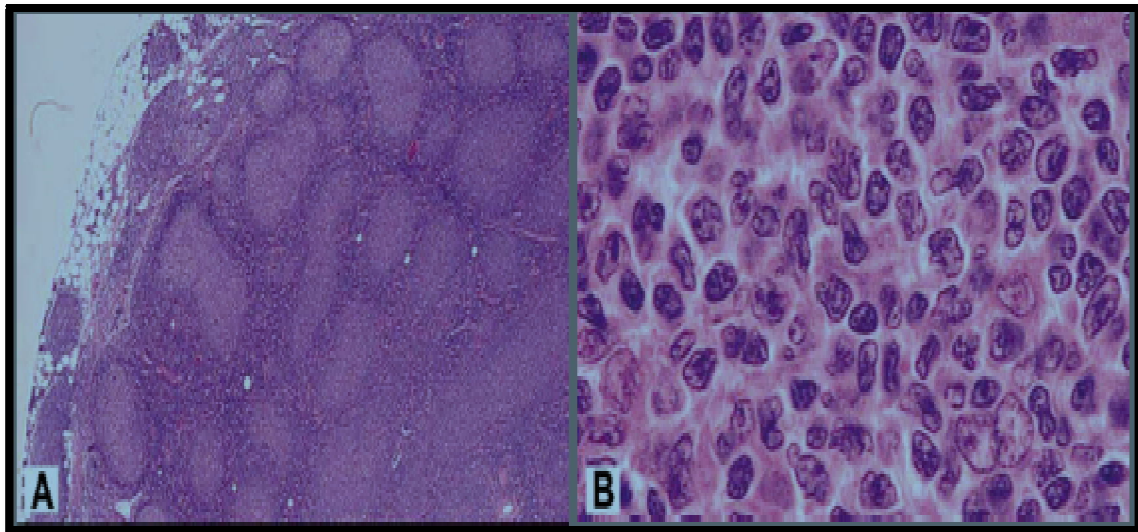


Figure 12 : Lymphome folliculaire ganglionnaire [91].

A-Multiples nodules correspondant à des follicules Tumoraux.

B-Prédominance de petites cellules à noyau irrégulier caractéristique des centrocytes (hématéine-éosine).

1- Anti-CD20 non conjugué

Depuis 1998, le Rituximab a été utilisé en monothérapie dans les lymphomes folliculaires en rechute, avec des taux de réponse de l'ordre de 50 % et une durée de réponse d'environ 1 an, mais sans potentiel curatif [103]. Le taux de réponse n'est guère inférieur en cas de reprise ultérieure du traitement de réponse chez les répondeurs. Dans la série de 58 patients traités pour la seconde fois, le taux de réponse a atteint 40 %, dont 11 % de réponses complètes, et la durée médiane de réponse était supérieure à 16 mois.

Les meilleurs résultats du Rituximab sont obtenus chez des patients non traités auparavant et se présentant avec une faible masse tumorale. Le taux de réponse atteint alors 73 % (Tableau VII) mais il importe de souligner que ces patients bénéficient en l'absence de tout traitement d'une médiane de progression de 24 mois [104].

C'est la raison pour laquelle aucune conclusion définitive n'est possible sans une étude randomisée prospective. Dans un cadre international, un essai clinique a été mis en place pour comparer l'administration de Rituximab d'emblée ou seulement après progression. Certaines équipes ont aussi proposé, pour retarder les rechutes, un traitement d'entretien après réponse au Rituximab. Le schéma d'entretien peut comporter une série de 4 injections hebdomadaires tous les 6 mois pendant 2 ans ou une injection tous les 2 à 3 mois à raison de 4 injections au total [105]. Il semble que ce soit plutôt ce dernier schéma qui doit prévaloir. Des études prospectives tenteront de répondre à la question de l'intérêt d'un traitement d'entretien après une rémission induite par immunochimiothérapie.

Tableau VII : Rituximab en monothérapie dans les lymphomes folliculaires : comparaison des taux de réponse objective selon la situation clinique des patients [104].				
Auteur	Situation clinique	Nombre de patients	Taux de réponse	Durée médiane
McLaughlin	Rechute	166	48 %	12 mois
Davis	Déjà traités	58	40 %	16,3 mois
Colombat	Non traités	49	73 %	18 mois

2- Immunochimiothérapie

Le Rituximab peut aussi être administré en association à une chimiothérapie. Dans une étude pilote publiée en 1999 et mise à jour en 2004, le taux de réponse de l'association R-CHOP (6 cycles) chez 29 patients a été de 100 %, avec une durée médiane de réponse de 83 mois [106]. Plusieurs études randomisées sont en cours. L'une d'elles a évalué chez plus de 300 patients le schéma CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) associé ou non au Rituximab (Tableau V) [107]. Les résultats sont éloquentes, tant en termes de réponse globale (81 % contre 57 %) ou complète (41 % contre 10 %) qu'en termes de délai avant progression (32 mois contre 15 mois, $p < 0,0001$). Les résultats préliminaires de l'étude conjointe du GELA et du GOELAMS FL 2000 dans les lymphomes folliculaires de forte masse plaident aussi en faveur du

bénéfice de l'ajout de Rituximab par rapport à l'association de référence CHVp + interféron. Le Rituximab permet de diminuer le nombre de cures de chimiothérapie de 12 à 6 tout en améliorant la survie sans événement. Le Rituximab est aussi utilisé dans les lymphomes folliculaires en rechute, associé à la fludarabine ou à une chimiothérapie de mobilisation afin de recueillir des cellules souches « purgées » avant une éventuelle autogreffe.

Tableau VIII : Résultats comparés de la radio-immunothérapie et de l'immunothérapie dans les lymphomes B folliculaires en rechute, réfractaires ou transformés [109].

	Bexxar® ¹³¹ I	Zevalin® ⁹⁰ Y	Rituximab
Nombre de patients	78	73	70
Traitements antérieurs	2	2	2
Nombre médian de lignes			
Résistance à la dernière chimiothérapie**	23 %	49 %	47 %
Histologie			
Folliculaire	80 %	75 %	83 %
Transformation	17 %	12 %	6 %
Lymphocytaire	3 %	12 %	11 %
Atteinte médullaire		43 %	36 %
Forte masse tumorale	41 %	29 %	33 %
Taux de rémission complète	33 %	30 %	16 % p = 0,04
Durée de réponse	>18 mois	14,2 mois	12,1 mois p = 0,06

La comparaison entre Zevalin® et Rituximab résulte d'une étude randomisée et publiée.

3- Anticorps monoclonaux radioactifs

Le concept de radio-immunothérapie des lymphomes repose sur leur sensibilité marquée à la radiothérapie, même à dose assez faible, et sur le rôle potentiellement curateur de l'irradiation dans les formes localisées. Cependant la plupart des lymphomes folliculaires se présentent d'emblée à un stade disséminé ou avec une forte masse, ce qui les rend inaccessibles à une irradiation externe. Deux anticorps radioactifs à l'anti-CD20 sont commercialisés dans le monde et ont pour cible thérapeutique les lymphomes B : Bexxar® et Zevalin®. Le seul anticorps commercialisé en France est Zevalin®, couplé à l'yttrium 90, ce qui permet une administration aisée, sans mesures particulières de radioprotection.

Dans les rechutes de LNH folliculaire, Zevalin®, administré une semaine après une injection de Rituximab à la dose de 250 mg/m², a donné lieu dans une série de 57 patients réfractaires au Rituximab à des taux de réponses objectives de 74 % [108]. La toxicité, acceptable, est surtout hématologique, avec 34 % de neutropénies de grade 4. Les durées de réponses sont assez brèves : le délai médian avant progression est de 6,8 mois.

Dans une étude randomisée, Zevalin® a été comparé au Rituximab dans 143 cas de rechute de LNH de faible grade, parfois histologiquement transformés (Tableau VIII) [109]. Le taux de réponses objectives a été plus élevé dans le bras Zevalin® (80 % contre 56 %) ainsi que le taux de rémissions complètes (30 % contre 16 %), mais la durée médiane de réponse n'était pas significativement différente (14,2 contre 12,1 mois).

Le traitement par Zevalin® ne doit être envisagé que chez les patients inéligibles pour l'intensification thérapeutique avec autogreffe :

- âge physiologique trop élevé ;
- absence de greffon hématopoïétique ;
- rechute après autogreffe.

Des études sont aussi en cours pour évaluer la possibilité de substituer Zevalin® à l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement préalable à l'autogreffe.

Dans une étude pilote de Kaminski et al. 76 patients ont été traités par Bexxar® en première ligne pour un lymphome folliculaire étendu. Il est rapporté un taux de réponses complètes de 75 %, avec surtout parmi celles-ci une proportion élevée de réponses moléculaires (80 %). Les risques à long terme sont toutefois inconnus. La radioimmunothérapie ne saurait actuellement être considérée comme un traitement de première ligne des lymphomes folliculaires en dehors du cadre d'études cliniques rigoureuses.

C- Lymphomes T

Plus rares, ils représentent moins de 10 % des lymphomes et ont un pronostic particulièrement péjoratif s'ils sont non anaplasiques (CD30+).

Tableau IX : Principales entités des lymphomes à cellules NK/T [91]

Formes leucémiques

- Leucémie T à lymphocytes granuleux
- Leucémie/lymphome T de l'adulte
(associé à HTLV-1)

Formes ganglionnaires

- Lymphome T périphérique sans autre spécification (SAS)
- Lymphome T angio-immunoblastique
- Lymphome à grandes cellules anaplasiques T
[*diverses translocations, surtout t(2;5)*]

Formes extra ganglionnaires cutanées

- Mycosis fongoïde/syndrome de Sézary
- Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
(sans translocation)

Formes extra ganglionnaires autres

- Lymphome NK/T de type nasal
- Lymphome T intestinal de type entéropathie

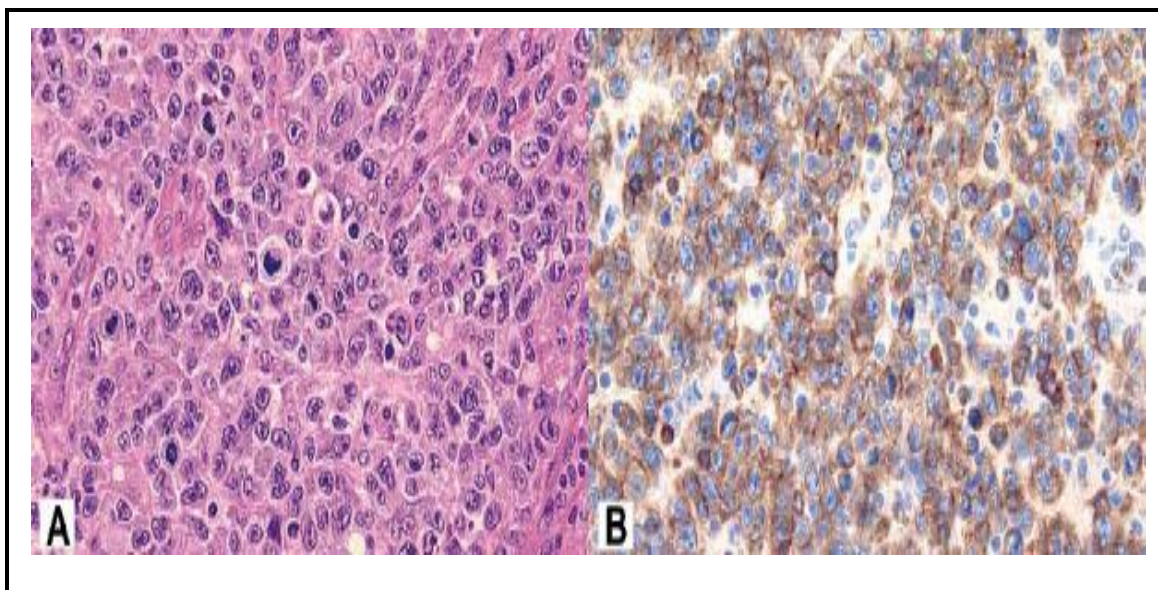


Figure 13 : Lymphome T périphérique sans autres spécification ganglionnaire [91].

A. Association de cellules lymphoïdes de taille variable avec noyaux très irréguliers (hémateïne-éosine).

B. Ces cellules expriment le CD3 signant leur origine Des lymphoïde T (immunopéroxydase).

1. Anti-CD52 ou MabCampath®

Cet anticorps se fixe sur la membrane cellulaire de 95 % des lymphocytes et a montré une relative efficacité dans certains lymphomes T cutanés ou T périphériques, au prix d'un effet immunosuppresseur important [110].

2. Anti-CD30

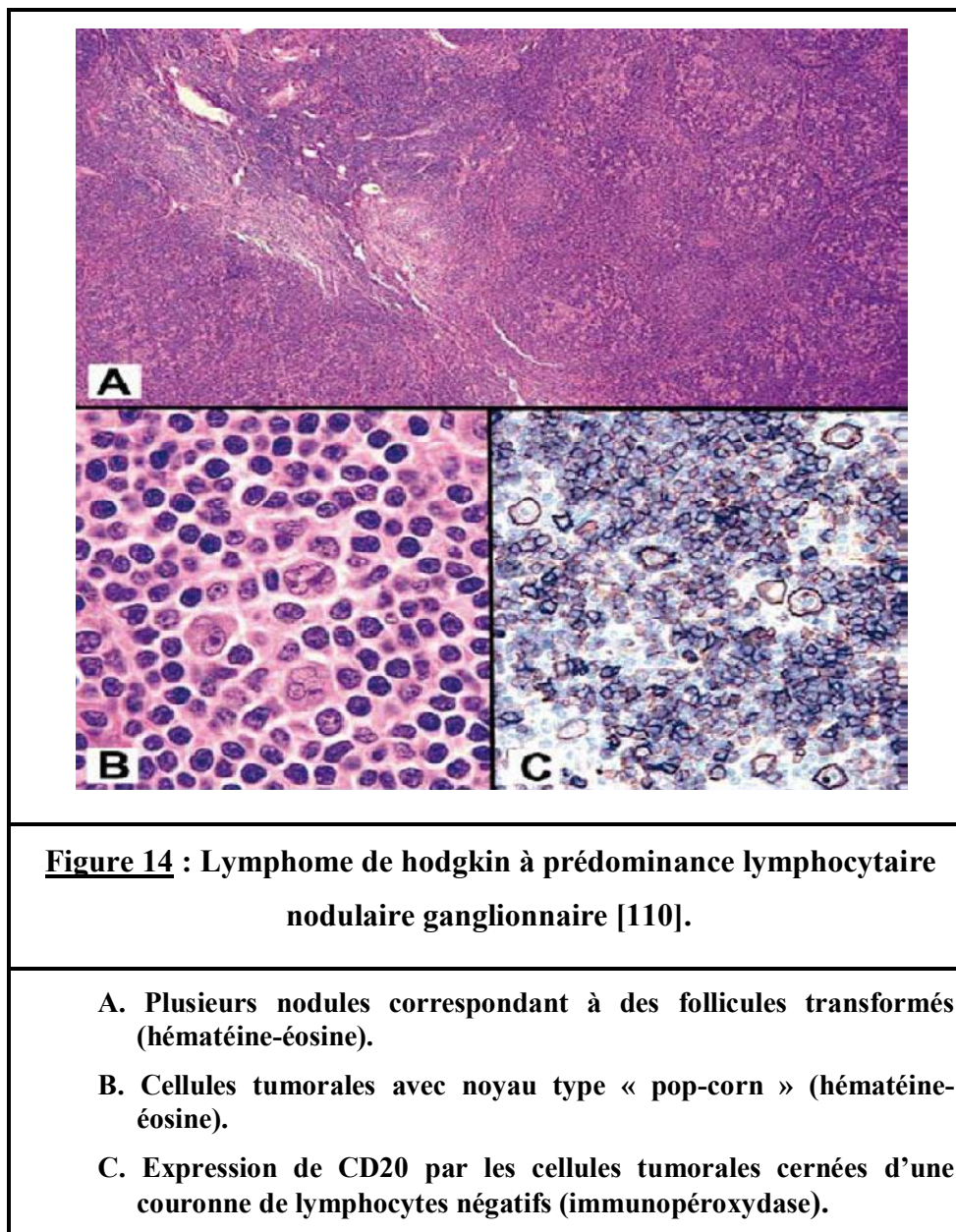
Des études sont en cours dans les lymphomes anaplasiques mais il s'agit de lymphomes rares.

D- LYMPHOMES DE HODGKIN

Néoplasie du sujet jeune, représente environ 35 à 40 % de tous les lymphomes elle se traduit essentiellement par l'apparition d'adénopathies dans un ou plusieurs territoires superficiels ou profonds (en particulier médiastin).

Le stade d'extension de la maladie apprécié en quatre stades dans la classification de Ann Arbor joue un rôle important dans la stratégie thérapeutique et l'appréciation du pronostic. Seule la biopsie ganglionnaire permet de poser un diagnostic formel. Deux grandes variétés de lymphome de Hodgkin sont aujourd'hui reconnues :

- Lymphome de Hodgkin classique.
- Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire



Les lymphomes de Hodgkin étant très chimiosensibles et curables dans près de 90 % des cas, la place des anticorps est restreinte et difficile à évaluer.

Dans des études assez anciennes, des données ont été obtenues avec des anticorps antiferritine, des immunotoxines, des radioconjugués, ou plus

récemment des anticorps anti-CD25 ou CD30, conjugués ou non [110]. Pour l'instant, aucune molécule n'a sa place dans la stratégie thérapeutique, en dehors de Mabthera® dans les lymphomes hodgkiniens nodulaires (ou paragranulomes de Poppema) en rechute [111].

E- Leucémie lymphoïde chronique

1. Alemtuzumab ou MabCampath®

- **Leucémie prolymphocytaire T**

Très rares, ces leucémies représentent moins de 3 % des lymphoproliférations T et sont de mauvais pronostic. Il n'y a pas de traitement standard. Les agents alkylants n'étant pas efficaces, les patients sont le plus souvent traités par la désoxycorymbine (Leustatine®). Chez 76 patients, pour la plupart déjà traités antérieurement, MabCampath® a induit 51 % de réponses dont 39 % de rémissions complètes [112]. Malgré ces taux de réponses intéressants, la leucémie prolymphocytaire reste une affection incurable. Le délai médian avant progression était de 4,5 mois dans l'ensemble de la population des répondeurs et de 8,7 mois chez les patients mis en rémission complète. L'immunosuppression induite par le traitement est marquée par 62 % d'épisodes fébriles et 13 % d'infections documentées, responsables de 2 décès en rapport avec une pneumonie avec sepsis.

- **Leucémie lymphoïde chronique B commune (LLC)**

Ces leucémies ont une évolution lente, s'étendant souvent sur une vingtaine d'années, mais lorsque la maladie progresse il n'y a pas de traitement à potentiel curatif. Chez les patients devenus résistants à la fludarabine, la survie médiane est inférieure à 1 an. MabCampath® a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre

d'une étude de phase II internationale chez des patients ayant déjà reçu de la fludarabine [113]. Quatre-vingt-treize patients dont l'âge médian était de 63 ans, atteints de LLC évoluée, tous déjà traités antérieurement par la fludarabine, ont été inclus dans cette étude ; 52 % avaient rechuté après une réponse à la fludarabine et 48 % avaient été réfractaires d'emblée. Le traitement a été administré selon le schéma classique décrit plus haut, pour une durée maximale de 12 semaines et sous couvert d'une prémédication adéquate. Lors de l'évaluation à la 16^{ème} semaine, 33 % des patients avaient eu une réponse objective, avec seulement deux réponses complètes. Le délai médian de réponse est de 45 jours et la durée médiane de réponse de 8,7 mois (2,5 – 22,5 mois). L'hyperlymphocytose circulante est presque constamment réduite (93 %) mais les réponses sont plus rares au niveau médullaire (48 %) et surtout ganglionnaire (27 %). La survenue d'une réponse ganglionnaire est très peu probable si le diamètre des adénopathies dépasse 2 cm. La médiane de survie chez les patients répondeurs est de 30 mois. Les complications infectieuses ont été fréquentes. Observées chez 53 % des patients, leur nature est diverse, bactérienne ou virale, avec en particulier 15 % de septicémies dont 2 décès. Une prophylaxie par le cotrimoxazole est indispensable. Plus spécifiques sont les réactivations virales de type herpétique, justifiant une prophylaxie continue par l'aciclovir, ou à cytomégalovirus, justifiant une surveillance de l'antigénémie à partir de la 4^e semaine de traitement. Compte tenu de ces résultats, MabCampath® a obtenu l'AMM dans les LLC résistantes à la fludarabine. Il est recommandé de l'utiliser de préférence dans les LLC de stade C plutôt que de stade B, étant donné sa faible efficacité sur les adénopathies.

L'utilisation de MabCampath® à un stade plus précoce de l'évolution fait l'objet d'études. L'association de MabCampath® et de fludarabine s'étant révélée très fortement immunosuppressive, on tend plutôt à induire une rémission par la fludarabine seule ou associée au cyclophosphamide, puis à proposer un traitement d'entretien par MabCampath®. Une étude prospective est en cours. D'autres équipes suggèrent d'utiliser MabCampath® pour la « purge in vivo » de la moelle avant autogreffe.

2. Rituximab (Mabthera®)

L'antigène CD20 est présent à la surface des lymphocytes de LLC B mais les premières études du Rituximab avaient montré une assez faible efficacité dans les lymphomes B lymphocytiques, avec un taux de réponse de 12 % [114]. L'une des raisons de la plus faible efficacité dans la LLC est sans doute la faiblesse de l'expression du CD20, ce qui a justifié des essais cliniques à doses plus élevées. Une équipe américaine a ainsi conclu à l'existence d'une relation dose-réponse, avec des taux de réponse pouvant s'élever à 36 % [115].

L'utilisation du Rituximab dans les LLC tire surtout son intérêt de la potentialisation de son activité avec la fludarabine, démontrée in vitro puis in vivo [116]. Le schéma thérapeutique FCR (Tableau X) offre des taux de réponse de plus de 80 %. Une étude internationale randomisée est en cours dans laquelle le Rituximab sera testé à plus forte dose à partir de la 2^e cure.

Tableau X : Protocole FCR dans la leucémie lymphoïde chronique [116].			
date	J1	J2	J3
Fludarabine 30mg/m ²	×	×	×
Mabthera® 375 mg/m ² Puis 500 mg/m ² à partir de la cure 2	×		
Cyclophosphamide 250 mg/m ²	×	×	×

F-Leucémies aiguës myéloïdes

Elles se caractérisent par la prolifération rapide de précurseurs médullaires des trois lignées, aboutissant à l'accumulation dans le sang et la moelle de cellules immatures, détruisant l'hématopoïèse normale.

Le traitement des LAM repose sur des chimiothérapies combinant une anthracycline et la cytarabine.

Les taux de rémission complète sont importants mais les rechutes sont très fréquentes, rendant compte d'un taux médiocre de survie à long terme, inférieur

à 30 % et plus faible encore chez les sujets âgés ou dans les formes cytogénétiques défavorables. [89,117].

Monothérapie : Une étude de phase I menée chez 40 patients atteints de LAM réfractaire a montré un taux de réponse mineure de 20 % et de normalisation de l'hémogramme de 8 %. Dans l'étude ultérieure de phase II, la posologie de Mylotarg® a été de 9 mg/m² (2 doses à 14 jours d'intervalle), chez 142 patients inclus dans 3 études multicentriques.

Les patients devaient avoir eu une rémission complète d'au moins 3 mois (11 mois en médiane). Seuls 77 % des patients ont pu recevoir les 2 doses et 29 % ont été mis en rémission complète (dont la moitié avec une thrombopénie de grade I persistante). Le taux de réponse n'était pas influencé par le caryotype initial. Aucun bénéfice de survie n'a été montré mais le produit a reçu une autorisation de la FDA pour le traitement des rechutes de LAM du sujet âgé

Combinaisons : Mylotarg® a été associé à de nombreuses chimiothérapies efficaces dans les LAM en rechute, en particulier la cytarabine, la daunorubicine, l'idarubicine, le topotecan, la fludarabine, etc., avec des taux de rémission complète variant de 10 à 42 % mais en général de courte durée, pour une médiane variant de 2 à 8 mois. La toxicité hépatique semble majorée dans les associations, avec un risque de maladie veino-occlusive(MVO) du foie de 6 à 14 % [117].

Plus récemment, Mylotarg® a été utilisé en première ligne, soit seul, avec des taux de rémissions faibles, soit en association chez le sujet âgé, à doses réduites afin de limiter le risque de toxicité hépatique. Ces études ne sont pas concluantes pour l'instant sur le bénéfice du Mylotarg® par rapport aux chimiothérapies de référence.

Il a aussi été utilisé en traitement d'entretien chez des patients atteints de LAM en rémission. Vingt-deux patients ont reçu un nombre médian de 3 cures de Mylotarg® et le taux de survie sans échec à 1 an est de 32 %. Mylotarg® semble très efficace dans la leucémie à promyélocytes résistante à l'association ATRA-anthracyclines. En cas de rémission par Mylotarg®, la réalisation ultérieure d'une allogreffe de consolidation pose le problème du risque de MVO. Selon une étude menée chez 25 patients, l'incidence des MVO a été de 20 % et a même atteint 36 % si le conditionnement de l'allogreffe comprenait du busulfan. La date de survenue est de plus relativement tardive (20 jours après la greffe). Il apparaît donc clairement que le risque de MVO au décours de l'allogreffe est accru si les patients ont reçu Mylotarg® dans l'année précédant le traitement intensif.

En conclusion, Mylotarg® représente un apport encore mineur pour le traitement des LAM de l'adulte mais peut entraîner des rémissions chez des patients sélectionnés, susceptibles de recevoir par la suite une allogreffe. Il faut en revanche rester très prudent dans les associations aux autres cytotoxiques, en raison du risque de MVO hépatique [89, 90, 117].



Conclusion



Les anticorps monoclonaux représentent une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge des hémopathies malignes, et ceci en raison des avancées dans les technologies actuelles qui permettent la conception d'anticorps monoclonaux, sous forme d'immunoglobine de différentes tailles.

Ces anticorps monoclonaux commencent à apparaître dans le myélome, le lymphome à cellules du manteau et la maladie de Hodgkin. Ces résultats sont d'autant plus encourageants que la plupart des anticorps peuvent être conjugués à des molécules cytotoxiques ou à des radioéléments, ce qui permet de majorer leurs effets tout en préservant la réduction de toxicité. En outre, l'association aux chimiothérapies classiques peut être dans de nombreux cas synergique. Il est ainsi possible, dans un avenir proche, d'envisager un traitement moins toxique possible et associant plusieurs cibles thérapeutiques.



Annexes



Tableau XI : Evaluation du prix moyen des traitements par anticorps monoclonaux (Prix hospitalier)

Nom commercial	Prix approximatif par injection	Posologie et durée du traitement
Mabthera®	2000 €/inj	1 inj/sem* 4à8 semaines
Mabcampath®	510 €/inj	3 inj/sem pendant 4 à 12 semaines
Humira®	670 €/inj	1 inj toutes les 2 semaines, durée indéterminée
Hérceptine®	700 €/inj (femme de 60 Kg)	1 inj / sem *4 à 8 semaines
Remicade® Traitement pour la PR	1500 €/inj	3 initiales puis 1 inj toutes les 8 semaines durée indéterminée
Remicade® Traitement de la MC	2500 €/inj	3 inj initiales puis 1 inj toutes les 6 semaines si nécessaire
Reopro®	700 €/inj	0.25 mg/Kg puis 10 mg/min pendant 12h
Orthoclone OKT3®	560 €/inj	1 inj/jour pdt 10 à 14 jours
Simulect®	1500 €/inj	2 injections
Zenapax®	1100 €/inj	1 inj tous les 4 jours,5 au total
Synagis®	900€/inj	1 inj/mois pdt la période à risque 4-5 mois

Les doses sont calculées pour un homme de 70 Kg, 1.80m

Abréviations : PR : Polyarthrite rhumatoïde

MC : maladie de crohn

Tableau XII : Anticorps monoclonaux commercialisés au Maroc (liste non exhaustive)

Spécialité	Principe actif	présentations	Prix PPM (en Dirhams)
MBTHERA	Rituximab	Solution à diluer pour perfusion à 100 mg/10 ml (2 Flacons de 10 ml)	6176,10
		Solution à diluer pour perfusion à 500 mg/50ml (1 Flacon de 50 ml)	15444,00
HERCEPTIN	Trastuzumab	Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 150 mg Flacon de 15 ml,boite unitaire	20 972,00
ORTHOCLONE OKT3	Muromonab CD3	Solution injectable à 1 mg/ml :5 ampoule de 5 ml	35960,60



Résumé



RESUME

Titre : les anticorps monoclonaux utilisés dans les hémopathies malignes

Auteur : Youssef EL.HAOUI

Mots clés : Anticorps monoclonaux – Thérapeutiques ciblée – Hémopathies malignes.

Les anticorps monoclonaux ont pris une place importante dans le traitement des hémopathies malignes. L'apparition des modèles animaux a facilité l'augmentation du répertoire thérapeutique en ces molécules.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects moléculaires des anticorps monoclonaux utilisés en hématologie en insistant sur leur mode d'obtention et leur cible potentielle.

En effet, la compréhension des mécanismes physiopathologiques des cancers du sang a permis de développer des thérapeutiques ciblées par ces anticorps monoclonaux qui ont principalement pour effet de rétablir la différenciation et la prolifération et d'induire l'apoptose induisant l'amélioration de la survie des patients. Par ailleurs, ces molécules viennent potentialiser la chimiothérapie dont l'efficacité est parfois insuffisante et les effets indésirables dramatiques. Le soulagement et la rémission recherchés par les thérapies ciblées sont contre balancés par le cout onéreux.

SUMMARY

Title: Monoclonal Antibodies used in hematologic Malignancies

Author: Youssef EL.HAOUI

Keywords: Monoclonal Antibodies-Hematologic Malignancies

Monoclonal antibodies have become important in the treatment of hematologic malignancies. The development of animal models has facilitated the increase in the therapeutic repertoire in these molecules. The aim of our study was to report the molecular aspects of monoclonal antibodies used in hematology with emphasis on their breeding and their potential target.

Indeed, understanding the pathophysiological mechanisms of blood cancers has led to the development of targeted therapies for these monoclonal antibodies for the principal purpose of restoring the differentiation and proliferation and induces apoptosis inducing improved survival patients. Moreover, these molecules come potentiate chemotherapy whose efficacy is sometimes insufficient and adverse effects dramatic. Relief and remission sought by targeted therapies are balanced against the cost expensive.

ملخص

العنوان : الأجسام المضادة أحادية النسيلة واستعمالاتها في الأمراض الدموية الخبيثة.

من طرف : يوسف الهاوي

الكلمات الرئيسية : الأجسام المضادة أحادية النسيلة-العلاجات الهادفة-الأمراض الدموية الخبيثة.

أصبحت الأجسام المضادة أحادية النسيلة تحتل مكانا مهما في علاج الأورام الدموية الخبيثة ، خصوصا مع ظهور نماذج أكثر تطورا مشتقة من النماذج الحيوانية زادت من خزينة الأجسام المضادة. الهدف من دراستها هو وضع تقرير حول الأجسام المضادة أحادية النسيلة المستخدمة في الدم، مع التركيز على تصنيعها وأهدافها المهمة.

يعد فهم الآليات الفيزيولوجية المرضية لسرطان الدم السبب الرئيسي الذي أدى إلى تطوير العلاجات الهادفة و التي من بينها الأجسام المضادة أحادية النسيلة حيث الغرض الرئيسي منها هو إعادة تقنين التحولات والتكاثر الخلوي ، و تحفيز الموت الخلوي لتحسين نسبة عيش المرضى. علاوة على ذلك ، تأتي هذه الجزيئات لتحفيز فعالية العلاج الكيميائي الذي لا يكفي في بعض الأحيان زيادتنا على آثاره الجانبية الضارة الخطيرة. على الرغم من النتائج الكبيرة التي تسعى العلاجات الهادفة لتحقيقها إلى أنها تبقى تعاني من التكلفة التي تعد باهظة الثمن.



Références



[1] EHRILCH P.

Collected studies on immunology, vol II.

New York, John Wiley, 1906: 442-447.

**[2] WRIGHT PW, HELLSTROM KE, HELLSTROM E,
BERNSTEIN ID.**

Serotherapy of malignant disease.

Med Clin North Am 1976; 60: 607-622.

[3] KOHLER G, MILSTEIN C.

Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity.

Nature 1975; 256: 495-197

[4] NADLER LM, STASHENKO P, HARDY R et al.

Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen.

Cancer Res 1980, 40: 3147-3154.

[5] MILLER RA, LEVY R.

Response of cutaneous T cell lymphoma to therapy with hydroma monoclonal antibody.

Lancet 1981; 2: 226-230.

- [6] **MILLER RA, MALONEY DG, WARNKE R, LEVY R.**
Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody.
N Engl J Med 1982; 306: 517-522.
- [7] **LE FRANC M-P, FOUGEREAU.**
Structure et génétique moléculaire des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T.
In : Revillard J, éd. Immunologie. Bruxelles : de Boeck Université ; 1998, pp. 47-61.
- [8] **Köhler G, Milstein C.**
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Nature 1975; 256:495-7.
- [9] **Mc Cafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ.**
Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains.
Nature 1990; 348, 552-4.
- [10] **Harlow Ed, Lane D.**
Antibodies A laboratory manual Cold Spring.
Harbor Laboratory. 1988.

- [11] **Al Saati T, Blancher A, Calvas P, Neulat-Duga I, Delsol G.**
Production of monoclonal antibodies using spleen cells from nude mice bearing human tumors.
Ann Pathol 1987; 7:1-8.
- [12] **Al Saati T, Caspar S, Brousset P, et al.**
Production of anti-B monoclonal antibodies (DBB.42, DBA.44, DNA.7, and DND.53) reactive on paraffin-embedded tissues with a new B-lymphoma cell line grafted into athymic nude mice.
Blood 1989;74:2476-85.
- [13] **Thervet E.**
Humanisation des anticorps monoclonaux: utilisation en thérapeutique humaine.
Méd Thérapeutique 2001,7:433-439.
- [14] **Rossi S, Laurino L, Furlanetto A, et al.**
Rabbit monoclonal antibodies: a comparative study between a novel category of immunoreagents and the corresponding mouse monoclonal antibodies.
Am J Clin Pathol 2005;124: 295-302.
- [15] **Bezian J.H, Moynet D, Comeau S, Chagnaud J.L.**
L'ingénierie des anticorps et ses applications.
Rev française des laboratoires 2000; N° 327:105-9

- [16] **Winter G, Griffiths AD, Hawkins RE, Hoogenboom HR.**
Making antibodies by phage display technology.
Annu Rev Immunol 1994;12:433-55.
- [17] **Watkins NA, Ouwehand WH.**
Introduction to antibody engineering and phage display.
Vox Sang 2000; 78:72-9.
- [18] **Little M, Kipriyanov M, Le Gall F, Moldenhauer G.**
Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies.
Immunol Today 2000;21 : 364-370.
- [19] **Jakobovits A, Amado RG, Yang X, Roskos L, Schwab G.**
From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice.
Nat Biotechnol 2007; 25:1134-43.
- [20] **De Genst E, Saerens D, Muyldermans S, Conrath K.**
Antibody repertoire development in camelids.
Dev Comp Immunol 2006; 30:187-98.
- [21] **Muyldermans S, Baral TN, Retamozzo VC, et al.**
Camelid immunoglobulins and nanobody technology.
Vet Immunol Immunopathol 2009;128:178-83.

[22] Chapuis B.

Les anticorps monoclonaux, outil thérapeutique en hématologie.

Méd et Hygiène 2004; 62; 798-802.

[23] Solal-Céligny P.

Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux. Applications au traitement des syndromes lymphoprolifératifs de phénotype B.

Hématologie 2000; 6: n°special: 5-10.

[24] Bannerji R, Kitada S, Flinn IW, Pearson M, Young D, Reed JC, et al.

Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance.

J Clin Oncol 2003 ; 21 : 1466-71.

[25] Lévêque D.

Propriétés pharmacocinetiques des anticorps monoclonaux.

J Pharm Clin 2002;21:271-7.

[26] SANDS H, JONES PL, SHAH SA, PALME D, VESSELLA RL, GALLAGHER BM.

Correlation of vascular permeability and blood with monoclonal antibody uptake by human Clouser and renal cell xenografts.

Cancer Res 1988; 48: 188-93.

- [27] **YOKOTA T, MILENIC DE, WHITLOW M, SCHLOM J,**
Rapid tumor penetration of a single-chain Fv and comparison with other immunoglobulin forms.
Cancer Res 1992; 52: 3402-8
- [28] **CHAPMAN AP.**
PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review.
Adv Drug Deliver Rev 2002; 54: 531-45.
- [29] **GHETIE MA, BRIGHT H, VITETTA ES.**
Homodimers but not monomers of Rituxan (chimeric anti-CD20) induce apoptosis in human B-lymphoma cells and synergize with a chemotherapeutic agent and an immunotoxin.
Blood 2001; 97: 1392-8.
- [30] **McKEAGE K, PERRY CM.**
Trastuzumab.
Drugs 2002; 62: 209-43
- [31] **KOBAYASHI N, SUZUKI Y, TSUGE T, OKUMURA K, RA C, TOMINO Y.**
FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells.
Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282: F358-65.

- [32] **SAEZ-LLORENS X, CASTANO E, NULL D, et al.**

Safety and pharmacokinetics of a intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia.

Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 787-91

- [33] **BERINSTEIN NL, GRILLO-LOPEZ AJ, WHITE CA, BENCE-BRUCKLER I et al.**

Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-hodgkin's lymphoma.

Ann Oncol 1998 Sep; 9(9): 995-1001

- [34] **IGARASHI T, KOBAYASHI Y, OGURA M, et al.**

Factors affecting toxicity, response and progression free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a japanese phase II study.

Ann Oncol 2002; 13: 928-43.

- [35] **DOWELL JA, KORTH-BRADLEY J, LIU H et al.**

Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibody targeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse.

J Clin Pharmacol 2001 Nov; 41 (11): 1206-14

[36] MOULD DR, SWEENEY KR.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies mechanistic modeling applied to drug development.

Curr Opin Drug Discov Devel. 2007 Jan; 10(1): 84-96

[37] WINKLER U, JENSEN M, MANZKE O, et al.

Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8).

Blood 1999; 94: 2217-24.

[38] ABOU MOURAD Y, TAHER A, SHAMSEDDINE A.

Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD20.

Hematol J 2003; 4: 222-4.

[39] CHESON BD.

Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas.

Blood 2003; 101: 391-8.

[40] MCLAUGHLIN P, GRILLO-LOPEZ AJ, LINK BK, et al.

Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program.

J Clin Oncol 1998; 16: 2825-33.

- [41] **TANG SC, HEWITT K, REIS MD, BERINSTEIN NL.**
Immunosuppressive toxicity of Campath-1H monoclonal antibody in the treatment of patients with recurrent low-grade lymphoma.
Leuk Lymphoma 1996; 24: 93-101.
- [42] **BASTIE JN, SUZAN F, GARCIA I, et al.**
Veno-occlusive disease after an anti-CD33 therapy (gemtuzumab ozogamicin).
Br J Haematol 2002; 116: 924.
- [43] **SIEVERS EL, LARSON RA, STADTMAUER EA, et al.**
Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse.
J Clin Oncol 2001; 19: 3244-5.
- [44] **PAPADAKI T, STAMATOPOULOS K, STAVROYIANNI N, et al.**
Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in rituximab-treated lymphoma patients: Report of two cases.
Leuk Res 2002; 26: 597-600.
- [45] **VOOG E, MORSCHHAUSER F, SOLAL-CELIGNY P.**
Neutropenia in patients treated with rituximab.
N Engl J Med 2003; 348: 2691-4.

- [46] **Desgranges C.**
Anticorps monoclonaux et thérapeutiques
Pathologie et biologie 2004 ; 52 :351-364.
- [47] **Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, et al.**
Consensus conference: implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - report of a European workshop.
Eur J Cancer 2008; 44:366-73.
- [48] **Cao Y,Iam L.**
Bispecific antibody conjugates in therapeutics.
Adv Drug Delivery Rev 2003; 55:171-197.
- [49] **Strachan T, Read A.**
thérapie génique et autres approches thérapeutiques de génétique moléculaire. In : Strachan T,Read A,éd.
Génétique moléculaire humaine.paris :flammarion ;1998.p 551-588.
- [50] **Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF.**
Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen.
J Immunol 1980; 125: 1678-85.
- [51] **Bubien JK, Zhou LJ, Bell PD, Frizzell RA, Tedder TF.**
Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes.
J Cell Biol 1993; 121: 1121-32.

[52] Tedder TF, Engel P.

CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes.

Immunol Today 1994; 15: 450-4.

[53] Deans JP, Kalt L, Ledbetter JA, Schieven GL, Bolen JB, Johnson P.

Association of 75/80-kDa phosphoproteins and the tyrosine kinases Lyn, Fyn, and Lck with the B cell molecule CD20. Evidence against involvement of the cytoplasmic regions of CD20.

J Biol Chem 1995 ; 270 : 22632-8.

[54] Hofmeister JK, Cooney D, Coggeshall KM.

Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis.

Blood Cells Mol Dis 2000; 26: 133-43.

[55] Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al.

Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20.

Blood 1994; 83: 435-45.

[56] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV.

Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets.

Nat Med 2000; 6: 443-6.

- [57] **Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S.**
Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms.
Scand J Immunol 2000; 51: 634-41.
- [58] **Shan D, Ledbetter JA, Press OW.**
Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies.
Blood 1998; 91: 1644-52.
- [59] **Engel P, Nojima Y, Rothstein D, Zhou LJ, Wilson GL, Kehrl JH, et al.**
The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils, and monocytes.
J Immunol 1993; 150: 4719-32.
- [60] **Sato S, Tuscano JM, Inaoki M, Tedder TF.**
CD22 negatively and positively regulates signal transduction through the B lymphocyte antigen receptor.
Semin Immunol 1998; 10: 287-97.
- [61] **Coleman M, Goldenberg DM, Siegel AB, et al.**
Epratuzumab: targeting B-cell malignancies through CD22.
Clin Cancer Res. 2003;9(10 Pt 2):3991S-3994S.

[62] **Rosenwasser LJ, Meng J.**

Anti-CD23.

Clin Rev Allergy Immunol 2005; 29: 61-72.

[63] **Poole JA, Meng J, Reff M, Spellman MC, Rosenwasser LJ.**

Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects.

J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 780-8.

[64] **Crawford DH, Catovsky D.**

In vitro activation of leukaemic B cells by interleukin-4 and antibodies to CD40.

Immunology 1993; 80: 40-4.

[65] **Tong X, Long L.**

In vitro activity of a novel fully human anti-CD40 antibody CHIR-12.12 in chronic lymphocytic leukemia: blockade of CD40 activation and induction of ADCC.

Blood 2004; 104.

[66] **Vyth-Dreese FA, Boot H, DelleMijn TA, Majoor DM, Oomen LC, Laman JD, et al.**

Localization in situ of costimulatory molecules and cytokines in B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Immunology 1998; 94: 580-6.

- [67] **Dorfman DM, Schultze JL, Shahsafaei A, Michalak S, Gribben JG, Freeman GJ, et al.**

In vivo expression of B7-1 and B7-2 by follicular lymphoma cells can prevent induction of T-cell anergy but is insufficient to induce significant T-cell proliferation.

Blood 1997 ; 90 : 4297-306.

- [68] **Suvas S, Singh V, Sahdev S, Vohra H, Agrewala JN.**

Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma.

J Biol Chem 2002; 277: 7766-75.

- [69] **Nickoloff BJ, Nestle FO, Zheng XG, Turka LA.**

T lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycosis fungoides express B7-1: a ligand for CD28.

Blood. 1994;83:2580–2586.

- [70] **Gottlieb AB, Kang S, Linden KG, et al.**

Evaluation of safety and clinical activity of multiple doses of the anti-CD80 monoclonal antibody, galiximab, in patients with moderate to severe plaque psoriasis.

Clin Immunol. 2004; 111:28–37.

- [71] **Xia MQ, Hale G, Lively MR, Ferguson MA, Campbell D, Packman L, et al.**
Structure of the Campath-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositolanchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis.
Biochem J 1993; 293(Pt 3): 633-40.
- [72] **Hale G, Cobbold S, Novitzky N, Bunjes D, Willemze R, Prentice HG, et al.**
Campath-1 antibodies in stem-cell transplantation.
Cytotherapy 2001; 3: 145-64.
- [73] **Xia MQ, Hale G, Waldmann H.**
Efficient complement-mediated lysis of cells containing the CAMPATH-1 (CDw52) antigen.
Mol Immunol 1993; 30: 1089-96.
- [74] **Wing MG, Moreau T, Greenwood J, Smith RM, Hale G, Isaacs J, et al.**
Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells.
J Clin Invest 1996; 98: 2819-26.

- [75] **Lucio P, Gaipa G, van Lochem EG, van Wering ER, Porwit-MacDonald A, Faria T, et al.**
Biomed-I concerted action report: flow cytometric immunophenotyping of precursor B-ALL with standardized triplestainings. Biomed-1 concerted action investigation of minimal residual disease in acute leukemia: International Standardization and Clinical Evaluation.
Leukemia 2001; 15: 1185-92.
- [76] **Peiper SC, Ashmun RA, Look AT.**
Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human gene encoding the CD33 myeloid differentiation antigen.
Blood 1988; 72: 314-21.
- [77] **Ulyanova T, Blasioli J, Woodford-Thomas TA, Thomas ML.**
The sialoadhesin CD33 is a myeloid-specific inhibitory receptor.
Eur J Immunol 1999 ; 29 : 3440-9.
- [78] **Jilani I, Estey E, Huh Y, Joe Y, Manshour T, Yared M, et al.**
Differences in CD33 intensity between various myeloid neoplasms.
Am J Clin Pathol 2002 ; 118 : 560-6.
- [79] **Linenberger ML.**
CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia : progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance.
Leukemia 2005 ; 19 : 176-82.

- [80] **Nicolaou KC, Stabila P, Esmaeli-Azad B, Wrasidlo W, Hiatt A.**
Cells specific regulation of apoptosis by designed enediynes.
Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 3142-6.
- [81] **McGraw KJ, Rosenblum MG, Cheung L, Scheinberg DA.**
Characterization of murine and humanized anti-CD33, gelonin immunotoxins reactive against myeloid leukemias.
Cancer Immunol Immunother 1994 ; 39 : 367-74.
- [82] **Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA.**
Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment : the future is radiant.
Bone Marrow Transplant 2005 ; 36 : 1021-6.
- [83] **Eisenbeis CF, Grainger A, Fischer B, Baiocchi RA, Carrodegua L, Roychowdhury S, et al.**
Combination immunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interleukin-2: a preclinical and phase I study.
Clin Canc Res 2004;10:6101-10.
- [84] **Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al.**
Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene.
Blood 2002; 99:754-8.

- [85] **Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al.**
Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment.
J Clin Oncol 2000;18:3135–43.
- [86] **Keating M, Flinn I, Binet JL, Hilmen P, Byrd J, Albitar MM, et al.**
Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study.
Blood 2002; 99:3554–61.
- [87] **Wagner Jr. HN, Wiseman GA, Marcus CS, Nabi HA, Nagle CE, Fink-Bennett DM, et al.**
Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90) Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody.
J Nucl Med 2002; 43:267–72.
- [88] **Wiseman GA, White CA, Sparks RB, Erwin WD, Podoloff DA, Lamonica D, et al.**
Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma.
Crit Rev. Oncol Hematol 2001; 39:181–94.

- [89] **Giles F, Estey E, O'Brien S.**
Gemtuzumab ozogamycin in the treatment of acute myeloid leukemia.
Cancer 2004; 98: 2095–104.
- [90] **Tack DK, Letendre L, Kamath PS, Tefferi A.**
Development of hepatic veno-occlusive disease after Mylotarg infusion
for relapsed acute myeloid leukemia.
Bone Marrow Transplant 2001; 28:895–7.
- [91] **Feller A.C., Diebold J.**
Histopathology of nodal and extra nodal non-Hodgkin's lymphomas,
based on the WHO classification, Third, Completely revised and
updated Edition.
1 vol., Springer Verlag, 2004.
- [92] **Habermann TM, Weller EA, Morisson VA.**
Phase III trial of rituximab-CHOP vs CHOP with a second
randomisation to maintenance rituximab or observation in patients 60
years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma.
Blood 2003;102:8a [abstract].
- [93] **Milpied N, Vasseur B, Parquet N, Garnier JL, Antoine C, Quartier
P, et al.**
Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post
transplant B-lymphoproliferative disorder.
Ann Oncol 2000;11(suppl1):113–6.

- [94] **Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, Alobeid B, Morris E, Cairo MS.**

A pilot study of chemoimmunotherapy in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation.

Clin Canc Res 2003;9:3945–52.

- [95] **Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al.**

CHO chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuselarge-B-cell lymphoma.

N Engl J Med 2002; 346:235–42.

- [96] **Pfreundschuh MG, Trümper L, Ma D, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, et al.**

Randomized intergroup trial of first line treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab early stopping after the first interim analysis.

Proc Am Soc Clin Oncol. 2004 [abstract6500].

- [97] **Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al.**

Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Blood 2004;103:3684–8.

- [98] **Mounier N, Brière J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al.**

Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Blood 2003;101:4279–84.

- [99] **Horning SJ, Rosenberg SA.**

The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas.

N Engl J Med 1984;311:1471.

- [100] **Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al.**

Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.

J Clin Oncol 1997;15: 1110–7.

- [101] **Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al.**

Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 trial.

J Clin Oncol 1998;16:2332–8.

- [102] **Maloney D, Grillo-Lopez J, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al.**

IDEC-C2B8: results of a phase I multipledose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol 1997;15:3266–74.

- [103] **Colombat P, Salle G, Brousse N, et al.**

Rituximab as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation.

Blood 2001; 97:101–6.

- [104] **Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al.**

Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.

Blood 2004; 103:4116–23.

- [105] **Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo- Lopez AJ.**

Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9 years follow-up.

J Clin Oncol 2004; 23:4711–6.

- [106] **Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al.**

CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma.

Blood 2005;105:1417–23.

- [107] **Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al.**

Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol 2002;20:3262–9.

- [108] **Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al.**

Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol 2002; 20:2453–63.

- [109] **Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, Lundin J, MacDonald AP, Repp R, et al.**

A pilot study of alemtuzumab therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas.

Blood 2004; 103:2920–4.

[110] Feller A.C., Diebold J.

Histopathology of nodal and extra nodal non-Hodgkin's lymphomas, based on the WHO classification, Third, Completely revised and updated Edition, 1 vol.

Springer Verlag, 2004.

[111] Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al.

Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group.

Blood 2003; 101:420–4.

[112] Keating MJ, Cazin B, Coutre S, Birhiray R, Kovacsovics T, Langer W, et al.

Campath 1H treatment of T-cell prolymphocytic leukaemia in patients for whom at least one prior chemotherapy has failed.

J Clin Oncol 2002; 20:205–13.

[113] Keating M, Flinn I, Binet JL, Hilmen P, Byrd J, Albitar MM, et al.

Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study.

Blood 2002; 99:3554–61.

- [114] **McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al.**

Rituximab chimeric anti- CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of the patients respond to a four dose program.

J Clin Oncol 1998; 16:2825–33.

- [115] **O'Brien S, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al.**

Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2001; 19:2165–70.

- [116] **Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, et al.**

Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukaemia.

Blood 2002; 100:3115–20.

- [117] **Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM.**

Drug therapy for acute myeloid leukemia.

Blood 2005; 106:1154–63.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسب بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الأجسام المضادة أحادية النسيلة واستعمالاتها في الأمراض الدموية الخبيثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: يوسف الهاوي

المزاد في: 17 يناير 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأجسام المضادة أحادية النسيلة – العلاجات الهادفة – الأمراض الدموية الخبيثة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي
أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار
أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

أعضاء

{

السيد: منصف رابحي
أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة: نزهة مسعودي
أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي