

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

ANNEE : 2011

THESE N°:57

**LES ANTICORPS MONOCLONAUX THERAPEUTIQUE
THESE**

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. HRIROU Ibrahim

Né le 15 Janvier 1983 à Beni Mellal

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Immunoglobuline-Anticorps Monoclonaux-Immunothérapie.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de pharmacologie

RAPPORTEUR

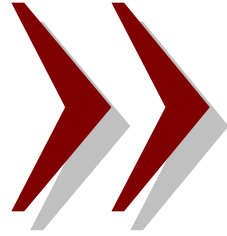
Mr. S. MRANI

Professeur agrégé de Virologie

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur habilité de Biotechnologie

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء
من كل داء و سقم





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
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hamed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOUA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOUA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 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 AOUDAD 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 Amoqrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 152. Pr. FERHATI Driss
 153. Pr. HASSOUNI Fadil
 154. Pr. HDA Abdelhamid*
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157. Pr. MANSOURI Aziz
 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 159. Pr. RZIN Abdelkader*
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
 163. Pr. BELKACEM Rachid
 164. Pr. BELMAHI Amin
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168. Pr. GAOUZI Ahmed
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172. Pr. MOULINE Soumaya
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumoptisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHEKRI EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
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	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	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	Ophthalmologie
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. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
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	Ophthalmologie
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*	Ophthalmologie
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
<u>Janvier 2005</u>	
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	Ophthalmologie
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	Ophthalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophthalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophthalmologie
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	Ophthalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFAI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 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

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 *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUMI Sarra	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
<u>Mars 2009</u>	
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 Lamya	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 Lamya	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
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces





A ma très chère mère


Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucun dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.





A la mémoire de mon père

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.

Aucune dédicace ne serait exprimer mon amour éternel et mon chagrin en exposant cette thèse en votre absence.


Ni la mort ni le temps vous ferons oublier.

Que votre âme repose en paix.

A mes frères et ma sœur

Quoique je puisse dire ne pourrait exprimer ma reconnaissance et mon amour pour vous, vous avez été à mon côté même aux moments les plus difficiles.

Je ne pourrais imaginer ma vie sans vous, puisse dieu nous protéger et nous garder toujours réunis.





A mes meilleurs amis

*A.OUQAZZAMAR, N.ABOUNOUH, O.RABICHI, B.OUAKHZAN,
N.LAAZABI, A.HALAWITE, M.ADIB, Y.NIF, A.JOTTI,
A.RACHIDI, L.AITAMAR, M.ARABI,...*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères sur qui je peux compter.

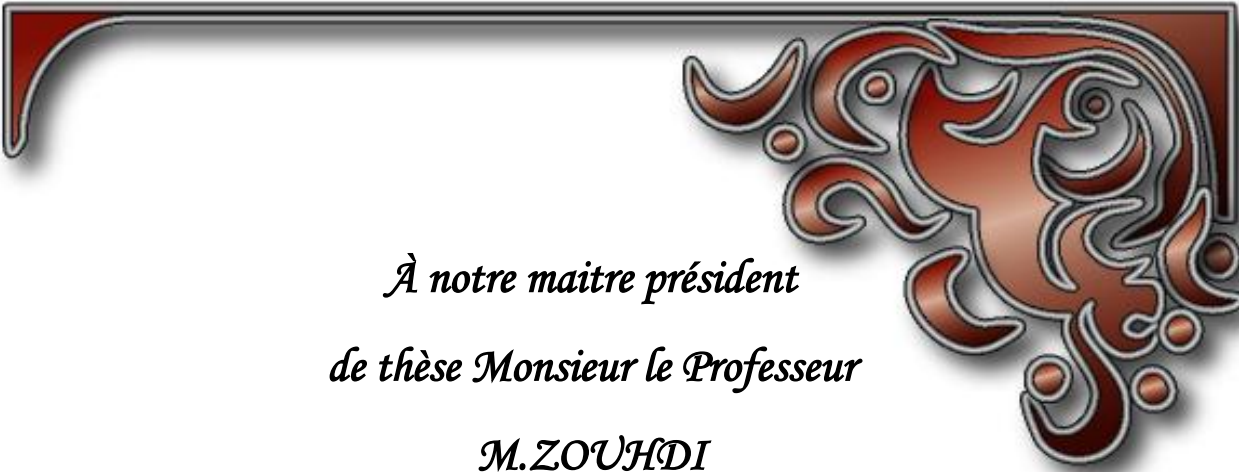
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.





Remerciements





*À notre maitre président
de thèse Monsieur le Professeur*

M.ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège

En acceptant la présidence de notre jury de thèse.

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu*

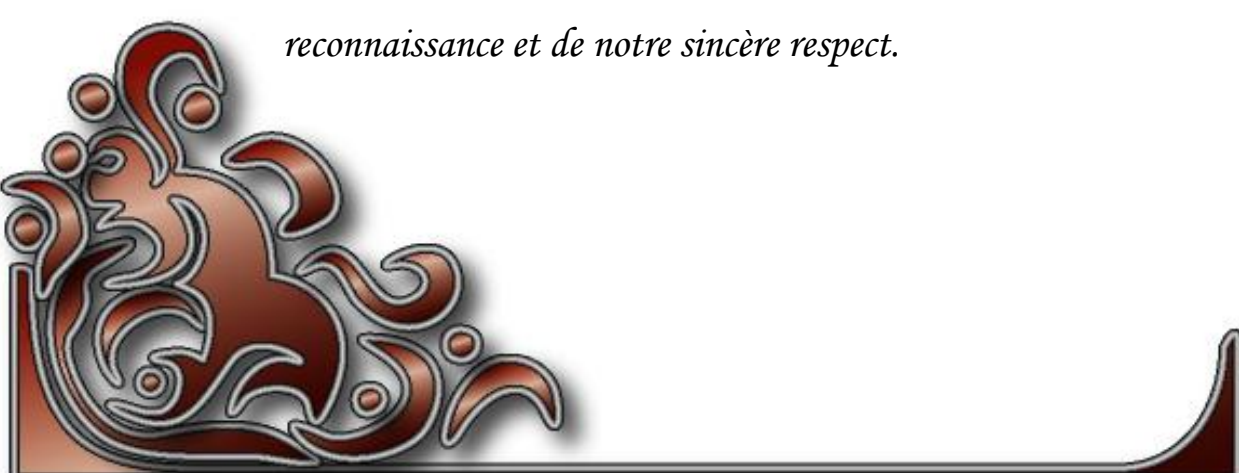
diriger ce travail.


Nous vous prions, cher Maitre, d'accepter

dans ce travail le témoignage de notre

haute considération, de notre profonde

reconnaissance et de notre sincère respect.





*À notre maître et rapporteur
de thèse Monsieur le Professeur*

Y.CHERRAH


Professeur de pharmacologie


*Nous vous remercions vivement de nous avoir
fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais
épargner aucun effort pour nous guider dans le
chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre clairvoyance, vos corrections
méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et
dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la
disponibilité dont vous avez fait preuve en nous
accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail
l'expression de notre
Grande estime et nos
sentiments les plus sincères.*






*À notre maître et juge
de thèse Monsieur le Professeur
S.MRANI*

Professeur agrégé de virologie

*Je vous remercie, Monsieur de m'avoir fait l'honneur
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer ma
profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre
disponibilité.*





À Monsieur le Professeur


A. IBRAHIMI

Professeur habilité de Biotechnologie

Vous m'avez fait l'honneur de siéger dans ce jury.

*Je vous remercie de la spontanéité
et de l'amabilité avec lesquelles vous
avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression
de notre sincère gratitude.*






À toute ma famille

Merci pour tous l'amour avec lequel vous m'avez toujours entouré, que ces quelque mots témoignent des sentiments tendres et chaleureux que j'éprouve pour vous.

Je vous dédie cette thèse en espérant être à la hauteur de vos estimés.

Veillez trouver l'expression de ma grande affection et mon profond attachement.





À Madame B.MEDDAH
Professeur assistant de pharmacologie

À qui je dois ma reconnaissance et mon profond respect pour ses conseils constructifs, sa gentillesse et sa disponibilité durant la réalisation de ce travail. Veuillez agréer ma profonde gratitude et ma sincère admiration de votre sympathie et votre sérieux.



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 : Les données sur les immunoglobulines et les anticorps monoclonaux.....	3
I. Généralités sur les immunoglobulines	4
1. Définition.....	4
2. Structure générale des immunoglobulines	4
a. Chaînes lourdes	4
b. Chaînes légères.....	5
c. Domaines	5
3. Structure tertiaire des anticorps	6
4. Classes et sous-classes des immunoglobulines	9
II. Les anticorps monoclonaux.....	10
1. Historique	10
2. Définition.....	12
3. Catégories d'anticorps monoclonaux et leurs nomenclatures.	12
🏠 Catégories d'anticorps monoclonaux.....	12
🏠 Nomenclature d'anticorps monoclonaux.....	14
III. Techniques permettant la production des anticorps monoclonaux	16
1. Anticorps murins	16
🏠 Technique d'hybridome	16
2. Anticorps chimériques et humanisés	18
a. Construction d'anticorps chimérique.....	19
b. Construction d'anticorps humanisés.....	19
3. Anticorps entièrement humain	20
a. Immortalisation des cellules B mémoires humaines.....	20
b. Technique de Phage display	22
c. Technique de Ribosomes display.....	25
d. Technique de souris transgénique	27
IV. Pharmacologie des anticorps monoclonaux.....	29

1. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux.....	29
a. Absorption	29
b. Distribution.....	29
c. Élimination.....	30
d. Paramètres pharmacocinétiques	31
e. Variabilité cinétique	32
f. Conséquences de la variabilité cinétique.....	33
2. Mécanisme d'action des anticorps.....	34
a. Blocage.	34
b. Ciblage.	35
🏠 Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps(ADCC).	35
🏠 Signalisation.....	37
🏠 Cytotoxicité dépendante du Complément (CDC)	37
c. Opsonisation et stimulation des macrophages.	38
V. Les stratégies permettant d'augmenter le potentiel d'anticorps.....	38
1. Les fragments d'anticorps recombinants	38
2. Immunoconjugués.....	41
a. Anticorps conjugués à des radioisotopes.....	41
b. Anticorps conjugués a des toxines	41
c. Anticorps conjugués a une enzyme	42
d. Anticorps conjugués à des nanoparticules.....	42
3. Anticorps bispécifique	43
4. Anticorps intracellulaire (antrabody)	44
VI. Production de masse, méthodes de purifications et de contrôle de qualité des anticorps monoclonaux.....	46
1. Production de masse des anticorps monoclonaux.....	46
a. Production in vivo : procédé d'ascite	46
b. Production in vitro : procédé par culture cellulaire	47
2. Purification des anticorps.....	50
3. Contrôle de qualité des anticorps monoclonaux	50
a. Contrôle des matières premières.....	52

b. Contrôle du produit fini.....	52
c. Contrôle des matériels.....	52
d. Contrôle de la structurale des anticorps monoclonaux	53
🏠 Composition en acides aminés.....	53
🏠 Séquençage des acides aminés terminaux.....	53
🏠 Groupe sulfhydrate et ponts disulfures	53
e. Contrôle de l'activité biologique des anticorps.....	54
f. Les normes ICH pour les produits biotechnologiques.....	54
🏠 Q5A : Sécurité virale des produits biotechnologiques	54
🏠 Q5B: analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production protéique dérivée de l'ADNr	55
🏠 Q5C : Etude de stabilité des produits biotechnologiques	56
🏠 Q5D: Préparation et caractérisation des substrats cellulaires	56
🏠 Q 6 B : Méthodes analytiques et critère d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie	56
Chapitre 2 : Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux.....	58
I. Introduction.....	59
II. Les anticorps monoclonaux en cancérologie.	59
1. Anticorps ciblant les tumeurs solides.....	60
a. Trastuzumab : (Herceptin®).....	62
🏠 Définition.....	62
🏠 Indication.....	62
🏠 Mécanisme d'action	63
🏠 Association de Trastuzumab à la chimiothérapie	63
b. Panitumumab (Vectibix®).....	64
🏠 Définition.....	64
🏠 Mécanisme d'action du panitumumab	64
🏠 Efficacité clinique.....	65
c. Bevacizumab (Avastin*).....	67
🏠 Définition.....	67
🏠 Mécanisme d'action	67

🏠	Efficacité clinique.....	68
2.	Anticorps ciblant les tumeurs d'origine hématopoïétique	69
a.	Rituximab (MabThera [®] , Rituxan [®])	69
🏠	Définition.....	69
🏠	Mécanisme d'action	69
🏠	Efficacité clinique.....	70
🏠	Résistance au rituximab	72
🏠	Autre indication de rituximab	73
b.	Ibritumomab Tiuxétan Yttrium 90 (Zevalin [®]).....	75
🏠	Définition.....	75
🏠	Indication.....	76
🏠	Efficacité clinique.....	76
🏠	Effet indésirable	78
c.	Alemtuzumab (Mabcampath [®]).....	79
🏠	Définition.....	79
🏠	Mécanismes d'action.....	79
🏠	Efficacité clinique.....	79
🏠	Effets indésirables	80
d.	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg [®]).....	81
🏠	Définition.....	81
🏠	Mécanisme d'action	81
🏠	Efficacité clinique.....	82
🏠	Effets indésirables	83
III.	Les anticorps monoclonaux en transplantation.....	83
1.	Muromonab-CD3 (ORTHOCLONE OKT*3).....	84
a.	Définition	84
b.	Mécanisme d'action	84
c.	Efficacité clinique.....	85
🏠	Greffe rénale	85
🏠	Greffe hépatique	85

↑ Greffe cardiaque.....	86
d. Effet indésirable	86
2. Daclizumab (Zenapax®)	87
a. Définition	87
b. Indication.....	87
c. Mécanisme d'action.....	87
d. Efficacité clinique	88
3. Basiliximab (Simulect®).....	88
a. Définition	88
b. Mécanisme d'action	89
c. Efficacité clinique	90
IV. Les anticorps monoclonaux dans les maladies auto-immuns.....	91
1. Infliximab (Remicade*).....	92
a. Définition	92
b. Indication.....	92
c. Mécanisme d'action.....	93
d. Efficacité clinique	93
↑ Polyarthrite rhumatoïde (PR)	93
↑ Maladie de Crohn :	95
↑ Spondylarthrite ankylosante	97
2. Tocilizumab (RoActemra®)	97
a. Définition	97
b. Indication.....	98
c. Efficacité clinique.....	98
d. Effets indésirables	99
3. Efalizumab (Raptiva®).....	99
a. Définition	99
b. Mécanisme d'action	99
c. Efficacité clinique.....	100
4. Canakinumab (Ilaris®).....	101

a. Définition	101
b. Mécanisme d'action	101
c. Efficacité clinique	101
5. Belimumab (Benlysta®)	102
a. Définition	102
b. Mécanisme d'action	102
c. Efficacité clinique	103
6. Natalizumab (Tysabri®).....	104
a. Définition	104
b. Mécanisme d'action	104
c. Efficacité clinique	105
V. Les anticorps monoclonaux en allergologie.....	106
a. Définition	108
b. Mécanisme d'action	108
c. Efficacité clinique.....	108
🏠 Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme allergique modéré à sévère persistant	108
🏠 Efficacité de l'omalizumab dans la rhinite allergique associée à l'asthme	109
VI. Les anticorps monoclonaux en cardiologie.....	110
a. Définition	110
b. Mécanisme d'action	110
c. Efficacité clinique.....	110
🏠 Essai CAPTURE	110
🏠 Essai EPIC.....	111
VII. Les anticorps monoclonaux en infectiologie.....	112
a. Définition	112
b. Indication.....	113
c. Mécanisme d'action.....	113
d. Efficacité clinique	113
e. Perspectives.....	115
Pharmaco-économie des Anticorps Monoclonaux.....	116

1. Marché mondiale des anticorps monoclonaux.....	117
2. Anticorps monoclonaux commercialisés au Maroc	120
CONCLUSION.....	121
BIBLIOGRAPHIE.....	126
Webographie.....	140

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
AcBs	: Anticorps Bispécifique
AcM	: Anticorps Monoclonal
ACR	: American College of Rheumatology
ADEPT	: Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy
ADCC	: Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AGMO	: Greffe Autologue de la Moelle Osseuse
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdienne
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	: Acide RiboNucléique
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BHE	: Barrière HématoEncéphalique
BLyS	: B-Lymphocyte Stimulator
CAPTURE	: Chimeric Anti-Platelet Monoclonal Antibody Therapy in Patients with Unstable Angina Refractory to Standard Medical Therapy
CD	: Cluster de Différentiation
CDC	: Complément Dependant Cytotoxicity
CDR	: Complementary Determining Region
Cellule NK	: Cellule Natural Killer

CH	: Chaîne Lourde (Heavy Chain)
CHOP	: Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisolone
CL	: Chaîne Légère (Light Chain)
CMV	: CytoMégaloVirus
CRP	: Protéine C-Réactive
CSI	: Corticoïde Salmeterol Inhaler
DBP	: Dysplasie Broncho-Pulmonaire
EBV	: Epstein Barr Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMEA	: European Medicines Agency
EPIC	: Evaluation of c7E3 in Preventing Ischemic Complications
Fab	: Fragment Antibody Binding
Fc	: Fragment Cristallisable
FDA	: Food and Drug Administration
FV	: Fragment Variable
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HAT	: Hypoxantine, Aminoptérine et Thymidine
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HLA	: Human Leukocyte Antigen

IFN- γ	: Interferon gamma
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IM	: Infarctus de Myocarde
IM	: IntraMusculaire
IV	: IntraVineuse
LDH	: Lipoprotéine d'Hôte Densité
LES	: Lupus Erythémateux Systémique
LFA-1	: Lymphocyte Function Associated antigen-1
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique
LMA	: Leucémie Méloïde Aigue
LNH	: Lymphome Non-Hodgkinien
LyTH2	: Lymphocyte T Helper
MAI	: Maladie Auto-Immune
MTX	: Methotrexate
NCIWG	: National Cancer Institute Working Group
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PGA	: Physician's Global Assessment
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RC	: Réponse Complète
R-CHOP	: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisolone

RCp	: Récupération incomplète de plaquettes
RP	: Réponse Partiel
RTK	: Récepteur à Tyrosine Kinase
SAA	: Spondylarthrite Ankylosante
scFv	: Single Chain Fragment
SDR	: Specificity Determining Residues
SENTINEL	: Safety and Efficacy of Natalizumab in combination with Avonex in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SEP	: Sclérose En Plaque
SEPR	: Sclérose En Plaque Retardée
TCR	: T-Cell Receptor
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TOWARD	: Tocilizumab in combination With Traditional DMARD Therapy
TRG	: Taux de Réponse Globale
UE	: Union Européenne
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humain
VOD	: Veno-Occlusive liver Disease
VRS	: Virus Respiratoire Syncytial
YACs	: Yeast Artificial Chromosomes

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure n°1 : Organisation de l'IgG en domaine

Figure n°2 : Structure de la molécule d'IgG et le site de son clivage

Figure n°3 : production d'anticorps chimérique et humanisé

Figure n°4 : Principale étape de la production des anticorps monoclonaux murines par la technique d'hybridome

Figure n°5 : Immortalisation des cellules B mémoire

Figure n°6 : Principales étapes de la technique de phage display

Figure n°7 : Différentes étapes d'un tour de bio-panning

Figure n°8 : Principales étapes de la technique de ribosome display

Figure n°9 : Séquences des locus des immunoglobulines humain introduite dans le génome de souris transgénique

Figure n°10 : Principaux mécanisme d'action des anticorps monoclonaux

Figure n°11 : Représentation schématique des différentes formats des fragments d'anticorps recombinants.

Figure n°12 : Schéma d'anticorps bispécifique

Figure n°13 : Procédé de culture cellulaire

Figure n°14 : Structure générale des récepteurs à activité tyrosine kinase

Figure n°15 : Suivi des patients sous traitement par rituximab seul ou associé à la chimiothérapie

Figure n°16 : Structure de la molécule de Zevalin

Figure n°17 : Schéma de l'étude comparative Zevalin / rituximab

Figure n°18 : Mécanisme moléculaire d'inhibition d'IL2 par basiliximab

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Propriétés des différentes immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD
Tableau II	Nomenclature internationale détaillée des différents types d'anticorps monoclonaux
Tableau III	Exemple de contrôle de qualité de la production des anticorps monoclonaux
Tableau IV	Réponses cliniques des études avec ibritumomab tiuxétan comparé au rituximab
Tableau V	Taux de réponse en fonction de l'âge dans les études de phase 2 de Gemtuzumab ozogamicin
Tableau VI	Résultat de l'essai clinique sur l'infliximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Tableau VII	Risques d'hospitalisation pour l'infection respiratoire à VRS selon l'âge gestationnel, la notion de DBP, avec ou sans palivizumab
Tableau VIII	Présentation, indication, classe et sous classe des Anticorps monoclonaux approuvés
Tableau IX	Listes actuelle des anticorps monoclonaux commercialisé au Maroc

INTRODUCTION

La production d'anticorps monoclonaux est une technique qui a plus de 35 ans et qui continue de subir des améliorations. Les premiers anticorps produits ont été à visée diagnostique, initialement appliqués à des techniques d'immunoblotting puis d'immunofluorescence et enfin d'immunohistochimie. En parallèle de leur utilisation diagnostique, les anticorps ont été utilisés pour des applications thérapeutiques. Leurs indications et aussi diverses que les cancers, le rejet de greffe, les maladies infectieuses, ou encore le traitement de pathologies inflammatoires ou allergiques. L'utilisation de tels anticorps (Ac), à visée thérapeutique, représente un progrès énorme. En effet, depuis un certain temps, un mélange d'Ac (issus de sérum de moutons ou de chevaux) est administré aux patients en cas de morsure de serpent venimeux. Mais en dehors de cette application, les Ac ne s'étaient pas encore imposés comme médicaments.

D'autre part, les Ac thérapeutiques représentent un marché considérable en termes de brevet, de collaborations entre laboratoires. Les AcM offrent un plus grand nombre de possibilités que d'autres médicaments : ils peuvent être élaborés pour traiter des maladies lourdes. Ils représentent une des méthodes de transformation des cibles dérivées de la génomique en produits thérapeutiques. Ils visent spécifiquement des récepteurs cellulaires de surface. Ceci nécessite relativement peu de patient pour les essais cliniques.

L'investissement biotechnologique des AcM est lourd. C'est pourquoi, de plus en plus de collaborations entre laboratoires et de multiples investissements sont observés. Les bénéfices de ces investissements sont de longue alène.

Le but de ce travail bibliographique est de passer en revue les principaux anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique, après avoir fait un rappel sur la structure, la production, le contrôle de qualité et l'étude pharmacologique de ces agents.

*CHAPITRE 1 : LES
DONNEES SUR LES
IMMUNOGLOBULINES ET
LES ANTICORPS
MONOCLONAUX*

I. Généralités sur les immunoglobulines

1. Définition

La réponse immunitaire met en jeu un groupe important de protéines sériques (les immunoglobulines) ayant des propriétés générales. Lorsqu'elles lient une molécule ou une particule virale ou bactérienne, les immunoglobulines sont toutes désignées sous le nom d'anticorps, et l'entité reconnue est appelée antigène. Tout anticorps est caractérisé par deux propriétés : capacité de lier spécifiquement un ou plusieurs ligands et participation à une ou plusieurs fonctions effectrices (activation du complément, stimulation de la phagocytose, sécrétion d'amines vasoactives,...).

L'anticorps joue donc un rôle essentiel dans la réponse immunitaire : c'est à la fois un récepteur, tant à la surface des lymphocytes B qu'en solution dans le sérum et le transmetteur ou l'activateur de signaux physiologique. Ces deux rôles sont tenus par des domaines distincts au sein de la molécule d'immunoglobuline (1).

2. Structure générale des immunoglobulines

a. Chaînes lourdes

Elles varient selon les différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines : chaîne lourde γ , α , μ , δ ou ϵ pour les IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE respectivement. Chaque chaîne lourde comporte une séquence d'environ 450 acides aminés (poids moléculaire : 50 kDa). Elles sont reliées entre elles par une ou plusieurs liaisons covalentes (ponts disulfures). Une zone flexible de la chaîne lourde située à mi-distance environ des extrémités de la chaîne lourde est appelée zone charnière. Cette zone charnière confère à la chaîne lourde une grande flexibilité, facilitant ainsi son interaction avec l'antigène (*Figure 1*) (2).

b. Chaînes légères

Dans une molécule d'immunoglobuline donnée, les chaînes légères sont identiques, soit de type κ , soit de type λ . Ceci est dû au fait qu'un lymphocyte B donné produit soit des chaînes κ , soit des chaînes λ , mais pas les deux à la fois. Les chaînes légères sont composées d'environ 220 acides aminés (poids moléculaire : 25 kDa). Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par un pont disulfure. Environ les 2/3 des immunoglobulines ont deux chaînes légères κ et 1/3 deux chaînes légères λ . (*Figure 1*) (3)

c. Domaines

Outre les ponts disulfures qui unissent les chaînes lourdes entre elles et les chaînes légères aux chaînes lourdes, il existe des ponts disulfures sur chaque chaîne lourde et sur chaque chaîne légère. Ces ponts créent des régions d'environ 110 acides aminés appelées domaines. Chaque chaîne lourde présente 4 domaines (sauf les IgM qui en ont 5) et chaque chaîne légère, 2 domaines. (*Figure 1*) (4.6)

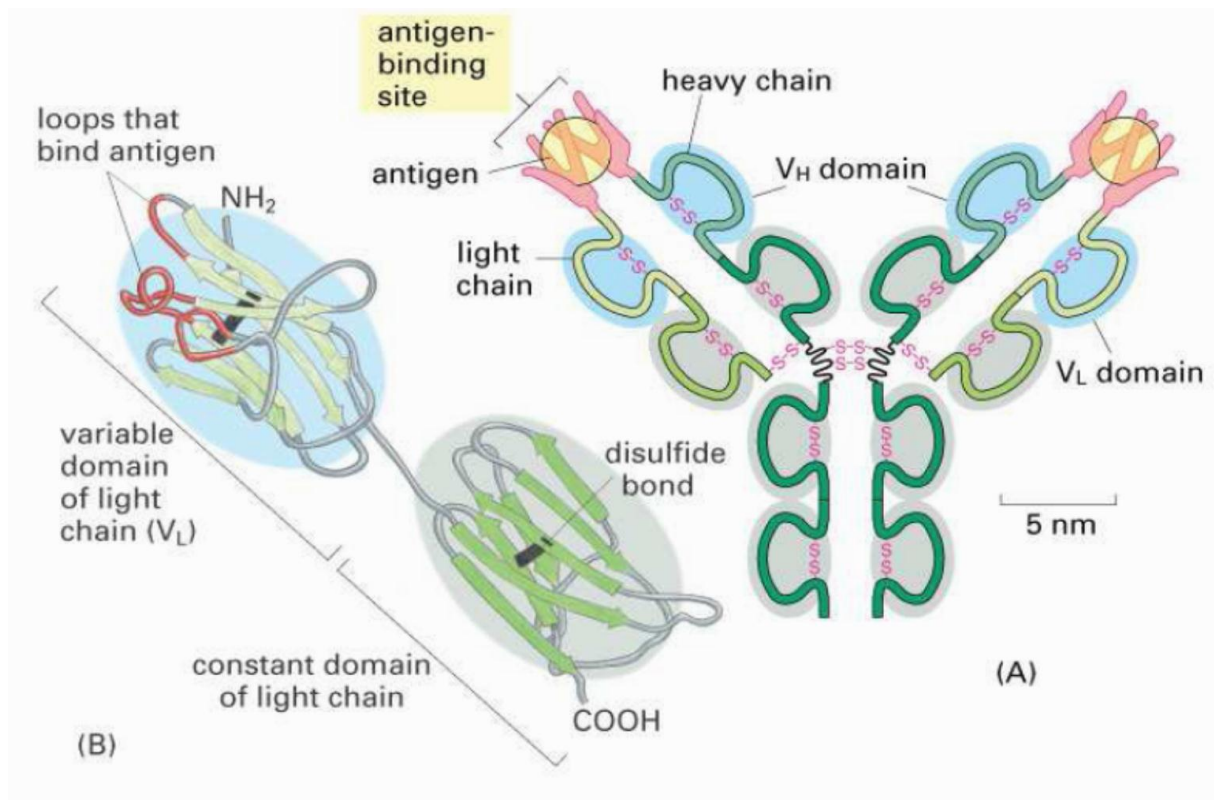


Figure n°1 : organisation des chaînes de l'IgG en domaines : la chaîne lourde présente 4 domaines et la chaîne légère 2 domaines (109).

3. Structure tertiaire des anticorps

La diffraction aux rayons X a fourni des données sur la conformation de molécules entières d'IgG, ce qui a permis d'établir la structure du squelette α -carboné et de construire par ordinateur des modèles atomiques de cette classe d'immunoglobuline.

En raison de la mobilité de la région charnière, la molécule peut prendre la forme d'un Y ou d'un T, ce que l'observation au microscope électronique a confirmé. Les chaînes lourdes sont colorées en bleu et vert foncé. Les sites de liaison à l'antigène se trouvent à l'extrémité des bras de l'anticorps formé par la molécule et sont constitués par des domaines des chaînes lourdes et légères. La région charnière étendue et dépliée se trouve au centre de la molécule. Les unités glucidiques liées par une liaison β -N-osidique aux chaînes lourdes sont montrées sous forme de boules et de tiges. Bien que

les oligosaccharides ne comptent que pour 2-3% du poids moléculaire d'IgG, ils sont indispensables à l'expression des fonctions effectrices.

Des enzymes peuvent agir sur l'immunoglobuline et générer des fragments tel que :

- La papaïne hydrolyse le site de la région charnière et génère 2 fragments Fab (encore capables de se lier à l'antigène) et un fragment Fc (constitué par les domaines CH2 et CH3).
- La pepsine découpe la région Fc en petits fragments après la région charnière et génère le fragment F(ab')₂ capable de se lier à l'antigène **(5.6)**.

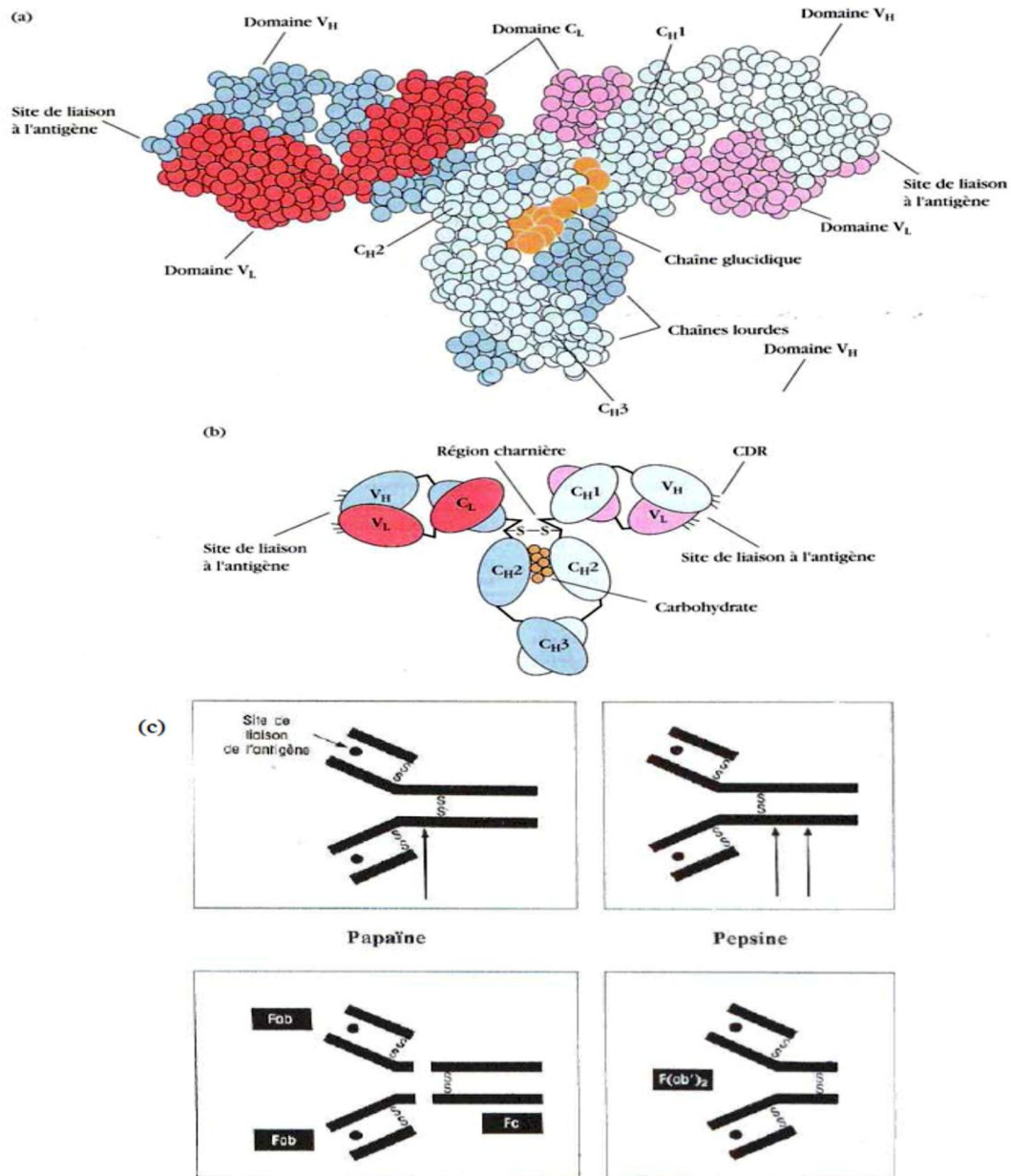


Figure 2 : a/ *Modèle de la molécule d'IgG, basé sur une analyse cristallographique par rayon X, montrant les associations des domaines. Chaque boule pleine représente un résidu amino acide ; les boules brunes plus grosses sont des carbohydrates (glucides) Les deux chaînes légères sont représentées en rouge clair, les deux chaînes lourdes en bleu.* b/ *Représentation schématique montrant les interactions entre les domaines des chaînes lourdes et des chaînes légères.* c/ *Action de la papaïne et de la pepsine sur une immunoglobuline (5).*

Les chaînes d'anticorps sont variables dans leur domaine amino-terminal (ou N-terminal), en revanche presque identiques dans la région carboxy-terminale (ou C-terminal).

Donc chaque chaîne d'anticorps présente une région variable (V) et une région constante (C).

Les régions variables de la chaîne légère et de la chaîne lourde s'associent pour former le site de fixation de l'antigène. C'est l'hétérogénéité des régions variables qui fournit les bases structurales de l'ensemble des sites utilisés par l'animal pour développer une réponse immunitaire efficace. L'hétérogénéité de séquence n'est pas disséminée au hasard dans les régions variables mais concentrée dans les régions entrant en contact direct avec l'antigène.

Donc la variabilité la plus forte est trouvée dans trois régions de la chaîne légère et de la chaîne lourde dites régions hypervariables. Ces régions forment le site réel de fixation de l'antigène et sont appelées « régions déterminant la complémentarité » ou CDR (4.5.6).

4. Classes et sous-classes des immunoglobulines

La nature des chaînes lourdes détermine la classe et la sous-classe des immunoglobulines.

Chez l'homme, on distingue, comme vu précédemment, 5 classes d'immunoglobulines ayant chacune un type de chaîne lourde différent : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Au sein d'une même classe d'immunoglobulines, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes α_1 et α_2 (tableau I) (6).

Tableau I : Propriétés (poids moléculaires, localisation et rôles) des différentes immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD(4).

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaînes lourdes	γ_i	α_i	μ	ϵ	δ
Sous-classe	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Poids moléculaire (KDa)	150	Entre 150 400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocyte B, sang	Basophiles, mastocytes	Lymphocyte B
Rôle	neutralisation des toxines, bactérie et virus	Agglutination, neutralisation des bactéries et virus	Agglutination, voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

II. Les anticorps monoclonaux

1. Historique

Dès le début du siècle dernier, un immunologiste, Paul Ehrlich, eut la vision que les anticorps seraient utilisés en thérapeutique comme des « balles magiques ». Il a fallu près d'un siècle et la découverte des anticorps monoclonaux en 1975 par Georges Köhler et Cesar Milstein pour que cette vision se transforme en réalité. Cette découverte permettait enfin d'obtenir un anticorps de spécificité unique en quantité importante, et l'équipe de Ron Levy décrivait en 1982 le premier succès de l'utilisation d'un anticorps monoclonal (AcM) en thérapeutique. Celui-ci, utilisé pour le traitement des rejets aigues des greffons, laissait entrevoir une large utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux. Pourtant, au cours des 12 années suivantes,

un seul AcM, l'anticorps muromonab-CD3 (Orthoclone OKT®3), recevra une autorisation des autorités réglementaires américaines (Food and drug administration, FDA) pour une utilisation clinique, en l'occurrence le traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques ou cardiaques. Il faudra attendre 1994 pour qu'un autre AcM, l'abciximab (ReoPro®), reçoive l'autorisation de la FDA pour une seconde utilisation clinique. Cet anticorps, dirigé contre un récepteur présent sur les plaquettes, il est utilisé pour éviter la formation de caillots chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiovasculaire. En fait, les années 80 et la première moitié des années 90 ont été marquées par deux faits majeurs :

Le premier est l'échec de nombreux essais cliniques réalisés avec des anticorps monoclonaux, en particulier pour le traitement des cancers. Ces échecs répétés avaient pour principale cause l'origine murine des anticorps utilisés, qui induisent constamment la formation d'anticorps humains dirigés contre les anticorps murins (AHAM). Dans 84 % des cas, cette réponse immune est importante, d'autant plus que l'anticorps est utilisé de façon répétée et à forte dose. Ces AHAM entraînent une élimination rapide des anticorps murins et des effets adverses parfois fatals. 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 second fait majeur est le développement de l'ingénierie génétique des anticorps, qui a permis de transformer progressivement les anticorps murins en anticorps humains. Cette transformation a d'abord conduit à la construction d'anticorps chimériques, dans lesquels les régions constantes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines murines sont remplacées par des régions constantes humaines. Cette chimérisation conduit à une diminution importante des réponses immunes

dirigées contre les régions murines et a conduit au succès de l'abciximab (ReoPro®), premier anticorps chimérique utilisé en clinique (11.16).

2. Définition.

Les anticorps monoclonaux sont un ensemble d'anticorps tous identiques, qui ne reconnaissent qu'un seul antigène. Ils proviennent d'un clone de lymphocytes B, c'est-à-dire d'un groupe de cellules issues d'un lymphocyte B unique (3).

3. Catégories d'anticorps monoclonaux et leurs nomenclatures.

? Catégories d'anticorps monoclonaux

On peut distinguer, selon la nature murine ou humaine, quatre générations d'anticorps monoclonaux dans le temps.

Anticorps murins : se sont les premiers à avoir été utilisés en thérapeutique dès 1975.

Anticorps chimériques (humains à 60%) : correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin, ils sont apparus en 1984.

Anticorps humanisés (humain à 90%) : correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determining region (CDR)) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline (Ig) humaine. Ces anticorps humanisés ne comportent qu'une fraction minimale de l'anticorps de souris : ils sont mieux tolérés par l'organisme

humain et ont donc une demi-vie plus longue, ils sont utilisés en thérapeutique dès 1988.

Anticorps entièrement humain : développés grâce à la technologie d'expression des gènes des immunoglobulines humaines dans des phages ou des souris transgéniques ou transchromosomiques, ils sont utilisés en 1994 (8, 2, 9).

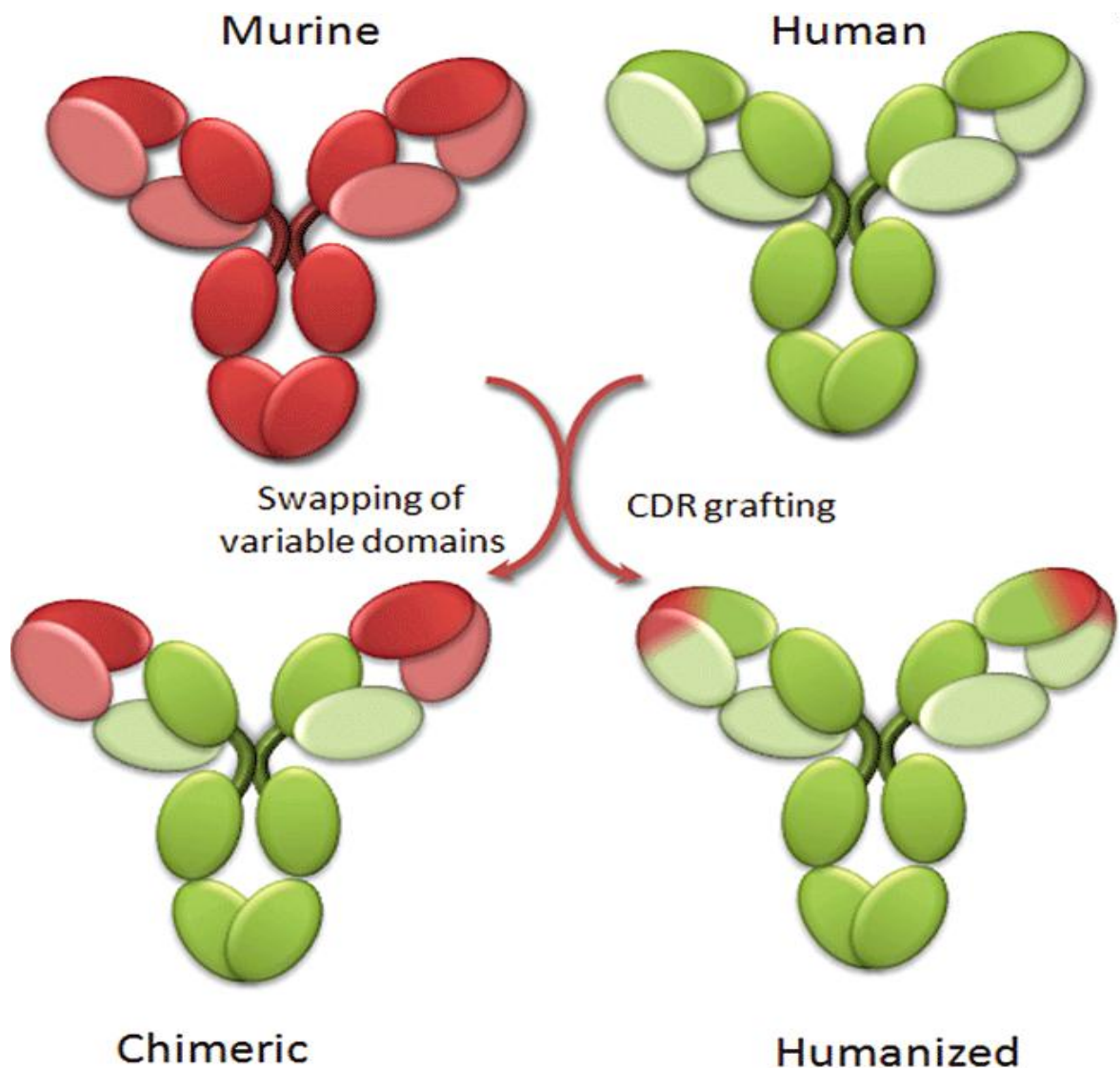


Figure 3 : Présentation d'anticorps chimériques et humanisés.

Les séquences murines sont représentées en rouge et les séquences humaines en vert, avec des couleurs claires pour la chaîne légère et des couleurs foncées pour les chaînes lourdes(9).

? Nomenclature d'anticorps monoclonaux

Tous les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe «mab» pour «monoclonal antibody». Au vu de l'évolution spectaculaire des deux dernières décennies, il s'est avéré indispensable de créer une nomenclature avec l'adoption, dans les DCI, de suffixes spécifiques permettant de reconnaître immédiatement la source de l'Ac monoclonal : «o-mab» pour les Ac murins, «xi-mab» pour les Ac chimériques, «zu-mab» pour les Ac humanisés et «u-mab» pour les Ac totalement humains. Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces Ac monoclonaux ont connu un essor spectaculaire, à visée thérapeutique ou diagnostique. Dès lors, la nomenclature s'est encore diversifiée puisqu'elle tient compte, non seulement de l'origine de l'Ac monoclonal, mais aussi de la cible thérapeutique potentielle de l'Ac. Outre le suffixe indiquant la source de l'Ac monoclonal, la syllabe précédant ce dernier oriente également vers l'organe-cible. Cette nomenclature a été adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (tableau II) (120).

Tableau II : Nomenclature internationale détaillée des différents types d'anticorps monoclonaux, tenant également compte de la cible potentielle (120).

Préfixe	Cible	Source	Suffixe	
Variable	-o(s)-	Os	-u- Homme	-mab
	-vi(r)-	Virus		
	-ba(c)-	Bactérie		
	-li(m)-	Immunitaire	-o- Souris	
	-le(s)-	Infection		
	-ci(r)-	Cardio-vasculaire	-a- Rat	
	-mu(l)-	Musculo-squelettique		
	-ki(n)-	Interleukine	-e- Hamster	
	-co(l)-	Tumeur colique		
	-me(l)-	Mélanome	-i- Primate	
	-ma(r)-	Tumeur mammaire		
	-go(t)-	Tumeur testiculaire	-xi- Chimérique	
	-go(v)-	Tumeur ovarienne		
	-pr(o)-	Tumeur prostatique	-zu- Humanisé	
	-tu(m)-	Tumeurs diverses		
	-neu(r)-	Système nerveux	-axo- Hybride	
-tox(a)-	Toxine comme cible	rat/murin		

III. Techniques permettant la production des anticorps monoclonaux

1. Anticorps murins

Les premiers anticorps monoclonaux développés étaient entièrement murins. Ils ont été produits par la technique des hybridomes mises au point par Köhler et Milstein en 1975. Cette technique consiste à former des hybrides entre les lymphocytes B de souris immunisées avec un antigène donnée et des cellules de myélome murin (10).

? Technique d'hybridome

La mise au point de la technique d'obtention des anticorps monoclonaux (AcM) par Georges Köhler et César Milstein, publiée en 1975 dans le journal Nature, fondée sur la fusion de lymphocytes B « immuns » de souris avec des cellules de myélome et conduisant à la génération de cellules hybrides B (hybridomes) productrices d'AcM a représenté un grand pas en avant pour la biologie et la biologie clinique (11).

Pour obtenir des anticorps monoclonaux, les lymphocytes de la rate d'une souris immunisée sont isolés et fusionnés avec des cellules tumorales murines (myélome).

Cette opération est nécessaire car la durée de vie des lymphocytes produisant des anticorps n'est que quelque semaine en culture. Par fusion avec une cellule tumorale apparaissent des cellules hybrides encore appelées hybridomes qui sont potentiellement immortelles et à fort multiplication. La fusion de cellules est un événement rare dont la fréquence est augmentée par l'emploi de polyéthylène glycol. Pour ne récupérer que les cellules réellement fusionnées, la culture primaire est incubée a une durée assez importante avec un milieu HAT, qui contient l'Hypoxantine, de l'Aminoptérine et de la Thymidine. Un analogue de l'acide Dihydrofolique, bloque

de façon compétitive la Dihydrofolate réductase. Comme ceux-ci sont essentiels à la synthèse d'ADN, les cellules de myélome ne peuvent pas survivre en présence d'aminoptérine. Les cellules de la rate sont au contraire capables de contourner ce blocage en utilisant l'Hypoxantine et la Thymidine, mais elles meurent également en raison de leur durée de vie limitée. Seuls les hybridomes peuvent survivre à la culture en milieu HAT parce qu'ils disposent de l'immortalité des myélomes et des voies métaboliques secondaires des cellules de rate **(12)**.

Parmi les cellules fusionnées, seules quelques-unes secrètent des anticorps, ces hybridomes doivent être isolés et multipliés par clonage. Après avoir testé chaque clone pour déterminer les anticorps produits, les cultures positives seront choisies et sélectionnées par clonage supplémentaire. Le résultat aboutit à un hybridome qui forme des anticorps monoclonaux. La production de ces anticorps monoclonaux s'effectue finalement in vitro en utilisant un bioréacteur ou in vivo en générant chez une souris. **(13)**

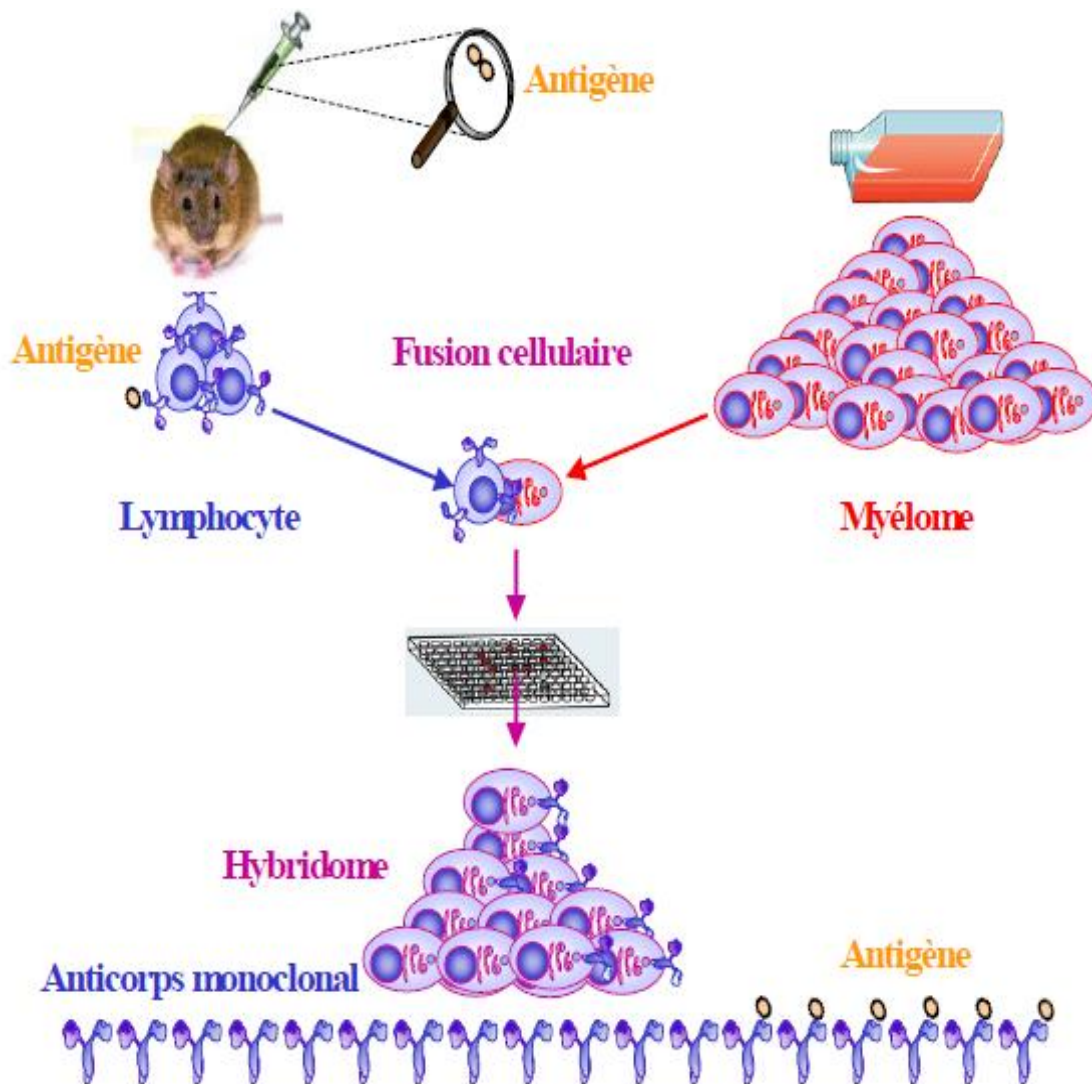


Figure 4 : Principales étapes de production des anticorps monoclonaux par la technique d'hybridomes (14).

2. Anticorps chimériques et humanisés

La manipulation des anticorps monoclonaux par génie génétique a commencé au début des années 1980. Les principaux objectifs de ces manipulations ont été alors l'obtention d'anticorps chimériques, humanisés ou humains, ainsi que la modification de leur affinité, ou la capacité à les exprimer sous forme de fragments ou de protéines de fusion avec des molécules leur conférant par exemple une cytotoxicité accrue.

a. Construction d'anticorps chimérique.

La construction d'un anticorps chimérique nécessite, dans un premier temps, l'isolement de l'ADN codant pour le domaine VH et le domaine VL d'un anticorps monoclonal de souris ou de rat. Ces fragments sont ensuite liés à l'ADN codant les domaines constants H (d'isotype γ dans la majeure partie des cas) et L d'une immunoglobuline humaine. De tels anticorps possèdent, ainsi, un fragment Fc entièrement humain qui les rend considérablement moins immunogéniques chez le patient (les épitopes immundominants interspèces d'IgG sont principalement localisés dans les domaines CH2 et CH3) et capables d'interagir de manière efficace avec les effecteurs humains et la cascade du complément Néanmoins, et même si de nombreux succès thérapeutiques ont été obtenus grâce à de tels anticorps, la formation d'anticorps humains dirigés contre les anticorps chimériques est encore détectée chez 40 % des patients (15).

b. Construction d'anticorps humanisés

Depuis la conception à la construction des premiers anticorps humanisés, des améliorations constantes tentent d'être apportées dans l'ingénierie des ces molécules. La technique de greffage de résidus déterminants spécifiques (Specificity Determining Residues, SDR) repose sur l'analyse de multiples structures en 3-D des sites de liaison de l'antigène. Cette analyse suggère que seuls 20% à 33% des acides aminés des régions CDR sont critiques dans l'interaction antigène-anticorps. Les SDR, sont uniques pour chaque anticorps. Une nouvelle approche de l'humanisation est donc fondée sur le greffage non plus de l'ensemble des régions CDR, mais seulement des SDR de l'anticorps murin dans les régions variables humaines.

De même, la technique de variable domaine resurfacing est toujours proposée comme une alternative à la technique de greffage des régions CDR. Elle est fondée sur

la notion que les anticorps humains anti-V murins sont dirigés contre les résidus «physiquement accessibles» des chaînes variables de l'anticorps de souris. Cette technique repose donc sur l'analyse systématique de la distribution des acides aminés exposés aux solvants dans les domaines variables murins et humains. La présence de tel ou tel acide aminé à une position exposée aux solvants signe en effet un profil particulier, spécifique de chaque anticorps «surface residues patterns». On peut alors, par mutagenèse dirigée, remplacer les résidus exposés à la surface dans les régions charpentes des anticorps murins par les résidus habituellement trouvés à la surface des anticorps humains. Malgré la difficulté de conception de l'anticorps à humaniser et la faible maîtrise de l'influence des modifications effectuées sur l'affinité des anticorps, cette technique a permis d'humaniser plusieurs anticorps monoclonaux (16).

3. Anticorps entièrement humain

Les anticorps entièrement humains et biocompatibles sont cependant de plus en plus recherchés pour l'immunothérapie passive. Quatre types de technologie ont été mises au point pour les obtenir :

- Immortalisation des cellules B mémoires humaines
- Technique de Phage display
- Technique de Ribosomes display
- Technique de Souris transgéniques

a. Immortalisation des cellules B mémoires humaines

Plus récemment, les approches visant la production d'anticorps humains se sont beaucoup diversifiées. Les travaux de Lanzavecchia et ses collaborateurs ont notamment abouti à la mise au point d'une méthode novatrice d'ingénierie cellulaire pour l'obtention d'anticorps monoclonaux humains. La transformation par l'EBV de

lymphocytes B mémoires CD22⁺ IgM⁻, IgD⁻, IgA⁻ isolés à partir de patients infectés et victimes du syndrome respiratoire aigu sévère, suivie de leur stimulation in vitro par des motifs CpG (des oligodésoxynucléotide simple brin de synthèse qui stimulent la prolifération lymphocytaire B par l'intermédiaire des récepteurs TLR9) à ainsi permis d'isoler un grand nombre de lignées productrices d'anticorps anti-coronavirus de forte affinité.

Egalement, la possibilité de reconstituer des souris immunodéficientes avec des cellules immunitaires humaines par injection intrahépatique de cellules CD34⁺ du sang de cordon ouvre la voie à la génération d'anticorps humains après immunisation de ces souris, comme le suggère l'apparition d'une réponse de type IgG, après immunisation avec l'anatoxine tétanique (11.17).

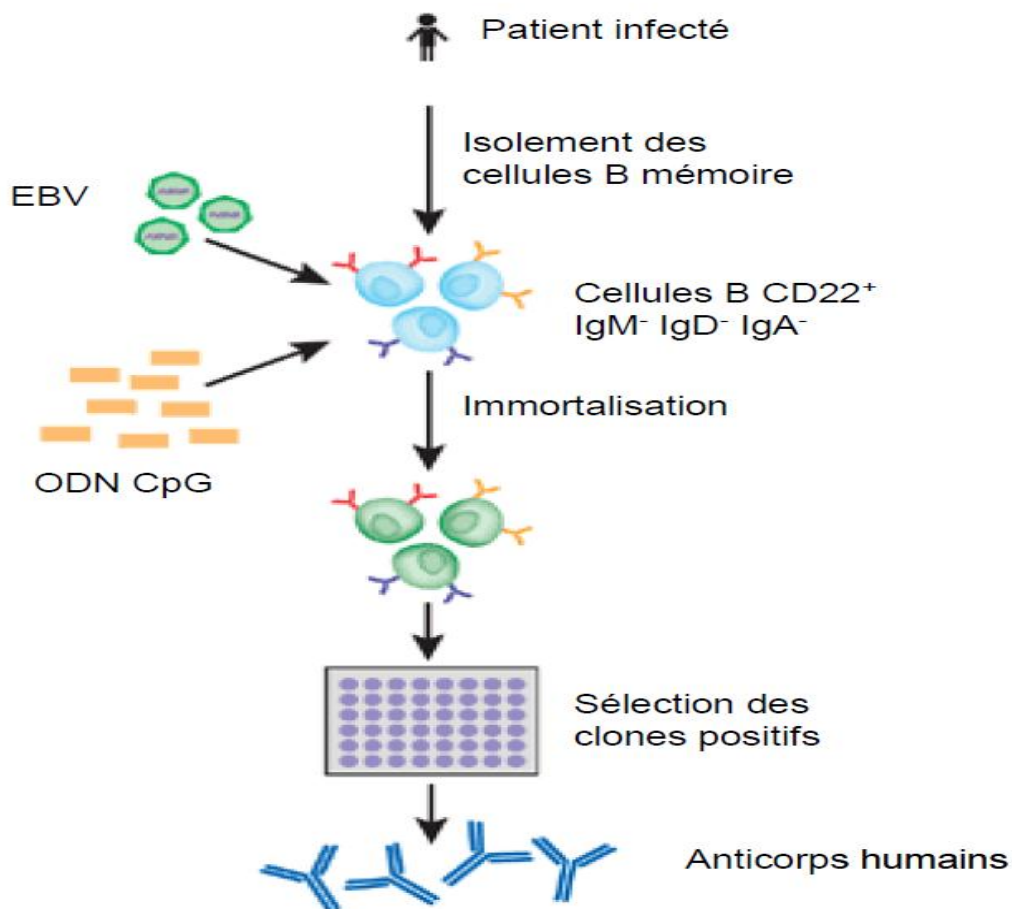


Figure 5 : Immortalisation des cellules B mémoires humaines

Les cellules B mémoires (CD22 + IgM, IgD, IgA) sont isolées à partir de cellules mononuclées du sang périphérique. Elles sont immortalisées par l'EBV en présence d'oligodésoxynucléotide CpG. Les surnageants de cultures sont ensuite testés afin de sélectionner les clones cellulaires produisant des anticorps humains spécifiques de la cible d'intérêt (18).

b. Technique de Phage display

Phage display est une puissante et polyvalente technologie in vitro qui permet d'isoler des protéines à activité biologique, tels que les domaines de liaison d'anticorps. Le plus souvent utilisés les technologies d'affichage de phages emploient le

phagemide comme vecteurs dans lesquels des fragments d'anticorps sont exprimés sous forme de protéines fusion avec la protéine d'enveloppe mineures pIII, la transcription est contrôlée par le promoteur Lac. Les phagemides peuvent être emballés dans des particules de phages filamenteux affichage de la protéine de fusion. En sélection par affinité, ou biopanning, il est possible de sélectionner les phagemide cloné par des domaines d'anticorps codés d'une spécificité désirée (19).

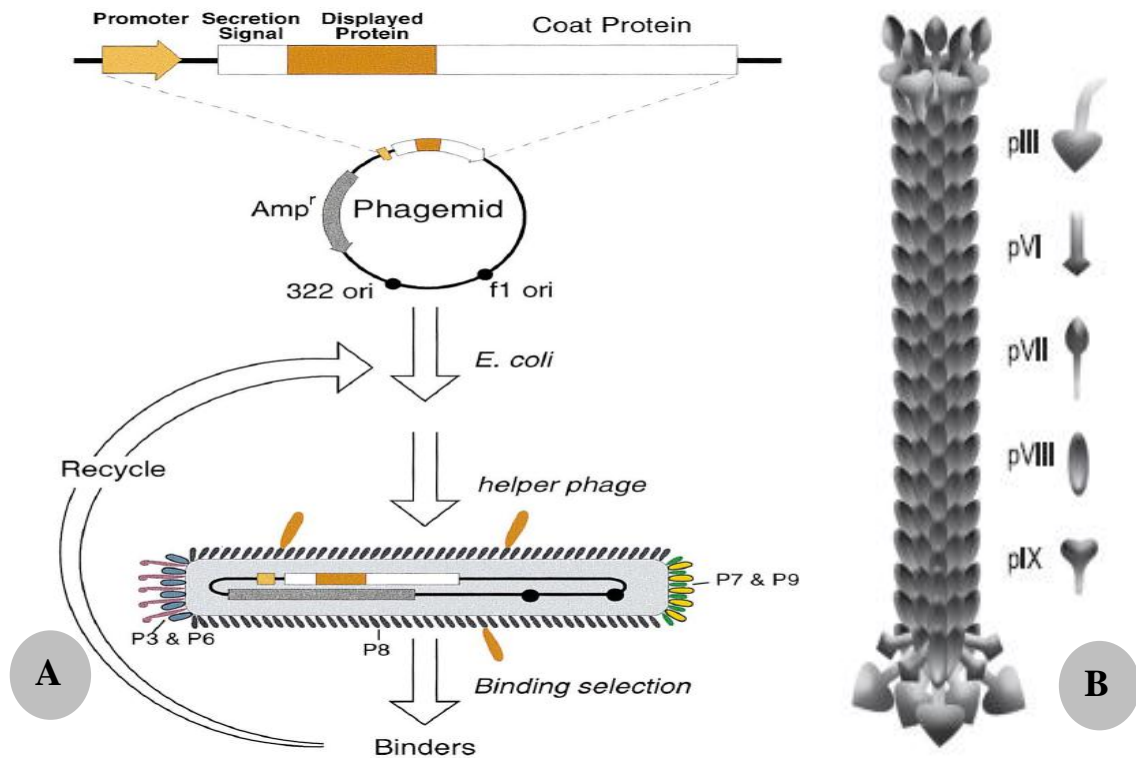


Figure 6. Technique de phage display

A- la stratégie utilise un vecteur le phagemide, qui est un vecteur de type plasmidique contenant à la fois un phage et une origine de réplication de *E. coli* et la séquence codant pour la protéine pIII manteau plus des sites de clonage et un gène de résistance aux antibiotiques pour la sélection des bactéries. Toutefois le phagemide ne peut pas être utilisé pour produire des phages complets parce que le vecteur (phagemide) n'a pas tous les gènes de structure (20).

B- La particule de phage est d'environ 100 nm de long, contenant le génome d'ADN simple brin, est constitué d'environ 2700 copies de la protéine majeure de pVIII manteau. Une extrémité de la particule est plafonnée à environ cinq exemplaires de chacune des protéines d'enveloppe du pVII et pIX, tandis que deux autres protéines mineures pIII et pVI sont incorporés à l'autre extrémité du phage (21).

Les anticorps monoclonaux provenant de matériel génétique de sujet immunisés présentent une meilleure affinité pour l'antigène que ceux des anticorps provenant de banque combinatoires de sujet naïfs vis-à-vis de l'antigène (22).

Des phages exprimant des anticorps de spécificités intéressantes peuvent être isolés à partir de banque selon un protocole schématique (*Figure 7*).

- Liaison des phages sur l'antigène d'intérêt.
- Elimination par lavage, des phages non fixés ou ayant une faible affinité.
- Elution des phages avec détermination du nombre de phages élués.
- Infection de *E. coli* et multiplication des phages afin de produire la première sous banque.

Ces quatre étapes constituant un tour de bio-panning qui sera répété plusieurs fois. Le nombre de phages mis en contact avec l'antigène étant connu, le suivi du nombre de phages élués après chaque tour de bio-panning permet de mesurer l'enrichissement en clones positifs au cours des étapes de bio-panning. La rapidité de cette technique est la raison de son développement (23).

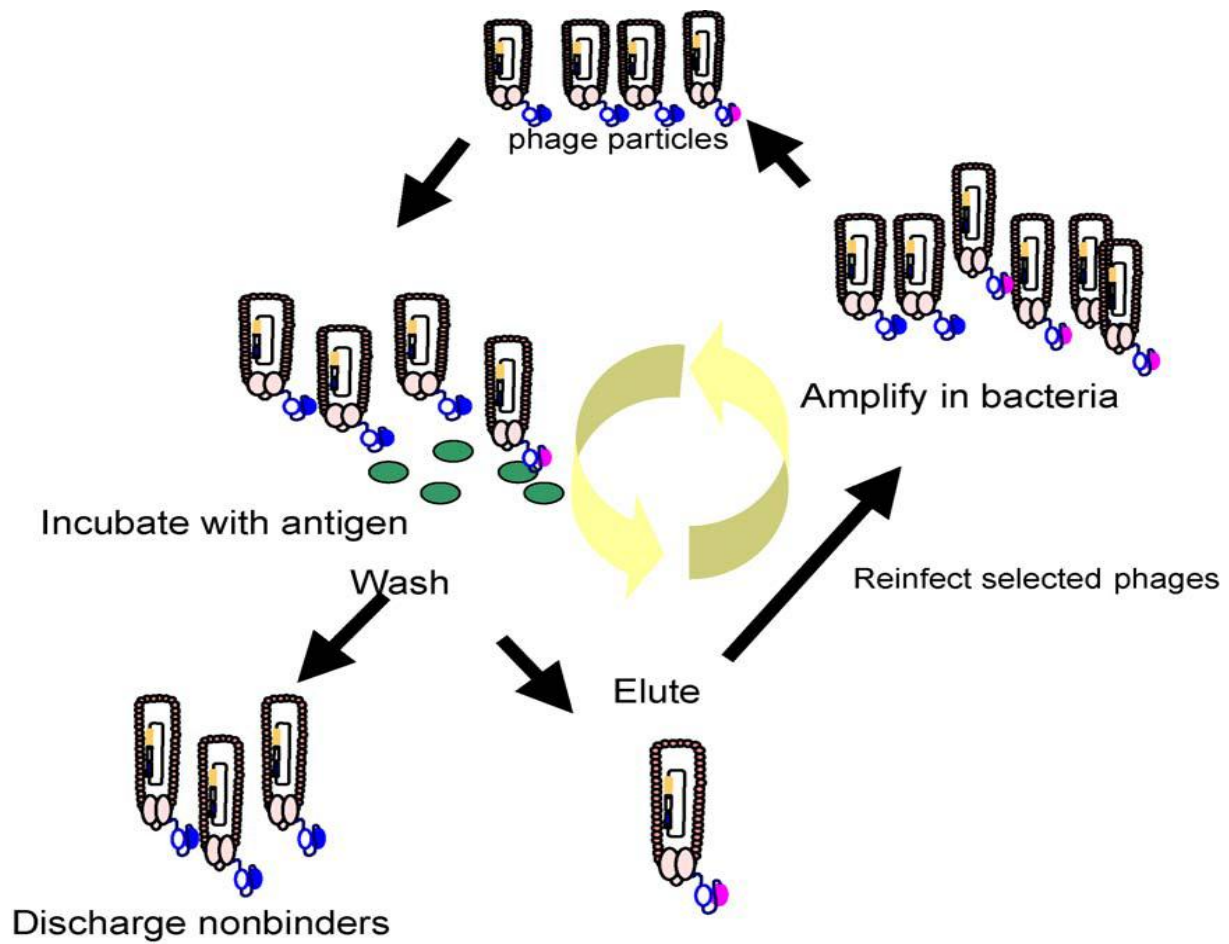


Figure 7. Différentes étapes d'un tour de bio-panning (24).

c. Technique de Ribosomes display

D'autres approches de sélection de fragments d'anticorps, moins répandues, ont été également décrites : le « ribosome display » est fondé sur la production d'ARNm d'une banque de scFv, transcrits et traduits in vitro dans un système acellulaire. Cette bibliothèque de scFv est caractérisée par l'absence de codon stop aux extrémités 3' des régions codantes. Lors de la traduction, l'absence de codon stop provoque l'apparition de complexe mRNA/ribosome/scFv, qui vont directement se fixer sur une cible immobilisée par l'intermédiaire du fragment Fv néo-synthétisé. L'ARN codant le scFv spécifique de l'antigène est ainsi isolé et des nouvelles mutations sont apportées lors

de la reverse transcription afin de le favoriser, après plusieurs cycles, l'obtention de fragment Fv de haute affinité (**Figure 8**). La technique du « phage display » et plus récemment celle du « ribosome display » ont permis de d'obtenir des fragments d'anticorps qui possèdent pour l'antigène une affinité extrêmement forte surpassant, pour la plupart, les affinités mesurées avec les AcM conventionnels(25).

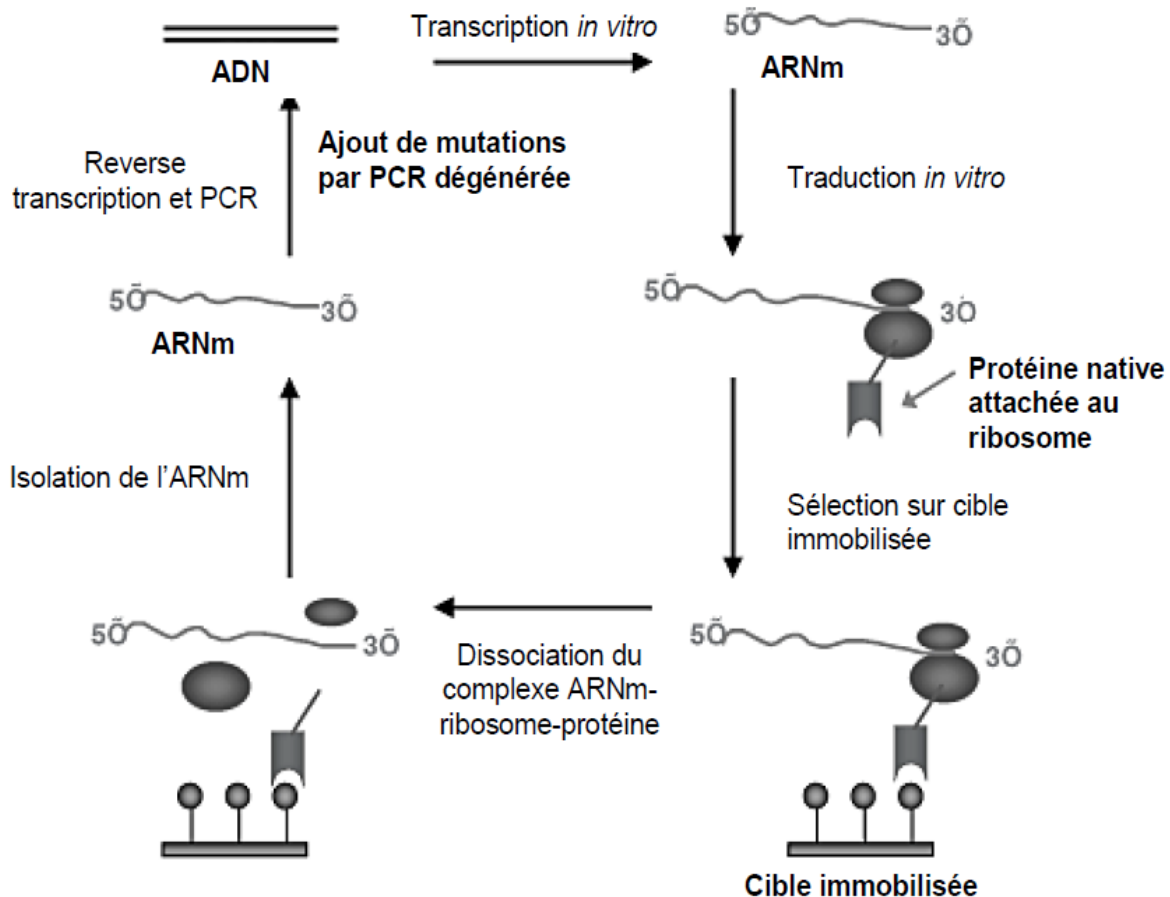


Figure 8 : Principe de la technique du ribosome display.

Une bibliothèque de scFv est transcrite et traduite in vitro. Les ARNm résultants qui ne possèdent pas de codon stop, donnent naissance à des complexes liés ARNm-ribosome-scFv. Ces complexes sont directement utilisés pour une sélection sur la cible immobilisée. L'ARNm incorporé dans les complexes liés est élué, purifié et rétro-transcrit dans des conditions favorables à l'incorporation de mutations. Le pool d'ADN codant pour des scFv spécifiques de la cible d'intérêt est enrichi au cours de plusieurs cycles successifs(26).

d. Technique de souris transgénique

L'obtention de souris transgéniques contenant une grande partie des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères humaines. Cette approche consiste à remplacer les Loci des gènes d'immunoglobulines (Ig) de souris par les loci équivalents humains en utilisant des fragments d'ADN génomique humain, contenus dans des Yeast Artificial Chromosomes (YACs). Des souris dont une grande partie des loci IgH et Igκ avait été inactivée et des souris transgéniques contenant une partie des Loci d'Ig humaines ont été générées et croisées. Il a été alors montré que les souris issues de ce croisement produisent des anticorps humains de type IgM, ou IgG lors de réponses secondaires, indiquant que les fragments introduits permettent un certain degré de commutation de classe. De plus, l'analyse des AcM obtenus a montré que des mutations somatiques affectaient les régions variables indiquant l'existence d'une maturation apparemment correcte de la réponse anticorps. Ces souris permettent ainsi de générer des AcM humains de haute affinité contre n'importe quel antigène. Une approche fondée sur l'introduction de fragments chromosomiques humains entiers (technologie « transchromosomique », Tc) a été également développée. Des souris invalidées en ce qui concerne leurs Loci IgH et Igκ ont été rendues double-transchromosomique par introduction de fragments dérivés des chromosomes humains 14 et 22 contenant respectivement le Locus IgH et le locus IgK. Cela a permis de générer des souris dont un certain nombre de cellules somatiques contiennent 100% des gènes codant les chaînes lourdes et les chaînes légères κ humaines. Ces souris produisent des quantités élevées d'IgG humaines en réponse à différents immunogènes. Des anticorps monoclonaux humains peuvent être obtenus alors par la technique classique d'obtention d'hybridomes B (27).

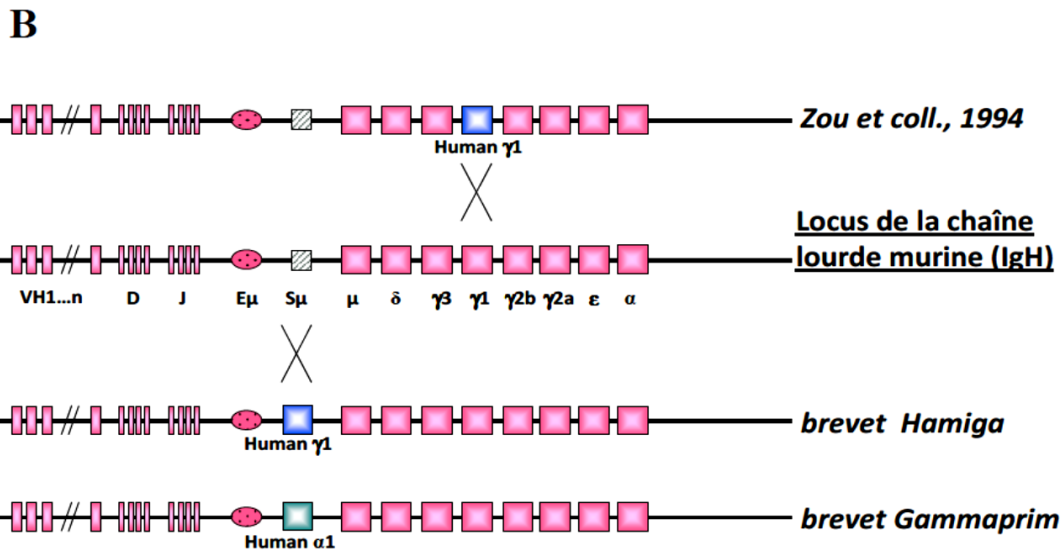
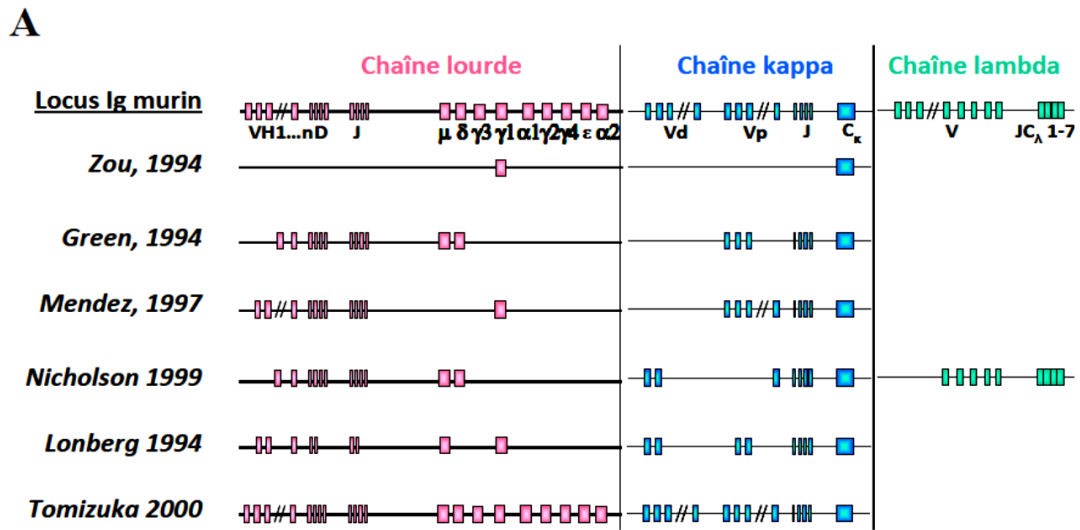


Figure 9 : Séquences d'immunoglobulines humaines introduites dans le génome de souris transgéniques

A : Transgènes d'immunoglobulines humaines introduits chez la souris. Les locus des chaînes lourdes et légère λ, κ... sont représentés en configuration germinale. Les gènes introduits par insertion aléatoire dans le génome des souris transgéniques sont schématisés en précisant le nombre de segments V et de gènes constants inclus dans les transgènes.

B : Séquences d'immunoglobulines humaines introduites dans le génome de la souris. Le locus des chaînes lourdes de la souris a été ciblé de façon à y introduire par recombinaison homologue des séquences provenant de régions constantes g ou a des gènes d'immunoglobulines humains (28).

IV. Pharmacologie des anticorps monoclonaux.

1. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux

a. Absorption

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée, la voie intrapéritonéale et la voie intralymphatique ont été utilisées lors d'essais thérapeutiques.

La cible est constituée par une protéine circulante dans le sang ou la lymphe (ex : *TNF- α* pour l'infliximab) ou bien une protéine localisée à certains organes (ex : CD20 lymphocytaire pour le rituximab). (122)

b. 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). 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). 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. 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) ou de mélange de trois IgG monoclonales ciblant différents épitopes. Néanmoins, la dimérisation entraîne une affinité supérieure vis-à-vis de l'antigène.

Le passage de la barrière hématoencéphalique 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 LCR *versus* 70 326 ng/ml dans le sérum). (123)

c. Élimination

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

endothéliales vasculaires. 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. 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 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. (122.123)

d. 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.

e. Variabilité cinétique

Pour certains anticorps monoclonaux, la fixation sur la cible cellulaire s'accompagne d'une internalisation du complexe « anticorps – antigène ». Il peut s'ensuivre une dégradation lysosomale de l'anticorps qui 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. Pour le Cetuximab 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. 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 bevacizumab. 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. Cette variabilité pharmacocinétique pourrait être importante à prendre en compte, afin de modifier la posologie, lorsqu'une relation a été mise en évidence. **(122.14)**

f. Conséquences de la variabilité cinétique

L'importante variabilité cinétique des anticorps monoclonaux pourrait amener à reconsidérer les posologies. Les schémas posologiques des anticorps monoclonaux sont hétérogènes. Les doses sont fixes (alemtuzumab), normalisées au poids (trastuzumab) ou bien à la surface corporelle (rituximab, gemtuzumab, ozogamicin). Concernant le trastuzumab, les premiers essais ont été menés à dose fixe avant de passer, sans justification, à une posologie adaptée au poids. Les intervalles d'injection varient entre 1 jour et 8 semaines. Pour les doses normalisées, le choix de l'expression posologique (poids ou surface corporelle) apparaît arbitraire. La normalisation des posologies au poids est contestable pour un anticorps monoclonal. Compte tenu de leur masse moléculaire élevée, ces molécules diffusent peu et ont un volume de distribution faible correspondant au volume sanguin ; celui-ci est directement corrélé à la surface corporelle et non au poids. L'adaptation à la surface corporelle serait théoriquement plus licite. Néanmoins, la variabilité cinétique des anticorps monoclonaux apparaît supérieure à la variabilité de la surface corporelle observée chez l'adulte (10 à 15 %). En l'absence de données montrant un impact du poids ou de la surface corporelle sur la clairance systémique, la posologie devrait être fixe. Cette démarche éviterait les erreurs de calculs de doses et favoriserait l'utilisation de conditionnements entiers. Une alternative à la dose fixe ou normalisée pourrait être l'adaptation posologique au volume de la masse tumorale comme cela a été suggéré pour le rituximab.

Les propriétés cinétiques des anticorps monoclonaux sont marquées par une diffusion tissulaire restreinte, une élimination lente et une importante variabilité. L'excrétion rénale comme possible voie d'élimination reste à explorer. Pour certains anticorps (alemtuzumab), la connaissance des paramètres cinétiques (demi-vie) n'apparaît pas être prise en compte pour la détermination des fréquences d'administration. Des données plus approfondies sur le trastuzumab (demi-vie de 28,5

jours, faible impact du poids sur la clairance) justifient la modification du schéma actuel d'administration avec un espacement des injections.

Des études visant à évaluer l'impact des caractères morpho-métriques sur les paramètres d'élimination devraient être menées, a priori, afin de mieux définir les schémas posologiques. De plus, les relations entre l'expression de la cible, les paramètres cinétiques et la réponse clinique pourraient être recherchées afin d'optimiser l'activité. (122)

2. Mécanisme d'action des anticorps

La région constante de l'anticorps permet la fixation et l'activation du complément entraînant la destruction de la cellule ciblée par l'anticorps. Cependant, la susceptibilité des cellules au complément est très variable. Cette partie constante peut également engager la fixation de cellules exprimant les récepteurs Fc tels que certains lymphocytes et macrophages autour des anticorps. Ces cellules à leur tour vont libérer des enzymes, des cytokines permettant la lyse des cellules ciblées par l'anticorps.

Globalement, les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner selon plusieurs 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 (6).

a. Blocage.

Dans ce cas, les anticorps monoclonaux sont utilisés pour bloquer de façon spécifique, la fonction de facteur de croissance, cytokines ou autres médiateurs solubles. Ce blocage se fait par liaison directe au facteur lui-même ou à son récepteur. C'est le cas par exemple de l'infliximab, anticorps anti-TNF- α utilisé pour le

traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. Il se lie spécifiquement aux formes solubles de TNF- α , ce qui permet de bloquer son interaction avec ses récepteurs et neutralise ainsi son activité.

De même les anticorps monoclonaux peuvent empêcher l'interaction et l'activation des cellules immunes par blocage de la liaison ligand-récepteur, mécanisme qui explique l'activité thérapeutique de certains anticorps monoclonaux dans les maladies auto-immunes et inflammatoires.

Enfin, la liaison d'un anticorps peut en elle-même suffire pour neutraliser certaines toxines et certains virus, c'est le cas du palvizumab, anticorps utilisé pour la prévention d'infection respiratoire causée par le virus respiratoire syncytial(VRS). (18)

b. Ciblage.

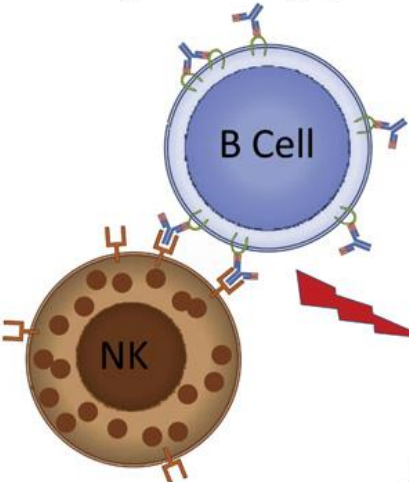
En oncologie les anticorps monoclonaux sont utilisés pour cibler les cellules tumorales. Trois mécanismes sont opérationnels.

? Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps(ADCC).

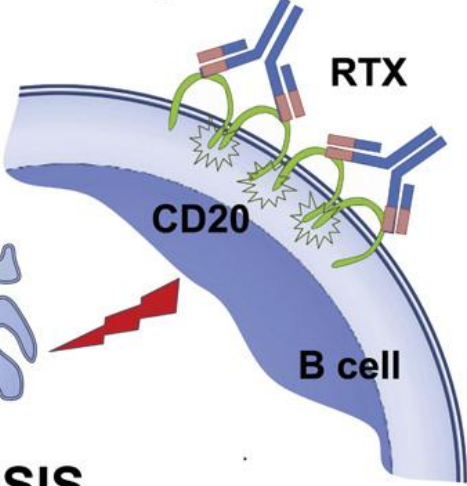
Un des mécanismes importants par lequel les IgG recrutent le système immunitaire cellulaire réside dans l'interaction du domaine Fc avec les récepteurs Fc γ Rs. Chez l'homme, la famille des Fc γ R contient six membres connus dans trois sous-groupes ; Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIa, b, c (CD32a, b, c) et Fc γ RIIIa, b (CD16a, b), exprimés par diverses cellules effectrices dont les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques et les Natural killer. Ces dernières constituent l'agent principal de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps d'isotype γ (ADCC). Ainsi, l'interaction d'une cellule NK avec une cellule cancéreuse, par l'intermédiaire d'une liaison Fc γ RIIIa/IgG, peut aboutir à la formation d'une synapse immunologique dans laquelle le NK libère un mélange de granzymes et de perforines qui vont lyser la

cellule cible (*Figure .A.10*). Le recrutement des autres types cellulaires, par l'IgG fixée sur la cellule tumorale, aboutit principalement à la phagocytose de la cellule cible(29).

A. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)

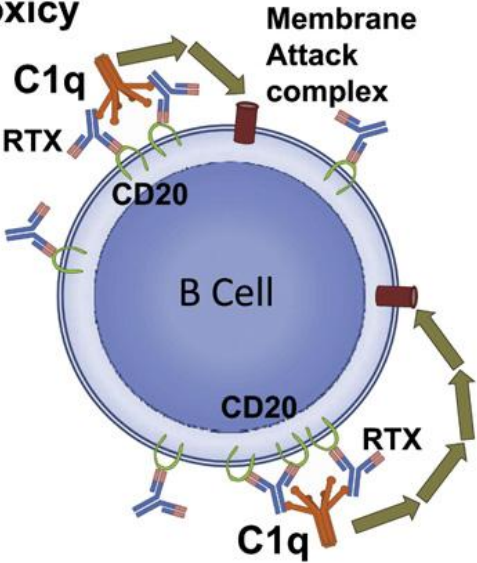


B. Direct cross linking of CD20 by RTX on B cells



APOPTOSIS

C. Complement dependent cytotoxicity



D. Phagocytosis by Macrophages

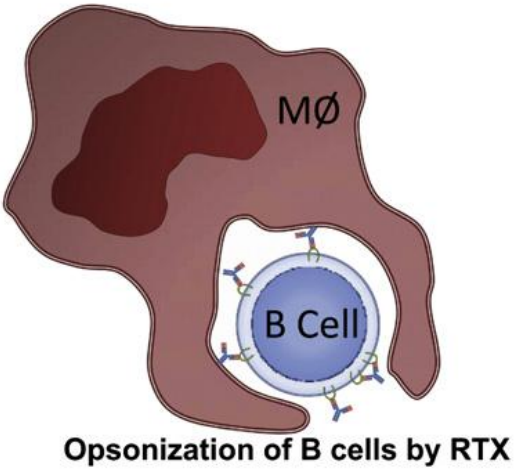


Figure 10. Principaux mécanismes d'action des anticorps monoclonaux (29).

? **Signalisation.**

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 récepteur membranaire par les anticorps monoclonaux de signalisation génère des signaux transmembranaires permettant de contrôler la croissance et l'apoptose des cellules tumorales. Par exemple la liaison de la molécule CD20 (marqueur des cellules B) par le Rituximab induit de nombreux signaux intracellulaires aboutissant à l'apoptose des lymphocytes B (*Figure .B.10*). Alternativement, certains anticorps en se liant au récepteur, miment efficacement le ligand naturel et inhibent les fonctions de transmission de signal associés, c'est le cas des anticorps anti-récepteurs à activité tyrosine-kinase, comme le trastuzumab anticorps anti-HER2/neu utilisé pour le traitement du cancer du sein métastatique.

L'utilisation d'anticorps de signalisation peut également induire la dérégulation de l'expression ciblée, mécanisme associé à la modification de signalisation intracellulaire (30).

? **Cytotoxicité dépendante du Complément (CDC)**

La cytotoxicité dépendante du complément est une réaction cytolytique qui empreinte, dans le cas des IgG, la voie classique d'activation en cascade des protéines du complément (de C1 à C9) très abondantes dans le sérum. Cette cascade est initiée par la liaison de la protéine C1q sur le domaine Fc de l'anticorps fixé à la surface de la cellule tumorale. Le complexe Ac/Ag/C1q recrute une série d'autres protéines du complément aboutissant à l'activation des agents protéolytiques C3a et C5a et à la formation d'un complexe d'attaque membranaire qui provoque la lyse de la cellule

cible (*Figure .C.10*). De nombreux anticorps anti-tumoraux dirigés contre diverses cibles (CD20, CD52, HLA-classe II, ACE...) ont montré leur capacité d'activation de la CDC in vitro. Une étude réalisée chez la souris a clairement démontré que le Rituximab agissait principalement chez cet animal par le recrutement de la voie classique du complément (32). Chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, une rapide consommation des éléments du complément est observée après une injection de Rituximab suggérant une forte implication de la CDC dans ce traitement (31).

c. Opsonisation et stimulation des macrophages.

De nombreux anticorps peuvent également recouvrir le pathogène via une interaction directe de leur paratope. Ce phénomène appelé opsonisation va induire, d'une part, la phagocytose du pathogène (*Figure .D.10*).

V. Les stratégies permettant d'augmenter le potentiel d'anticorps

1. Les fragments d'anticorps recombinants

Différents formats d'anticorps dépourvus de la région Fc sont capables de lier l'antigène. Beaucoup sont en cours de développement clinique pour l'imagerie et l'immunothérapie. Parmi ceux-ci on trouve les Fab et les F(ab')₂. Ces derniers ont été largement exploités pour la conception d'anticorps bispécifiques. Les fragments Fv (VH associé à un domaine VL) sont rarement utilisés car n'étant pas reliés par une liaison covalente, ils se dissocient facilement à faible concentration. Ces fragments peuvent être stabilisés par un peptide de liaison qui relie le domaine VL au domaine VH. Ce format appelé scFv (pour single chain Fv) a été très largement utilisé. Souvent

ces fragments sont étudiés sous la forme de fusion à des toxines ou des cytokines. On peut aussi dériver à partir de scFv des formats variés appelés minibody, bi-scFv, diabody, tribody, tetrabody dont certains peuvent conduire à des fragments d'anticorps bispécifiques, voire trispécifique. Les VH et les VL ont le plus souvent une faible capacité de reconnaissance de l'antigène lorsqu'ils sont utilisés seuls et ce sont le plus souvent les domaines VH qui établissent le plus de liaisons avec leur antigène (9.32).

Enfin, le plus petit domaine capable de reconnaître un antigène avec de bonnes spécificités et de bonnes affinités est le VHH. Ce domaine est très similaire au fragment VH, mais n'est pas associé à un domaine VL pour la reconnaissance de l'antigène. Ce domaine particulier a été découvert chez les camélidés (chameau, dromadaire, lama...), chez qui il existe, en plus des anticorps conventionnels des anticorps appelés simple chaîne lourde qui sont dépourvus de chaîne légère et de domaine CH1. Ces fragments d'anticorps sont très faciles à produire dans la levure ou dans des bactéries et sont résistants à de hautes températures. De par leur petite taille, ces fragments se lient souvent à des cavités et constituent une bonne source d'inhibiteurs d'enzymes. Finalement, leurs séquences en acides aminés sont très homologues à celles des VH humains de type III. Les VHH ouvrent de nouvelles perspectives en biotechnologie (5.32).

La petite taille de ces différents fragments d'anticorps comparée à l'anticorps entier peut être intéressante si l'on désire une élimination rapide par l'organisme et une meilleure pénétration au sein des tumeurs solides. Les Fab et scFv peuvent en effet être facilement éliminés par la voie rénale contrairement à un anticorps entier ou un F(ab')₂. Il faut cependant souligner que seulement deux Fab, un Fab' et un F(ab')₂ ont actuellement une AMM en immunoscintigraphie et un Fab en immunothérapie (32).

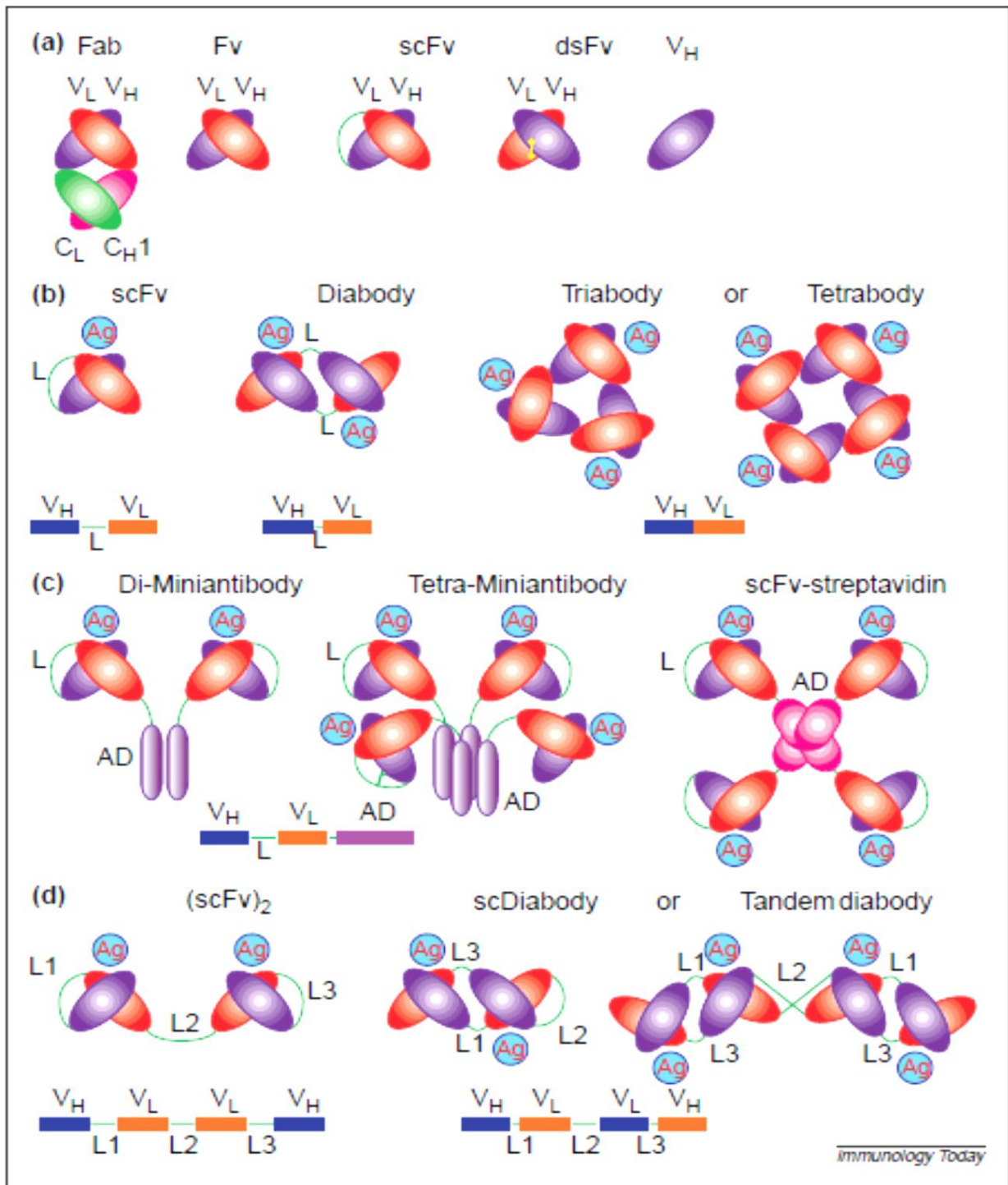


Figure 11. Représentation schématique de différents formats des fragments d'anticorps recombinants (33).

2. Immunoconjugués

Le terme d'immunoconjugué est utilisé pour décrire des anticorps monoclonaux (ou d'autres sous-unités) utilisés comme porteurs de substances actives, par ex. des radio-isotopes, des toxines, des enzymes, des cytokines ou des nanoparticules. L'activité immunologique de ces anticorps est alors sans importance. Les effets qu'ils développent sont ceux de la substance qu'ils transportent.

a. Anticorps conjugués à des radioisotopes

Les anticorps peuvent être associés aux radioisotopes. Les radioisotopes subissent une désintégration en raison de l'instabilité inhérente de leur noyau et émettent certains types de particules qui vont traverser les tissus sur différentes distances. Les particules β peuvent traverser quelques millimètres à quelques centimètres de tissus et donc déposer leur énergie au voisinage du point d'émission. Elles seront utilisées pour détruire des tumeurs volumineuses. Pour cibler des tumeurs de petit volume, ou si on souhaite épargner des cellules normales immédiatement adjacentes aux cellules tumorales, le choix se portera sur des radioisotopes émettant des particules α . En pratique, l'iode 131 et l'yttrium 90, qui émettent tous deux des particules β , sont les agents les plus souvent utilisés. L'iode 131, en raison de l'émission également de particules γ , présente l'avantage de pouvoir être utilisé en scintigraphie pour évaluer la distribution du tissu tumoral (34).

b. Anticorps conjugués a des toxines

Les immunotoxines sont des molécules chimériques composées d'une molécule permettant l'adhésion aux cellules (ici un anticorps) et d'une toxine ou une de ses sous-unités. Les toxines dérivées des plantes ou des bactéries sont des protéines possédant habituellement un domaine de fixation non spécifique aux cellules et un

domaine capable d'inhiber la synthèse protéique. En remplaçant le domaine de fixation non spécifique de la toxine par un anticorps, la toxine peut être dirigée spécifiquement vers des cellules tumorales. Après liaison à la surface de la cellule, le complexe anticorps-toxine est internalisé dans des vésicules et les compartiments de l'appareil de Golgi où la présence d'un pH faible facilite la protéolyse de la toxine. La sous-unité toxique de la toxine est transportée vers le cytosol de la cellule. Dans le cytosol, le domaine catalytique de la toxine peut modifier le facteur d'élongation ou inactiver l'ARN ribosomial 28S, et de cette manière, inhiber la synthèse protéique indispensable à la survie de la cellule. Comme exemple de cette association le couplage de gentuzumab (anti-CD33) à la calicheamicine utilise pour le traitement de leucémie myéloïde aiguë exprimant le CD33 (35).

c. Anticorps conjugués a une enzyme

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 sur la cellule cible en transformant la prodrogue en drogue active : Carboxypeptidases, Phosphatase alcaline, Glucuronidase et β -Lactamase ont été ainsi conjuguées.

L'avenir de cette approche concerne les maladies infectieuses à germe résistant à certain antibiotiques ou certain parasitoses (36).

d. Anticorps conjugués à des nanoparticules

Les anticorps peuvent être couplés de façon covalente à la surface des nanoparticules pour un ciblage localisé des cellules qui expriment les récepteurs d'antigène correspondant. La conception de nanoparticules immuno-polymère exige non seulement la création de structures bien définies, mais aussi l'optimisation de la

chimie de conjugaison d'anticorps. Nous rapportons ici la conception d'un système de nanoparticules polymériques biodégradables en utilisant de nouveaux copolymères greffés qui s'auto-assemblent dans des nanoparticules en solution aqueuse micellaire et de fournir des groupes fonctionnels réactifs pour le couplage d'anticorps par des réactions de Diels-Alder (41).

3. Anticorps bispécifique

De nombreux formats ont été développés depuis l'avènement des anticorps bispécifiques en raison des contraintes de qualité et de quantité. Si l'AcBs doit être une molécule efficace, il doit également pouvoir être produit et purifié en quantités suffisantes pour des applications cliniques.

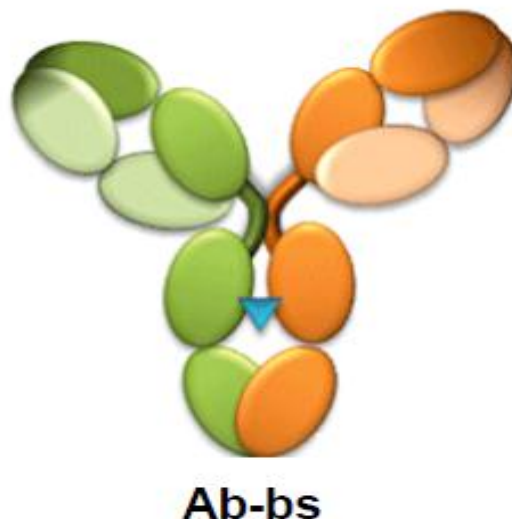


Figure 12. Représentation schématique Anticorps bispécifique (9).

La première stratégie pour créer des AcBs a consisté à fusionner les 2 hybridomes produisant les AcM correspondant aux 2 spécificités visées. Cette stratégie présentait un défi technique important puisque l'appariement aléatoire des chaînes lourdes et

légères des AcM originaux générant une dizaine d'anticorps différents et que la purification de l'anticorps d'intérêt était très difficile. L'avantage de ces AcBs produits par quadroma était la présence de la partie Fc qui en faisait des molécules « trispécifique » avec des avantages et des inconvénients potentiels (37).

La liaison de 2 Fab' par un lien thioether, initialement décrite par Glenny, a permis de préparer de nombreux anticorps bispécifiques évalués en préclinique et lors d'études cliniques. Si cette technologie permet de préparer des molécules efficaces avec un degré de pureté compatible avec un usage clinique, les nombreuses étapes de purification et les rendements ne sont pas compatibles avec une activité commerciale.

Depuis de nombreuses années, la production d'AcBs recombinants par ingénierie génétique a été présentée comme la solution à tous les problèmes de production, de formats, d'immunogénicité des AcBs. Cependant, ce n'est que très récemment que ces techniques ont produit les molécules escomptées entraînant une renaissance du domaine et l'entrée des AcBs recombinants en clinique. Si les formats des constructions envisageables sont théoriquement quasiment illimités, les molécules produites sont limitées par les contraintes de structures tridimensionnelles. Dans ce cadre, il faut mentionner l'intérêt des anticorps de camélidés dont le domaine variable monocaténaire est plus facile à manipuler que les scFv bi-caténaires et celui des « Tribodies » utilisant les régions naturelles de dimérisation des anticorps. Récemment, le développement et la production d'AcBs bivalents et trifonctionnels très proches du format des anticorps intacts amplifient les perspectives d'utilisation en clinique des AcBs (38).

4. Anticorps intracellulaire (antrabody)

Un anticorps intracellulaire est un anticorps conçu pour être exprimé de manière intracellulaire par l'incorporation dans sa structure d'un peptide signal de trafic

intracellulaire. Ces anticorps ont été développés contre différents antigènes présent dans divers compartiments cellulaires tels que le cytosol, le noyau, le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les peroxysomes et la membrane plasmique. Leur liaison avec l'antigène cible offre la possibilité de bloquer ou de modifier des interactions moléculaires spécifiques menant à des changements dans l'activité biologique des protéines cibles. Ils ont été, par exemple, employés pour diminuer l'expression membranaire du récepteur de 38 facteurs de croissance endothélial vasculaire oncogénique, menant à une inhibition significative de la croissance tumorale (39). Assurément, l'obstacle principal dans l'utilisation de ces anticorps demeure l'absence de méthodes efficaces in vivo pour introduire le matériel génétique codant l'Ac dans des cellules cibles vivantes. Jusqu'ici, toutes les études ont employé des systèmes in vitro où les cellules sont transfectées en employant des vecteurs d'expression, tandis que les applications cliniques exigeraient des protocoles efficaces de thérapie génique qui ne sont pas encore disponibles. Actuellement, des tentatives sont faites pour délivrer les gènes de ces anticorps en employant des génomes de virus ou des immunoliposomes. Cette technologie ne pourra montrer son potentiel thérapeutique que lorsque ce goulot technologique aura été franchi (40).

VI. Production de masse, méthodes de purifications et de contrôle de qualité des anticorps monoclonaux

1. Production de masse des anticorps monoclonaux

Le but à atteindre ensuite est de faire proliférer l'hybridome sélectionné dans les meilleures conditions afin de produire suffisamment d'anticorps. La production à grande échelle d'anticorps monoclonaux repose sur la culture des hybridomes soit in vivo, soit in vitro.

a. Production in vivo : procédé d'ascite

Le procédé d'ascite implique l'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée tout d'abord de pristane (huile minérale) chez un animal de laboratoire (généralement souris ou rat), provoquant ainsi une irritation de la cavité abdominale mais pas encore d'ascite. Une à trois semaines après, les hybridomes (10^6 à 10^7 cellules) sont injectés dans le péritoine des animaux de laboratoires. Au cours des 10 à 25 jours suivants, la tumeur se développe dans toute la région péritonéale sous forme d'ascite et, durant le processus de multiplication, les cellules produisent des quantités importantes d'anticorps monoclonaux. Lorsque l'ascite a atteint un certain volume, l'abdomen est ponctionné avec une aiguille. Une seule souris produira 10 à 20 ml de liquide d'ascite contenant environ 10 mg/ml d'anticorps monoclonaux.

L'histocompatibilité entre l'hybride et la souris productrice d'ascite est requise. A chaque passage sur souris ou rat, la production d'anticorps monoclonaux doit être vérifiée pour s'assurer de la persistance de la capacité sécrétoire d'hybridome.

La culture en ascite permet une production flexible de petites quantités d'anticorps monoclonaux. Cette production in vivo présente cependant plusieurs inconvénients,

notamment la petite taille de la souris et la présence de nombreuses enzymes protéolytiques dans l'ascite. De plus, le liquide de l'ascite contient un mélange de protéines dont certaines sont des immunoglobulines. Il se pose aussi le problème éthique de l'utilisation des animaux et de l'injection de cellules cancéreuses. La production in vivo devient de plus en plus une technique obsolète (42,14).

b. Production in vitro : procédé par culture cellulaire

La production in vitro est basée sur la culture des hybridomes dans des milieux de culture définis. Le milieu de culture ajouté pour la nutrition des cellules contient du sérum de veau fœtal. Après l'adaptation des lignées de cellules, on peut utiliser un milieu exempt de sérum, et donc éliminer le risque de contaminations accidentelles par des micro-organismes présents dans le sérum. Afin d'accélérer la division, des cellules nourricières sont incorporées au milieu.

La culture des hybridomes peut être effectuée dans des flacons d'un contenu de 0,5 à 1 litre (flacons pour cultures en rotation), dans des flacons pour cultures selon Spinner d'un contenu de 1 à 10 litres, dans des réacteurs capillaires (principe de la dialyse) ou dans des fermenteurs de capacités diverses (10 à 1000 litres). (42)

Les opérations de type batch ou discontinu, constituent le mode de gestion le plus simple et le plus flexible de conduite des cultures. Après inoculation, celles-ci se poursuivent jusqu'à épuisement du milieu et extraction du produit. Elles sont réalisées dans des cytoculteurs, le plus souvent des bioréacteurs à agitation mécanique dérivés des fermenteurs microbiens. Le plus important pour la survie des cellules, comme pour le contrôle de la culture, est de maintenir toutes les cellules en suspension, avec une bonne homogénéisation du liquide. Les bioréacteurs à agitation pneumatique (air-lift) ont une alternative satisfaisante aux dispositifs d'agitation mécanique pour des cultures allant jusqu'à 1000 litres. C'est alors l'introduction d'air comprimé (composé de

5% CO₂, 95% O₂) qui provoque l'agitation et l'oxygénation du milieu. Un inconvénient des opérations discontinues est que le milieu de culture s'épuise au fur et à mesure que les cellules l'utilisent, ce qui limite tant la croissance cellulaire que la production. Les opérations de type fed-batch (discontinu alimenté) représentent ainsi une amélioration des procédés batch. Elles consistent à apporter de manière contrôlée des nutriments en cours de route, pour prévenir leur épuisement. Un nouveau perfectionnement de la culture des cellules animales consiste à passer aux opérations réellement continues, avec apport permanent de nutriments et retrait simultané du milieu usagé et des produits formés, le volume de culture restant constant. D'autres systèmes de perfusion utilisent des microporteurs poreux sur lesquels les cellules sont immobilisées (*Figure n°13*) (14).

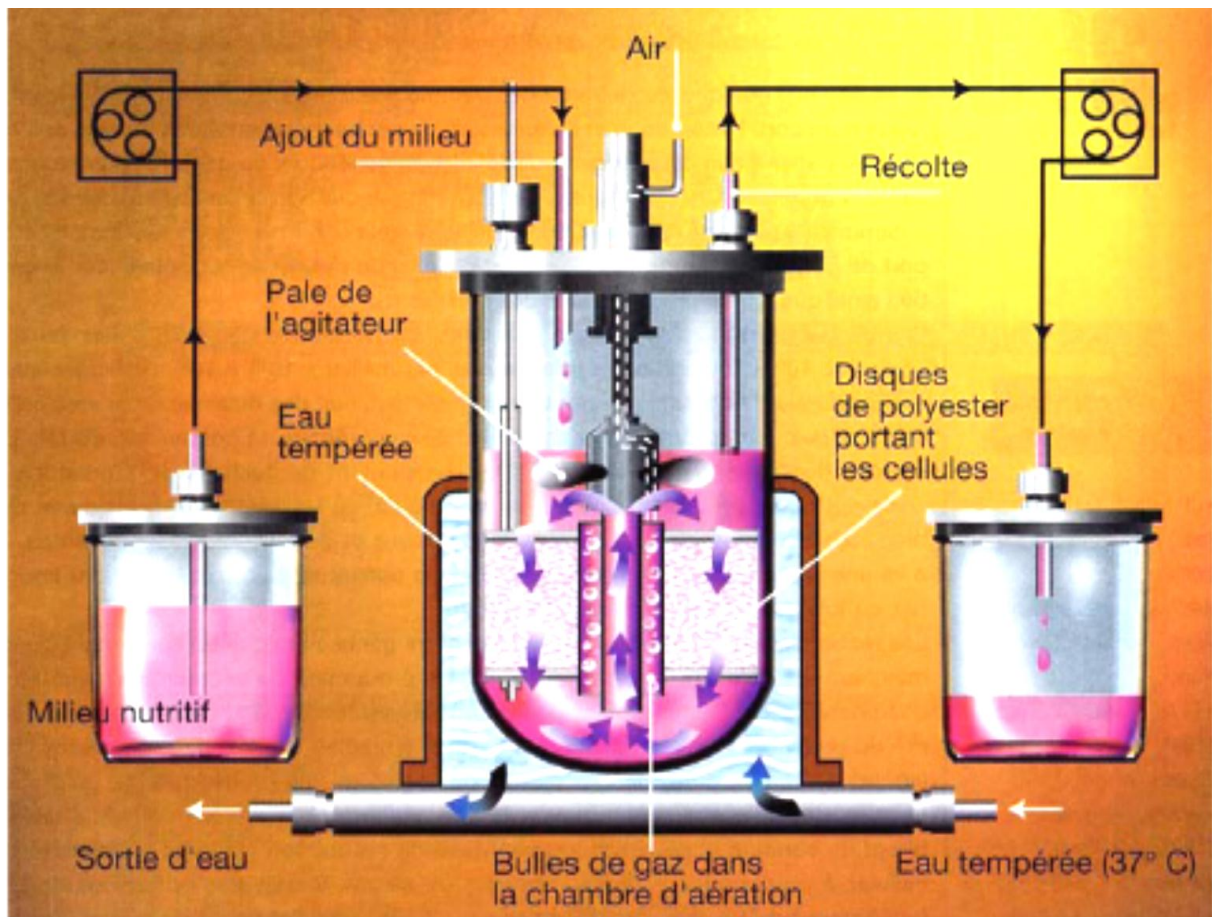


Figure 13 : procédé de culture cellulaire (14)

Toutes les lignées d'hybridome ne se cultivent pas in vitro avec le même succès. Quelques-unes exigent un milieu de culture et des facteurs de croissance très spécifiques. Le surnageant des cultures de cellules contient les anticorps, mais à une concentration beaucoup plus faible que l'ascite. La présence de protéines étrangères provenant par exemple du sérum de veau foetal et la faible concentration en anticorps rendent nécessaires le rinçage et la concentration du surnageant, ce qui est techniquement difficile et onéreux (14).

2. Purification des anticorps

La technique de purification la plus souvent employée est la chromatographie d'affinité. Mais, avant, on peut procéder à une séparation brute des Ig des autres protéines sériques (albumine, transferrine, etc.) par précipitation différentielle au sulfate d'ammonium. Une chromatographie d'échange ionique est aussi possible, quoique moins employée.

De plus en plus, on procède par chromatographie d'affinité avec la protéine A ou la protéine G comme ligand pour la région constante des anticorps (Fc). Ce sont des protéines de source bactérienne ayant la capacité de se fixer sur la région Fc des anticorps. Une protéine récemment découverte, la protéine L, se liant aux chaînes k de certaines classes d'anticorps, devient de plus en plus populaire.

Ensuite, pour purifier l'anticorps spécifique, on peut procéder à une chromatographie d'affinité avec l'antigène comme ligand. Seul l'anticorps contre cette protéine devrait s'attacher sur la colonne, toutes les autres protéines du sérum étant lavées dans l'éluât. On peut aussi utiliser des "peptides artificiels" ressemblant à certains épitopes particulièrement antigéniques de l'antigène (ligands peptidomimétiques) (118).

3. Contrôle de qualité des anticorps monoclonaux

Les biotechnologies utilisent des organismes vivants pour la fabrication de médicaments. De ce fait, ces organismes peuvent synthétiser des molécules qui peuvent provoquer des effets secondaires importants. Le contrôle de la qualité en biotechnologie diffère du contrôle qualité traditionnel par trois points :

- Le développement et la caractérisation des organismes de production des biomolécules.
- Le contrôle du processus de fermentation et de culture cellulaire.
- le contrôle du processus de purification et du produit final.

Donc le contrôle qualité en biotechnologie ne s'arrête pas à l'identification du produit final. La pureté, la stabilité, la caractérisation du composé obtenu et les opérations de purification doivent être étudiées avec précision. (Tableau III) (121)

Tableau III : Exemple de contrôle de la qualité de la production des anticorps monoclonaux (121).

Caractéristiques	Propriétés de l'analyse	Méthodes d'analyse
<i>Caractéristiques physiques et chimiques</i>	Pureté	Electrophorèse ou CE
		HPLC phase inverse
		HPLC exclusion de taille
	Intégrité/poids moléculaire	Electrophorèse ou CE
		Spectrométrie de masse
		HPLC exclusion de taille
		Diffusion de lumière
	Identitification	cIEF
		Cartographie peptides
HPLC échangeuse d'ions		
<i>Activités</i>	Liaison antigène	Immunoassay
	Méthodes biologiques	Prolifération des cellules Cytotoxicité
<i>Produits liés aux impuretés</i>	Aggrégations / fragments	Electrophorèse ou CE
		HPLC exclusion de taille
<i>Produits liés aux impuretés et aux contaminations</i>	Cellule hôte protéine	Immunoassay
	Cellule hôte DNA	Hybridation DNA
		Fluorescence
	Protéine A	Immunoassay
	Cellule de culture	Immunoassay
	Virus	Microscopie électronique
Analyses in vivo / in vitro		

a. Contrôle des matières premières

Contrôle des vecteurs :

- i. Critères de choix de la cellule hôte et historique de la lignée cellulaire
- ii. Contrôle de la Banque de Cellules Primaires (BCP) et de la Banque de Cellules de Travail (BCT) : afin de prouver la reproductibilité de la production de la molécule active.
 - **Test d'identité:** caractéristiques phénotypiques et génotypiques
 - **Test de pureté:** contamination bactérienne et fongique, mycoplasme, virus.
 - **Stabilité** : des cellules dans les conditions de conservation. **(121)**

b. Contrôle du produit fini

- **Identité:** se fait sur chaque lot permet la caractérisation de la substance active par des méthodes spécifiques (HPLC- Tests immunologiques)
- **Activité** : se fait sur chaque lot, par rapport à une substance de référence
- **Régularité:** nombre acceptable de lots consécutifs
- **Pureté** : se fait sur chaque lot (HPLC)
- **Sécurité** : stérilité, endotoxines bactériennes, test des pyrogènes. **(121)**

c. Contrôle des matériels

Les matériels utilisés pour la fabrication de la substance médicamenteuse (p. ex. matières premières, matériels de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) doivent être indiqués, en précisant à quel stade du procédé chaque matériau est utilisé. On doit fournir de l'information sur la qualité et le contrôle de ces matériels. Fournir, s'il y a lieu, l'information démontrant que les matériels répondent aux normes appropriées

pour leur usage prévu. Pour les matériels d'origine biologique, cela peut inclure les données sur la source, la fabrication et la caractérisation.

d. Contrôle de la structurale des anticorps monoclonaux

? Composition en acides aminés

La composition globale des acides aminés est déterminée en recourant à diverses méthodes analytiques et hydrolytiques, et comparée à la composition en acides aminés déduite de la séquence du gène pour le produit souhaité ou son équivalent naturel, si jugé nécessaire. Fréquemment, l'analyse de la composition en acides aminés fournit des informations structurelles utiles pour les peptides et les petites protéines, mais de telles informations sont généralement moins précises pour les grandes protéines. Les données fournies par l'analyse quantitative des acides aminés peuvent souvent aussi être utilisées pour déterminer le contenu protéique. (124)

? Séquençage des acides aminés terminaux

L'analyse des acides aminés terminaux est exécutée pour identifier la nature et l'homogénéité des acides aminés amino- et carboxy-terminaux. Si le produit souhaité est hétérogène en ce qui concerne les acides aminés terminaux, la quantité relative des formes variantes devrait être déterminée en utilisant une méthode analytique appropriée. La séquence de ces acides aminés terminaux devrait être comparée avec la séquence d'acides aminés terminaux déduite de la séquence du gène pour le produit souhaité. (124)

? Groupe sulfhydrate et ponts disulfures

Dans les cas où, basé sur la séquence génétique du gène pour le produit souhaité, la présence de résidus de cystéine est anticipée, le nombre et les positions de tout groupe

sulfhydryle libre et/ou de ponts disulfures devraient être identifiés autant que possible. La cartographie des peptides (dans des conditions réductrices et non-réductrices), la spectrométrie de masse ou d'autres techniques appropriées peuvent être utiles à cette évaluation. (124)

e. Contrôle de l'activité biologique des anticorps

Le protocole de contrôle doit décrire en détail les propriétés immunologiques de l'anticorps, y compris sa spécificité antigénique, sa liaison au complément et toute réactivité non intentionnelle ou cytotoxicité envers des tissus humains autres que le tissu cible. Ces études de réactivité croisée doivent reposer sur des méthodes immunohistochimiques appropriées et porter sur une gamme de tissus humains. (121)

f. Les normes ICH pour les produits biotechnologiques

? Q5A : Sécurité virale des produits biotechnologiques

Le risque de contamination virale est une caractéristique commune à tous les produits issus de la biotechnologie dérivés de lignées de cellules. Une telle contamination peut avoir de graves conséquences cliniques; elle peut provenir de la contamination des lignées cellulaires originales (substrats cellulaires) ou de l'introduction fortuite de virus durant la production. Toutefois, jusqu'à maintenant les produits issus de la biotechnologie dérivés de lignées cellulaires n'ont pas été la cause de la transmission de virus. Néanmoins, il reste que la sécurité de ces produits en ce qui a trait à la contamination par des virus ne peut être raisonnablement assurée que par l'instauration d'un programme de dépistage des virus et par l'évaluation de la capacité du procédé de fabrication d'éliminer ou d'inactiver les virus, comme il est décrit plus bas.

Trois approches complémentaires principales sont en usage pour le contrôle d'une contamination virale éventuelle des produits issus de la biotechnologie:

- Choisir et tester les lignées cellulaires et les autres matières premières, y compris les éléments constitutifs du milieu, et vérifier qu'elles sont exemptes de virus indésirables qui peuvent être infectieux et/ou pathogènes pour les humains;
- Évaluer la capacité des procédés de production d'éliminer les virus infectieux;
- Soumettre le produit, aux étapes appropriées de sa production, à des épreuves permettant de confirmer l'absence de virus infectieux. (119)

? Q5B: analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production protéique dérivée de l'ADNr

Le vecteur d'expression est un vecteur renfermant la séquence codante de la protéine recombinante qu'on veut fabriquer. Pour assurer la qualité et l'uniformité du produit final les segments du vecteur d'expression doivent être analysés au moyen de méthodes spécifiques aux acides nucléiques ainsi que par des épreuves portant sur la protéine recombinante purifiée. L'analyse du vecteur d'expression à l'échelle des acides nucléiques doit être considérée comme un élément de l'évaluation globale de la qualité; il faut toutefois se rappeler que cette analyse ne nous renseigne que sur la séquence codante d'un gène recombinant et ne donne aucune information sur la fidélité de la traduction ou sur les propriétés de la protéine recombinante, par exemple sur sa structure secondaire ou tertiaire ou sur les changements post- traductionnels qu'elle peut subir. (119)

? Q5C : Etude de stabilité des produits biotechnologiques

L'évaluation de la stabilité peut nécessiter des méthodes d'analyse complexes. Les essais pour l'activité biologique, lorsqu'il y a lieu, doivent être inclus dans les études de stabilité. En outre, dans la mesure où la pureté et les caractéristiques moléculaires du produit le permettent, on doit analyser la molécule et quantifier les produits de dégradation par des épreuves physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées. (119)

? Q5D: Préparation et caractérisation des substrats cellulaires

Le choix de la lignée cellulaire parentale est déterminant. Pour les produits recombinants, la lignée cellulaire parentale est typiquement la lignée cellulaire receveuse non transfectée. Il est conseillé d'utiliser une banque de cellules parentales caractérisée, mais cette condition n'est pas essentielle. L'utilisation d'une banque de cellules parentales caractérisée peut présenter certains avantages, surtout lorsque différents substrats cellulaires sont obtenus à partir du même type de cellule parentale, en utilisant les renseignements concernant la banque de cellules parentales pour l'évaluation de la qualité de la banque de cellules primaires (BCP). Par exemple, la lignée myélomateuse peut être utilisée pour constituer une banque de cellules parentales qui servira à produire des hybridomes. (119)

? Q 6 B : Méthodes analytiques et critère d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie

La caractérisation d'un produit issu de la biotechnologie ou d'un produit biologique par des techniques appropriées (incluant la détermination des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques, de la pureté et des impuretés) est nécessaire pour l'établissement de spécifications

appropriées. Les critères d'acceptation doivent être adoptés et justifiés à l'aide de données obtenues de lots utilisés dans les études précliniques ou cliniques, de données de lots utilisés pour démontrer l'uniformité de fabrication ainsi qu'avec des données d'études de stabilité et autres données pertinentes obtenues en cours de développement.

Une caractérisation approfondie est menée au cours de la phase de développement et, si nécessaire, à la suite de changements importants apportés au procédé de fabrication. Au moment de soumettre le dossier, le produit devrait, si possible, avoir été comparé à un étalon de référence approprié. Lorsque possible et pertinent, le produit devrait être comparé à son équivalent naturel. De même, au moment de soumettre le dossier, le fabricant devrait avoir adopté des substances de référence appropriées et caractérisées, qui serviront aux tests biologiques et physicochimiques effectués sur les lots de production. De nouvelles techniques analytiques et des améliorations à la technologie existante sont constamment en cours de développement et devraient être utilisées lorsqu'elles sont appropriées. **(119)**

*CHAPITRE 2 :
UTILISATION
THERAPEUTIQUE DES
ANTICORPS MONOCLONAUX*

I. Introduction

Après la découverte de la technique de production des anticorps monoclonaux en 1975 par Köhler et Milstein. Ces anticorps ont été utilisés comme outils de diagnostique et ont suscité énormément d'intérêt comme outils thérapeutiques particulièrement dans le domaine de l'oncologie. Cependant, la traduction chimique et commerciale est longtemps restée complexe, puisqu'en 20 ans, un seul anticorps, le muromomab a été mis sur le marché.

A la fin des années 1990 et avec la commercialisation du Rituximab et de l'infliximab, l'intérêt porté à ces anticorps a été relancé.

Actuellement, une dizaine d'anticorps monoclonaux sont commercialisés aux Etats-Unis et des centaines sont en cours d'évaluation. Ces médicaments couvrent des domaines thérapeutiques de l'oncologie, de la transplantation, des maladies auto-immunes, de cardiologie, de l'infectiologie, de l'allergologie et l'ostéoporose.

II. Les anticorps monoclonaux en cancérologie.

Au cours des vingt dernières années, une meilleure connaissance des mécanismes de l'oncogénèse, de la croissance et de la progression tumorale ont conduit à considérer davantage le cancer sous un angle « moléculaire ». Dans certains cas, la connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans le processus de cancérisation a permis de définir des éléments diagnostiques et pronostiques, en complément des données classiques histopathologiques et cliniques. Ces données peuvent aussi être utilisées pour permettre le développement d'agents anticancéreux plus ciblés, éventuellement plus efficaces. Parmi ces agents, les anticorps monoclonaux. Son développement, reposant sur l'hypothèse que les cellules tumorales

exprimaient des cibles antigéniques potentielles à des niveaux plus élevés que les cellules normales. Ces épitopes pouvaient donc être ciblés par des anticorps, avec un effet anti-tumoral potentiel produit par des mécanismes faisant intervenir l'immunité via le complément ou via l'immunité cellulaire. Par ailleurs, on a trois catégories d'anticorps dans ce domaine.

Les anticorps monoclonaux non conjugués, l'anticorps monoclonal agit directement en induisant un signal de croissance négatif ou bien en induisant l'apoptose.

Les anticorps monoclonaux conjugués à une drogue, l'anticorps monoclonal permettant la distribution sélective de la drogue vers les cellules tumorales. Dans certains cas, il est possible de coupler l'anticorps à une enzyme qui activera in situ une prodrogue pour la transformer en un agent cytotoxique localement efficace. Ils diminuent ainsi la toxicité générale de la drogue.

Les anticorps monoclonaux peuvent aussi être conjugués à des éléments cytotoxiques ou radioactifs permettant la délivrance ciblée de radiations ionisantes (radio-immunothérapie) (44).

1. Anticorps ciblant les tumeurs solides.

Les récepteurs à tyrosine kinase (RTK) forment une importante famille de récepteurs transmembranaires présentant une activité tyrosine kinase intracytoplasmique. Ces récepteurs, dont plus d'une vingtaine de familles différentes ont été identifiées, sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires tels que la prolifération cellulaire ou la différenciation.

La famille des human epidermal growth factor receptors (HER) comprend quatre membres, HER1 (ou EGFR), HER2 (ou cErB2/neu), HER3 et HER4, impliqués

principalement dans la prolifération de cellules normales mais aussi dans la croissance anormale de cellules de certains types de tumeurs humaines.

Ces récepteurs HER, très impliqués dans le développement tumoral, sont les cibles idéales de thérapies anticancéreuses. Les anti-RTK sont soit des anticorps monoclonaux, soit des composés chimiques inhibiteurs de tyrosine kinase. Leur utilisation est fondée sur des critères diagnostiques renseignant le niveau d'expression de leurs cibles. Comme il a été rapporté avec les anti-EGFR, ces thérapies peuvent être confrontées à des phénomènes de résistance, liés à des perturbations au niveau des voies de signalisation, du microenvironnement tumoral ou encore du système immunitaire. Ces voies de résistance peuvent être spécifiques d'un type de récepteur ou communes à l'ensemble des RTK (45.46).

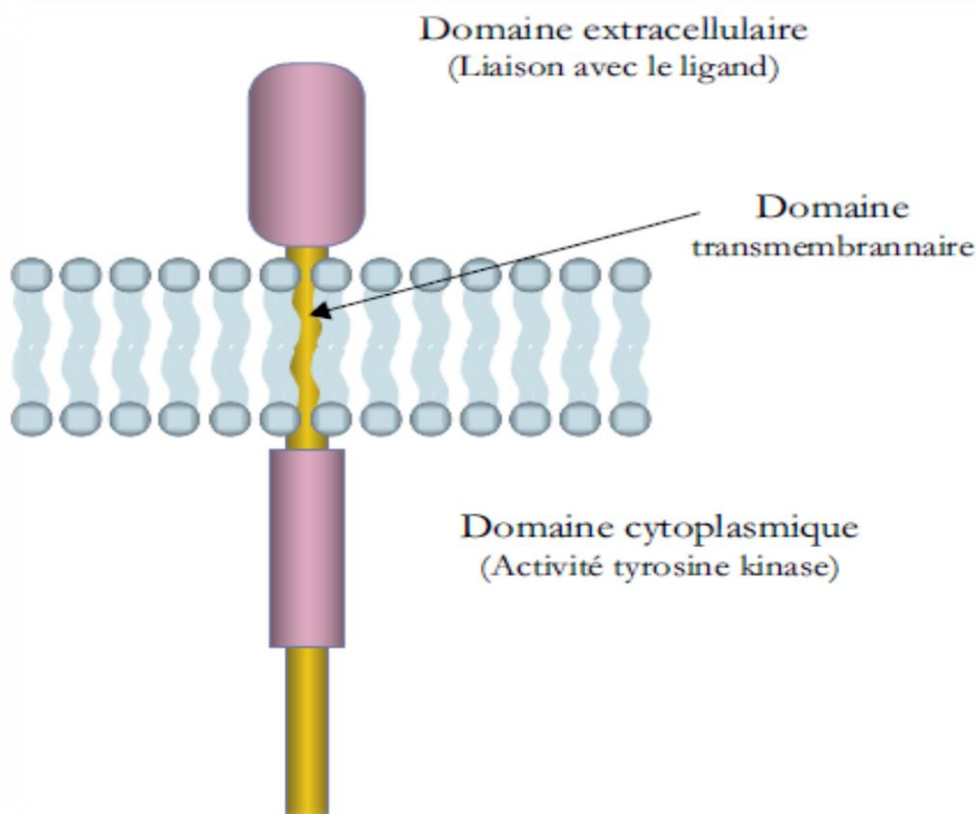


Figure 14. Structure générale des récepteurs à activité tyrosine kinase(46).

a. Trastuzumab : (Herceptin®)

? Définition.

C'est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur transmembranaire HER2. Son utilisation thérapeutique représente une avancée considérable dans le traitement des patientes surexprimant HER2 en situation aussi bien métastatique qu'adjuvante ou néoadjuvante. Il a d'emblée été utilisé chez les patientes qualifiées de HER2+, soit HER2 (3+) en immunohistochimie (46).

? Indication.

Cancer du sein métastatique :

Trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :

- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- En association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par Trastuzumab.

Cancer du sein en situation adjuvante :

Trastuzumab est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

Trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir mises en garde et précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques). **(110)**

? Mécanisme d'action

Le Trastuzumab se lie spécifiquement à la molécule HER2 et induit une régulation négative du récepteur à la surface cellulaire. Ceci entraîne un blocage de la prolifération des cellules tumorales.

Après la fixation de l'anticorps sur la cible, le système immunitaire entraîne la destruction des cellules tumorales via l'ADCC. Ceci réduit le nombre des cellules tumorales **(110)**.

? Association de Trastuzumab à la chimiothérapie

Le cancer du sein métastatique demeure encore de nos jours une maladie incurable. L'objectif de tout traitement est d'améliorer la qualité de vie et, dans une certaine mesure, d'allonger la survie. Depuis trois décennies, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'acquisition d'un

phénotype malin par une cellule normale (par exemple : identification de l'oncogène HER2) et dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques cytotoxiques et cytostatiques. Les taxanes, paclitaxel et docétaxel, sont des poisons du fuseau qui agissent en inhibant la dépolymérisation des microtubules. Ces deux agents ont démontré leur efficacité chez des patientes métastatiques après échec des anthracyclines.

Les modèles précliniques démontrent que le trastuzumab possède des propriétés cytostatiques et qu'il interagit de façon additive ou synergique avec certains agents cytotoxiques, notamment les taxanes (47).

b. Panitumumab (Vectibix ®)

? Définition

Le panitumumab est le premier anticorps monoclonal de type IgG2 entièrement humain dirigé contre l'EGFR. Cet agent se lie au domaine extracellulaire de l'EGFR et empêche la dimérisation du récepteur. Cette union conduit à l'internalisation du complexe récepteur-ligand et empêche l'autophosphorylation EGFR, et l'activation des protéines de signalisation en aval. L'effet net est l'inhibition de la prolifération cellulaire et la croissance tumorale et l'induction de l'apoptose (48).

? Mécanisme d'action du panitumumab

Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire (49).

? **Efficacité clinique**

i. Études de phase I

Dans un essai de phase I menés par Figlin et al, 43 patients atteints de cancer à un stade avancé ont été inscrits pour recevoir jusqu'à 4 perfusions hebdomadaires de panitumumab, avec des doses allant de 0,01 à 2,5 mg / kg. Types de tumeurs qui ont été inclus, cancer de la prostate, le cancer du rein, le cancer colorectal, le cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'œsophage, et cancer du pancréas. Aucune mesure d'expression de l'EGFR n'a été précisée dans l'étude. Un patient avec cancer de l'œsophage et 1 patient avec un cancer colorectal, la maladie est stable pour les 7 mois à la dose 0.1-mg/kg et pour 4 mois à la dose 1.5-mg/kg. Un patient atteint de cancer de la prostate traités par une dose de 0,75 mg / kg ont obtenu une réponse mineure durée de 6 mois (régression de 3 ou 4 lésions de 38% -76% et une diminution de l'antigène prostatique spécifique de 60%). (50)

ii. Études de phase II dans le cancer colorectal métastatique réfractaire

➤ *Expression haut de l'EGFR*

Dans une étude multicentrique en phase II, panitumumab a été évaluée en monothérapie chez les patients atteints de CCRm qui avaient progression de la maladie malgré un traitement avec 2 ou 3 traitements de l'irinotécan-fluoropyrimidine, et la chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Le panitumumab a été dosé à 6 mg / kg jusqu'à progression de la maladie. Efficacité et tolérance ont été évaluées séparément. Cet essai envisage de scolariser 300 patients. Une analyse intérimaire mai 2005 inclus 39 patients éligibles pour l'évaluation d'efficacité de traitement et 91 patients disponibles pour l'analyse de tolérance après avoir reçu au moins 1 dose de panitumumab. À la semaine 16, 3 (8%) patients ont eu une réponse partielle, 8 (21%) ont atteint stabilisation de la maladie, et de progression de la maladie a été observée chez 19

(49%) patients. Neuf patients (22%) n'étaient pas imposables. Au moins 1 traitement était présent dans 96% des patients traités au panitumumab. (50)

➤ ***Faible ou absence d'expression de l'EGFr***

Une étude de phase II, multicentrique. A inclus des patients avec progression de la maladie documentée mCRC pendant ou après 2 à 3 traitements de fluoropyrimidine, l'irinotecan, oxaliplatine et de traitement dans les 6 mois de l'administration la plus récente de la chimiothérapie. Le panitumumab a été donné à 6 mg / kg jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Cette étude prévoit recruter 150 patients. Une analyse intermédiaire chez 89 patients avec 20 semaines de suivi a révélé que 7% de tous les patients ont eu une réponse partielle. Vingt-neuf pour cent des patients ont présenté une stabilisation de la maladie, et le contrôle de la maladie a été observé chez 37%. Le délai médian de réponse était de 9 semaines et globale chez les patients atteints d'une expression faible et négative de l'EGFR, avec un minimum de 7 semaines et un maximum de 12 semaines. La durée médiane de réponse a été de 20 semaines. La durée de la réponse a été plus longue chez les patients avec des tumeurs EGFR négative: 31 semaines, comparativement à 20 semaines chez les patients avec une faible expression EGFR (50).

iii. Étude de Phase III

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée a comparé l'ajout du panitumumab à un régime de meilleurs soins de soutien (BSC) par rapport BSC seul chez des patients réfractaires atteints de CCRm et de la documentation radiologique de progression de la maladie dans les 6 mois de l'administration la plus récente d'un régime de chimiothérapie contenant oxaliplatine fluoropyrimidine plus ou irinotecan. Les patients ont été suivis jusqu'à progression de la maladie. Dans le groupe panitumumab, un important (46%) réduction du taux de progression de la tumeur a été

signalé par rapport aux BSC. PFS a été plus élevée dans le groupe panitumumab + BSC tout au long de la période de traitement de 8 à 40 semaines. A la semaine 8, PFS a été observée dans 49% des patients ayant reçu du panitumumab + BSC contre 30% dans le groupe BSC. Le délai médian de survie sans progression a été de 8 semaines, dans le groupe panitumumab + BSC par rapport à 7,3 semaines dans le groupe BSC. Les caractéristiques des patients, tels que l'âge, le statut de performance, le nombre de métastases, le nombre de traitements antérieurs, ou expression de l'EGFR, n'ont pas été trouvés à être associé à des effets du panitumumab (50).

c. **Bevacizumab (Avastin*)**

? Définition

Le bevacizumab (Avastin*) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui reconnaît et bloque le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A). VEGF-A induit un signal chimique qui stimule la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), en particulier dans le cancer, la rétinopathie des diabètes et d'autres maladies. Le bevacizumab a été le premier inhibiteur de l'angiogenèse disponible en clinique aux États-Unis. Cet anticorps a été approuvé par FDA et EMEA dans le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatique en association avec une chimiothérapie incluant le 5-fluoro-uracile (51).

? Mécanisme d'action

Sous l'effet de la stimulation par le VEGF les cellules endothéliales prolifèrent et de nouveaux petits vaisseaux au sein de la tumeur permettant sa croissance apparaissent (néo angiogenèse tumorale).

Le mécanisme d'action d'Avastin est basé sur l'inhibition de la liaison entre le VEGF et ses récepteurs (Flt-1 et KDR) à la surface des cellules endothéliales des néovaisseaux des tumeurs dont la survie est VEGF dépendante.

Blocage de la fixation du VEGF sur ses récepteurs permet une involution des ces vaisseaux et donc une asphyxie de la tumeur.

L'administration de Bevacizumab dans des modèles de transplantation de cancers humains chez les souris nues montre une réduction de la croissance des micro-vaisseaux et une inhibition de la progression des métastases (52).

? **Efficacité clinique**

L'ajout de bevacizumab au 5-fluorouracile en administration intraveineuse a été évalué dans la chimiothérapie. Dans ces études, les paramètres d'intérêt sont la survie globale, la survie libre de progression, le taux de réponse tumorale et la durée de la réponse au traitement.

Un essai clinique de phase II, ouvert et randomisé, auquel participent 104 personnes, évalue les effets bénéfiques du bevacizumab en administration intraveineuse aux deux semaines en association avec le régime FL. En vertu des résultats, l'association FL-bevacizumab est plus efficace du point de vue clinique à dose basse (5 mg/kg) qu'à dose élevée (10 mg/kg). On ne sait pas si le médicament est efficace à une dose inférieure à 5 mg/kg.

Dans un essai clinique de phase III, contrôlé et randomisé, comptant 813 personnes souffrant de CCE, l'association du régime IFL et du bevacizumab améliore la survie comparativement au régime IFL combiné au placebo. La probabilité de survie est de 20,3 mois suivant le traitement est de 50 % dans le groupe du IFL-bevacizumab, alors qu'elle est de 38 % dans le groupe du IFL-placebo. Par conséquent, un patient sera

vivant 20,3 mois suivant le traitement par groupe de huit patients [intervalle de confiance (IC) de 95 % : 5 à 19] traités par le régime IFL-bevacizumab plutôt que par la combinaison IFL-placebo. Le résultat quant à la survie libre de progression est du même ordre (111).

2. Anticorps ciblant les tumeurs d'origine hématopoïétique

a. Rituximab (MabThera®, Rituxan®)

? Définition

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique composé de régions kappa constantes d'une portion IgG-Fc humaines et d'une région variable d'origine murine. Il est dirigé contre le récepteur CD20. Le vecteur a été cloné initialement dans des cellules ovariennes de hamster. Il est composé de deux chaînes lourdes de 451 acides aminés et deux chaînes légères de 213 acides aminés pour un poids moléculaire de 145 kD (53).

? Mécanisme d'action

Le mode d'action du rituximab est multiple :

- Il induit l'apoptose par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3 ;
- Il agit également par cytotoxicité dépendante du complément ; cette lyse par le complément est immédiate et permet sans doute d'expliquer les effets indésirables immédiats après certaines perfusions. La disparition extrêmement rapide des cellules lymphomateuses dans le cadre d'une malade atteinte d'un lymphome du manteau et traitée par une première perfusion de rituximab. Chez cette malade, cette disparition était accompagnée d'hypotension majeure ayant

nécessité de hautes doses de corticoïdes. Cette hypotension est liée à la libération de cytokines (notamment TNF) liée à la lyse tumorale ;

- La cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant ou ADCC est le troisième mécanisme d'action du rituximab. La destruction cellulaire se fait alors par l'intermédiaire des cellules tels les macrophages et les cellules NK. La réponse au rituximab est d'ailleurs dépendante du polymorphisme des récepteurs au complément ;
- Enfin, il est probable que d'autres mécanismes interviennent aussi : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs Fc et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie (54).

? Efficacité clinique

i Lymphome folliculaire non-hodgkinien

Dans l'étude pivote, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) a été de 48 % avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % *versus* 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute chimio-sensible comparé à celui obtenu chez les patients présentant une rechute chimio-résistante (définie par une durée de réponse < 3 mois) (50 % *versus* 22 %). Chez les patients traités auparavant par greffe autologue de moelle osseuse

(AGMO), le taux de réponse globale a été de 78 % *versus* 43 % chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une AGMO. Parmi les variables suivantes: l'âge, le sexe, le grade du lymphome, le diagnostic initial, la présence ou non de masse tumorale importante, l'élévation ou non des LDH, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire, aucune n'a eu d'effet statistiquement significatif sur la réponse au traitement par MabThera. Une corrélation statistiquement significative a été établie entre les taux de réponse et l'atteinte médullaire. 40 % des patients présentant une atteinte médullaire ont répondu, contre 59 % pour les patients n'en présentant pas. Cette relation n'a pas été confirmée par une analyse de régression logistique progressive dans laquelle les facteurs suivants ont été identifiés comme étant des facteurs pronostiques: type histologique, résistance à la dernière chimiothérapie et masse tumorale importante (55).

ii Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B

Chez les malades en rechute d'un lymphome diffus à grandes cellules B, une étude de phase II avait montré que 31 % des malades répondaient à l'administration du rituximab seul (RC = 9 %) et que certaines des réponses pouvaient être prolongées (médiane de survie sans progression pour les répondeurs > 246 jours). Sur un nombre limité de malades traités en première ligne par l'association rituximab-CHOP, une autre étude de phase II permettait d'obtenir un taux de réponse objective de 96 %, dont 48 % de réponse complète, avec une survie médiane sans progression à cinq ans de 80 %. Ces résultats ont poussé différents groupes à tester l'association rituximab-chimiothérapie en première ligne dans les lymphomes diffus à grand cellules B.

L'étude randomisée du GELA a démontré que l'association R-CHOP chez les malades de 60 à 80 ans atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B permettait d'obtenir une augmentation du taux de réponses (82 vs 69 %) et du taux de réponses complètes (76 vs 63 %). La diminution du pourcentage de cas réfractaires (9 vs 22 %)

et une diminution du taux de rechute (14 vs 25 %) par rapport au CHOP seul. Ceux-ci conduisent à un avantage en survie sans événement à deux ans de 50 vs 38 % et en survie globale à deux ans de 70 vs 57 %. À cinq ans, une nouvelle analyse de cette même étude a montré que cet avantage en survie se maintenait de manière claire (56).

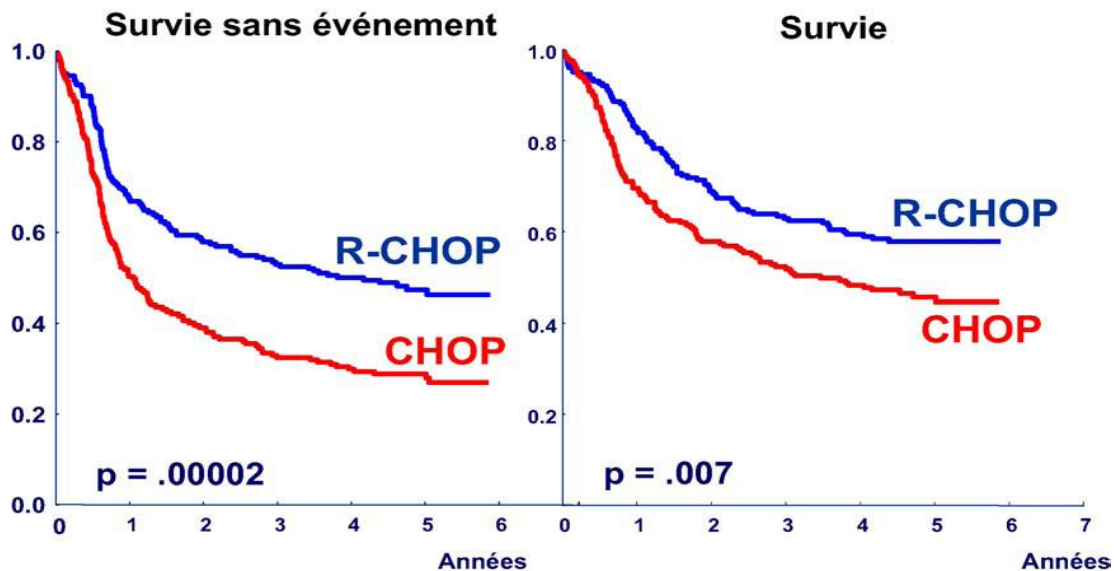


Figure 15 : Survies sans événement et globale chez les malades âgés atteints de lymphome diffus à grandes cellules B traités par rituximab + chimiothérapie (R CHOP) ou chimiothérapie seule (CHOP) après un suivi médian de cinq ans (56).

? Résistance au rituximab

Lorsque les mécanismes d'action in vivo du rituximab ne sont que partiellement connus, l'étude des mécanismes de résistance demeure particulièrement complexe. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont envisagées. Le premier est d'associer une perte d'efficacité du rituximab en lien avec une diminution de l'expression du CD20. Mais l'expression du CD20 est hétérogène entre les différents types de lymphome B et au sein d'un même type. Les lymphomes du manteau ou lymphome diffus à grandes cellules ont une forte expression du CD20 (supérieure à celle du lymphome folliculaire), ils ne sont pourtant pas associés à des taux de réponses supérieurs. Cependant, il n'est pas établi que l'intensité d'expression du CD20 est corrélée à une

meilleure réponse au rituximab. Des rechutes CD20- négatives ont été rapportées, mais il a été suggéré qu'il pouvait s'agir de faux négatifs du fait de la saturation des récepteurs CD20 par du rituximab. Par ailleurs, l'efficacité d'anticorps monoclonaux anti-CD20 radioconjugués chez des patients pourtant résistants au rituximab va contre un rôle prépondérant de l'expression du CD20 dans les mécanismes d'échappement au rituximab. La CDC induite par le rituximab serait inhibée par la surexpression de CD46, CD55 et CD59. D'autres mécanismes de résistance supposés ne sont pas liés directement à la tumeur mais aux caractéristiques de l'hôte et du microenvironnement tumoral. La sensibilité individuelle au rituximab peut varier, notamment en fonction du type de récepteurs FcγR exprimés. En effet, par ce biais, l'ADCC induite varie selon les patients, mais ici encore les résultats obtenus in vivo sont discordants. Il n'est donc pas connu de mécanisme de résistance à l'ADCC induite par le rituximab. Les taux sériques et l'expression d'anticorps anti-anticorps chimériques ne sont pas non plus des moyens établis de résistance au traitement par rituximab (57).

? Autre indication de rituximab

i Maladie auto-immune

Les Lymphocytes B sont présentes dans l'infiltrat lymphoïde observé dans de nombreuses maladies auto-immunes. À titre d'exemple, dans la synoviale de la polyarthrite rhumatoïde (PR), ces lymphocytes participent à l'organisation de véritables follicules lymphoïdes traduisant l'existence d'une réaction immunitaire très structurée.

L'efficacité clinique n'est pas forcément liée à la baisse des auto-anticorps comme cela été confirmé dans les thrombopénies immunologiques et la polyarthrite rhumatoïde ;

Les auto-anticorps ne disparaissent pas complètement et chez certains patients les taux restent même stables. Globalement, les anticorps qui semblent les plus sensibles au rituximab sont les IgM en particulier les facteurs rhumatoïdes et les IgM antimyéline (antiganglioside). Une des explications pourrait être la sensibilité au rituximab des plasmocytes circulants CD20+ sécréteurs d'IgM. Une observation qui pourrait étayer cette hypothèse est la description récente d'une importante baisse des IgM chez des patients atteints de myélome traités par rituximab après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus, les auto-anticorps d'isotype IgG, comme les anti-ADN natifs, semblent peu ou plus rarement abaissés. En fait, il existe une assez grande diversité de réponses car dans quelques observations, il est signalé la baisse, voire la disparition d'auto-anticorps IgG, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, d'anti-PR3 dans le Wegener et même parfois d'IgG anti-ADN natif (58).

ii En onco-hématologie

➤ La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Même si les cellules expriment le CD20 de manière moins dense que dans la majorité des lymphomes B, la LLC a été traitée dans deux phases II en première ligne par rituximab seul avec un taux de réponse globale allant de 51 à 90 % dont 4 à 19 % de réponse complète. Toutefois, c'est en association avec la chimiothérapie que la place du rituximab semble être la plus importante. L'association rituximab-Fludarabine donne un taux de réponse complète plus important (47 %) si le rituximab est donné en même temps que la fludarabine par rapport à une séquence fludarabine, puis rituximab (59).

➤ La maladie de Hodgkin

Le rituximab a également sa place dans une forme particulière de la maladie de Hodgkin, qui est celle à prédominance lymphocytaire où le rituximab seul chez les

malades préalablement traités permet d'obtenir un taux de réponse de 88 %, dix malades sur les 17 obtenant une rémission complète (60).

➤ **La maladie de Waldenström**

Le rituximab a par ailleurs été utilisé en monothérapie dans la maladie de Waldenström, avec un taux de réponse partielle de 48 %, mais pas de réponse complète. En combinaison avec la dexaméthasone ou la fludarabine, le taux de réponse partielle atteint 78 % dans une étude et 74 % dans l'autre, avec 7 % de réponse complète pour l'association rituximab–Fludarabine (56).

b. Ibritumomab Tiuxétan Yttrium 90 (Zevalin®)

? Définition

Ibritumomab Tiuxétan Yttrium 90 a été le premier anticorps monoclonal radiomarqué approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement des patients atteints de cancer. Il est indiqué chez les patients atteints d'un lymphome réfractaire ou en rechute de bas grade, lymphomes folliculaires ou transformés, lymphomes non-hodgkinien a cellules B (LNH), y compris les patients présentant une rechute sous rituximab. Yttrium 90 (90Y) ibritumomab est sûr et efficace dans la population indiquée, et est régulièrement et en toute sécurité administré en ambulatoire avec un minimum d'exigences de sécurité de rayonnements pour les soignants et les patients. Parce que 90Y, le radionucléide thérapeutique utilisé dans le schéma ibritumomab, est un émetteur bêta pur, les patients n'ont pas besoin d'être isolé après le traitement et les aidants ont besoin seulement d'observer les précautions universelles, avec l'ajout d'acrylique de protection de la dose radiomarqué. Les Infirmières en oncologie ne sont pas responsables de la préparation ou l'administration des doses radiomarqué (61).

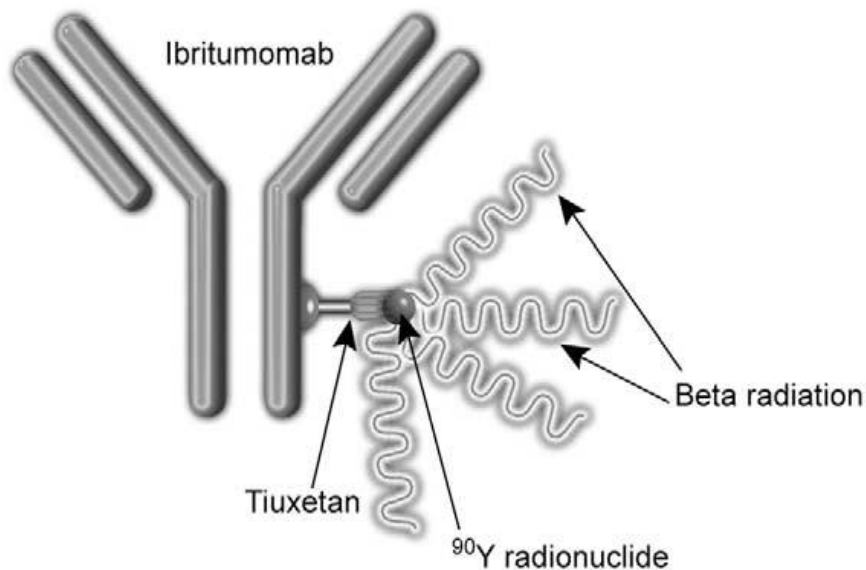


Fig.16 : La molécule de ^{90}Y ibritumomab tiuxétan (62).

? Indication

ZEVALIN® marqué par l'Yttrium 90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab (62).

? Efficacité clinique

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'ibritumomab tiuxétan ont été évaluées principalement lors de deux essais multicentriques, menés sur un total de 197 patients, au cours desquels le traitement a été administré en deux étapes.

La première étude était une étude à groupe unique portant sur 54 patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant, réfractaire au traitement par rituximab. Les patients ont été considérés comme réfractaires si un précédent traitement par rituximab ne s'était pas traduit par une réponse complète ou partielle ou si le délai jusqu'à progression de la maladie avait été inférieur à 6 mois. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été le taux de réponse globale, déterminé selon les critères de Réponse.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité ont été le délai jusqu'à progression de la maladie et la durée de la réponse. Une analyse secondaire comparant la réponse objective sous traitement par l'ibritumomab tiuxétan à celle du traitement par rituximab le plus récent a montré une durée de réponse médiane de 6 mois sous ibritumomab tiuxétan contre 4 mois sous rituximab. Le tableau 2 résume les résultats d'efficacité de cette étude.

La deuxième étude était une étude multicentrique randomisée et contrôlée de phase III comparant le traitement par ibritumomab tiuxétan au traitement par rituximab chez 143 patients atteints de lymphomes non Hodgkiniens de faible grade ou folliculaire, réfractaire ou en rechute. Respectivement, 56 et 64% des patients étaient résistants à la chimiothérapie.

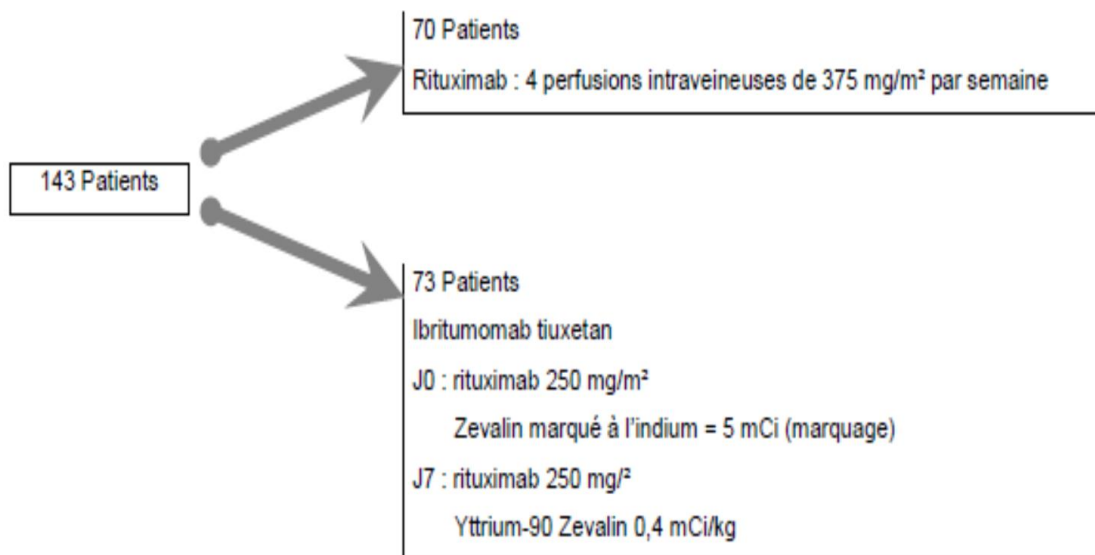


Figure. 17 : schéma de l'étude comparative ibritumomab tiuxétan / rituximab (14).

Les réponses étaient déterminées selon les critères de réponse International Workshop. Le taux de réponse global des 73 patients randomisés dans le bras ibritumomab tiuxétan était de 80% (avec 30% de réponses complètes), statistiquement supérieur à 56%, taux de réponse global observé chez les 70 patients qui ont reçu rituximab (avec 16% de réponses complètes).

Tableau IV: réponses cliniques des études avec ibritumomab tiuxétan comparé au rituximab (14).

	Etude 1	Etude 2	
	Ibritumomab tiuxetan (n=54)	Ibritumomab tiuxetan (n=73)	Rituximab (n=70)
Taux de réponses	74%	80%	56%
Réponse complète	15%	30%	16%
Réponse complète non confirmée	0	4%	4%
Réponse partielle	-	45%	36%
Durée de la réponse médiane (mois)	6,4	13,9	11,8
Délai jusqu'à progression de la maladie médian (mois)	6,8	11,2	10,1

Les taux de réponses obtenus sont plus élevés quand l'anticorps est couplé à un isotope radioactif. La qualité de vie apparaît par ailleurs supérieure chez les malades traités par l'anticorps radiomarqué. Il s'agit toutefois d'une procédure lourde, posant notamment des problèmes délicats de dosimétrie (14).

? Effet indésirable

Le traitement a été associé à une toxicité hématologique significative dont les nadirs médians pour les plaquettes et les polynucléaires se situaient 60 jours après le début du traitement. Dans la majorité des cas, cette toxicité s'est révélée réversible. Le délai médian de récupération des neutropénies a été de 8 jours pour le grade 3 et de 14 jours pour le grade 4, celui des thrombopénies de 13 jours pour le grade 3 et de 21 jours pour le grade 4. (61)

c. Alemtuzumab (Mabcampath®)

? Définition

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52, antigène membranaire exprimé à la surface de la plupart des lymphocytes et monocytes, mais pas des cellules souches hématopoïétiques multipotentes. En vertu d'une hypothèse, l'action de l'alemtuzumab contre les cellules cancéreuses qui expriment la glycoprotéine CD52 tiendrait à sa liaison avec ces cellules et à leur destruction subséquente par la stimulation du système immunitaire ou l'induction de l'apoptose. Les lymphocytes malins seraient ainsi éliminés du sang, de la rate et de la moelle osseuse (63).

? Mécanismes d'action

Il se fixe sur la membrane cellulaire de 95 % des lymphocytes. La destruction se fait soit par l'ADCC, activation de complément et l'apoptose, au pris d'un effet immunosuppresseur important (60).

? Efficacité clinique

L'alemtuzumab a été étudié dans des séries de cas, et surtout auprès de patients réfractaires à la chimiothérapie ou de patients présentant une rechute, et également dans le traitement de la maladie résiduelle infraclinique. En outre, il a été étudié auprès de patients naïfs, c'est-à-dire jamais traités auparavant. Dans toutes les études, le taux de réponse globale (TRG), selon NCIWG, constitue le principal critère de jugement de l'efficacité. La réponse globale comprend la rémission complète (RC) et la rémission partielle (RP). La survie, la durée de la réponse et l'innocuité sont d'autres paramètres d'intérêt examinés.

Quatre séries de cas publiées, comptant 182 patients, révèlent que le traitement de sauvetage par l'alemtuzumab (30 mg trois fois par semaine pendant <12 ou 16 semaines) produit un TRG allant de 31 % à 42 %, le taux de RC variant de 0 % à 6 %. Ainsi, environ le tiers des personnes souffrant de LLC-B ont vu leur état s'améliorer pendant la thérapie de sauvetage par l'alemtuzumab. Dans la plus vaste de ces séries, les réponses se sont manifestées rapidement, le délai de réponse médian global étant d'un mois et demi. Quant au site de la réponse, c'est le sang dans 83 % des cas et la moelle osseuse dans 26% des cas. La réponse lymphatique est médiocre, les gros ganglions demeurant >5 cm. Dans cette étude, la survie médiane dans l'ensemble est de 16 mois, de 32 mois chez les répondants. Les données limitées provenant d'une série de cas de petite envergure auprès de patients présentant une rechute de la LLC-B ou réfractaires à la chimiothérapie, traités par l'alemtuzumab en administration sous-cutanée, ou concernant la thérapie combinée par l'alemtuzumab et la fludarabine ou le rituximab révèlent un TRG <83 % et une RC<17 %. (64)

? Effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par l'alemtuzumab comprennent des réactions aiguës, liées à l'administration de la première dose, l'immunosuppression donnant lieu à des complications infectieuses subséquentes et l'hémodotoxicité. En thérapie de sauvetage, l'alemtuzumab est administré à des personnes qui ont déjà subi plusieurs formes de traitement. Il s'ensuit que les infections et les complications hématologiques se produisant dans ces situations pourraient être plus élevées que prévu. Le traitement de première intention par l'alemtuzumab pourrait également être moins nocif (112).

d. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)

? Définition

Mylotarg gentuzumab ozogamicin est un agent de chimiothérapie composée d'un anticorps humanisé anti-CD33 conjugué à une molécule cytotoxique antitumorale, calicheamicine. La liaison de la portion d'anticorps anti-CD33 de Mylotarg avec l'antigène CD33, une protéine d'adhésion avec l'acide sialique à la surface de plus de 90% de myéloblastes leucémiques mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques normales (65).

? Mécanisme d'action

Gemtuzumab est un anticorps monoclonal conjugué conçu pour fournir un agent cytotoxique pour les cellules cibles. La livraison directe du composé cytotoxique pour les cellules tumorales par ligature CD33-anticorps doit minimiser les effets secondaires non ciblés à des cellules normales qui n'expriment pas l'antigène. L'agent cytotoxique de gentuzumab est hydrazide N-acétyl-gamma diméthyl calichéamicine, un dérivé de calichéamicine gamma. La liaison du gentuzumab à l'antigène CD33 est suivie par endocytose, le clivage de la liaison covalente entre les mAb et calichéamicine dans les lysosomes par hydrolyse acide, et la libération de calichéamicine. Réduction de la Glutathion produit un intermédiaire réactif de calichéamicine qui à son tour provoque des cassures d'ADN double brin. La cytotoxicité de la calichéamicine est estimée à environ 1000 fois plus grande que celle de la doxorubicine, un agent de chimiothérapie antibiotique largement utilisé. Cela a empêché les études cliniques utilisant calichéamicine en tant qu'agent libre non conjugué (66).

? Efficacité clinique

Les résultats de trois études de phase 2 ouvertes, multicentriques ont été combinés (tableau V). Ces études étaient réalisées chez 142 patients avec une LMA CD33+ en première récurrence. Les patients devaient avoir un statut de performance de 0 à 2, des fonctions rénale et hépatique normales, un décompte de leucocytes de moins de 30 000/ml au moment de la première administration d'anticorps, pas de LMA secondaire ou d'antécédent de désordre hématologique qui précédait le diagnostic de LMA.

L'âge moyen des 142 patients était de 61 ans. Les données démographiques de la population étudiée en ce qui a trait à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique étaient similaires à la population LMA aux États-Unis, au Canada et en Europe.

La dose recommandée était de 9 mg/m² par voie IV pour deux doses à 14 jours d'intervalle. Après avoir reçu deux doses, les patients qui n'avaient pas obtenu de rémission et qui avaient rencontré certains critères spécifiques en ce qui a trait à la moelle osseuse étaient admissibles à recevoir une troisième dose. Ainsi, des 142 patients participant aux trois études, 28 ont reçu seulement une dose, 109 ont reçu deux doses et 5 patients ont reçu trois doses. Les 28 patients qui ont reçu seulement une dose ont arrêté leur traitement soit à cause de la progression de la maladie, soit en raison d'une infection.

L'objectif principal des trois études demeure la réponse complète (RC) définie comme une absence de transfusions, une absence des cellules blastiques périphériques, < ou = 5 % de cellules blastiques dans la moelle, une hémoglobine > 9 g/dl, un décompte de neutrophiles > 1 500/μl et un décompte de plaquettes de 100 000/μl chez 16 % des patients traités. Il faut également considérer les patients qui ont répondu aux critères énumérés ci-dessus mais avec une récupération incomplète de plaquettes (RCp). Ainsi, le taux de réponse globale (RG), où $RG = (RC + RCp)$, était de 30 %.

Tableau V : Taux de réponse en fonction de l'âge dans les études de phase 2 chez 142 patients avec une LMA CD33+ en première récurrence (67).

Type de rémission	Patients N = 142	< 60 ans N = 62	> 60 ans N = 80-
RC	23(16%)	11(18%)	12 (15 %)
RCp	19(13%)	10(16%)	9 (11 %)
RG (RC+RCp)	42(30%)	21(34%)	21 (26 %)

La survie médiane sans récurrence était de 7,2 mois pour les patients en RC, de 4,4 mois pour les patients en RCp et de 6,8 mois pour l'ensemble des répondeurs. La survie moyenne pour tous les patients était de 5,9 mois (67).

? Effets indésirables

Comme certaines cellules souches hématopoïétiques saines expriment également le CD33, le traitement induit une myélosuppression sévère. 15% des patients présentent une augmentation des tests hépatiques et des cas de maladie veino-occlusive du foie (VOD) ont de plus été décrits. Comme avec tous les anticorps recombinants, on peut être confronté à des effets indésirables dus à la perfusion, en particulier des états fébriles, des frissons, une hypotension et/ou des arthralgies (68).

III. Les anticorps monoclonaux en transplantation

Parmi les autres anticorps approuvés par FDA, seulement trois anticorps dirigés contre le CD3 et CD25 sont utilisés pour supprimer la réponse immunitaire après la transplantation. L'effet obtenu permet d'éviter le rejet de greffe en induisant une

tolérance aux organes transplantés. Ces anticorps sont administrés en complément de produits immunosuppresseurs telles que la ciclosporine et les corticoïdes (69).

1. Muromonab-CD3 (ORTHOCLONE OKT*3)

a. Définition

Le muromonab-CD3 est un anticorps monoclonal murine de type IgG2 dirigé contre la chaîne ϵ du complexe CD3 associée au récepteur TCR des lymphocytes T, cellules qui jouent un rôle prépondérant au cours des rejets de greffes d'organes.

C'est le premier anticorps monoclonal autorisé chez l'homme en 1986 dont l'indication est la prévention et le traitement du rejet de greffe chez les personnes ayant subi une allogreffe rénale, hépatique ou cardiaque (70).

b. Mécanisme d'action

La liaison de l'Orthoclone OKT3 ® aux lymphocytes T entraîne une activation précoce des lymphocytes T, qui conduit d'abord à la libération de cytokines, puis, ultérieurement, à un blocage des fonctions de ces lymphocytes T. Cet anticorps évite les rejets de greffe en bloquant la fonction et la production des lymphocytes T cytotoxiques, responsables de l'inflammation tissulaire et de la destruction survenant lors du rejet aigu.

Une diminution rapide et simultanée du nombre de lymphocytes T circulants CD3+ CD4+ et CD3+ CD8+ a été observée, résultant de l'ADCC ou d'une activation du complément. L'activation des cellules T entraîne la libération de nombreuses cytokines, qui sont vraisemblablement responsables des manifestations cliniques aiguës observées (8).

c. Efficacité clinique

? Greffe rénale

Dans une étude clinique randomisé et contrôlé, Orthoclone OKT3 (muromonab) s'est avéré nettement plus efficace que le traitement conventionnel (stéroïde a forte dose) pour s'opposer aux rejets des allogreffes rénale. Cet essai comportait 122 sujets dont le rejet aigu d'une allogreffe provenant de cadavre a été documenté. Ces sujet ont été traité soit par la solution d'Orthoclone OKT3 tout les jours pendant 14 jours en moyen, avec abaissement concomitant de la posologie de l'azathioprine et des stéroïde d'entretien (62 sujet), soit par de fortes dose de stéroïdes (60 sujet). Orthoclone OKT3 a inversé le rejet dans 94% des cas, alors que le traitement a forte dose de stéroïde ne l'a investie que dans 75% des cas. Selon les prévisions actuelles de Kaplan-Meier, pour ces patient qui présentant des rejets aigu, le taux de survie du greffon à un an était de 62% pour ceux traités par Orthoclone OKT3 et de 45% pour ceux traités par les stéroïdes. À deux ans, ces taux étaient respectivement de 56% et de 42%.

Les taux de survie des patients greffés à un an et à deux ans, soit respectivement 85% et 75% pour les patients traités par l'Orthoclone OKT3, et 90% et 85% pour ceux traités par les stéroïdes, n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes (71).

? Greffe hépatique

Dans une étude comparant le muromonab aux corticoïdes à des doses élevées chez 28 malades ayant un épisode aigu de rejet de greffe hépatique, le traitement par cet anticorps a permis de supprimer le rejet chez 11 malades sur 15, celui par corticoïdes chez 3 malades sur 13. (71)

? Greffe cardiaque

En transplantation cardiaque, plusieurs études ont montré l'efficacité du muromonab après échec d'un traitement de première intention par les corticoïdes.

Le muromonab a été également utilisé à des doses inférieures à 2.5 mg/j pendant 7 à 10 jours) dans des protocoles d'induction en association avec un traitement par ciclosporine, corticostéroïdes et azathioprine ou mycophénolate mofétil. Le traitement a été bien toléré et aussi efficace. (72)

d. Effet indésirable

L'emploi de muromonab est limité par deux inconvénients majeurs: le syndrome de relargage des cytokines et l'apparition des anticorps anti-muromonab. Le syndrome de relargage des cytokines affecte la majorité des patients 45 à 6 min après l'injection. Il est responsable de la mauvaise tolérance de ce traitement avec communément de fièvre, frissons, des céphalées, des vomissements, diarrhées et plus rarement un tableau pseudo-méningé. Ces effets dus à un relargage massif de cytokines (TNF α , IL-2, IFN- γ ,...). Ces effets peuvent être minimisés par une prémédication associant les corticoïdes et l'indométacine.

Le second élément limitant son utilisation est l'apparition des anticorps anti-souris qui peuvent entraîner une perte d'efficacité du traitement par muromonab. Cette immunisation survient chez environ 60% des patients, et est directement proportionnelle au traitement associé. Il est passé de 100% des cas si OKT3 est utilisé seul à 15%, en cas d'association avec la ciclosporine à faible doses peut empêcher la réutilisation de muromonab.

La puissante immunosuppression de ce traitement est responsable de l'infection à cytomégalovirus CMV, mais surtout de celle plus redouté des désordres lympho-

prolifératifs Epstein Barr virus (EBV). Ces derniers sont particulièrement fréquents en cas d'utilisation du muromonab à très fortes doses ou en association avec la ciclosporine sans réduction de doses (73,113).

2. Daclizumab (Zenapax®)

a. Définition

Daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de IL-2, inhibant ainsi l'activation de l'IL-2 dépendante des lymphocytes T. il est autorisé depuis 1997 chez l'adulte et depuis 2002 chez l'enfant (74).

b. Indication

Le daclizumab est indiqué dans la prophylaxie et traitement du rejet aigu d'organe transplanté chez des patients non hyperimmunisés recevant une transplantation allogénique de novo en association avec les protocoles immunosuppresseurs incluant ciclosporine et corticoïdes (75).

c. Mécanisme d'action

Mécanisme d'action de daclizumab est pensé pour être l'inhibition compétitive de la liaison de l'IL-2 à son récepteur. En étude préclinique sur les primates, le daclizumab a été efficace pour prolonger la survie des allogreffes cardiaques et en réduisant l'inflammation dans l'uvéite expérimentale, et la phase ultérieure essais I-III cliniques ont démontré l'innocuité et l'efficacité du daclizumab pour la prévention du rejet d'allogreffe rénale (74).

d. Efficacité clinique

Nous avons 434 bénéficiaires d'une première transplantation cardiaque traités par immunosuppression standard (ciclosporine, mycophénolate mofétil et corticoïdes) pour recevoir cinq doses de daclizumab ou un placebo. Le point primaire était un critère composite de rejet cellulaire modérée ou sévère, hermodynamiquement significative, dysfonction du greffon, une seconde transplantation, le décès ou la perte de suivi dans les six mois.

En six mois, 104 des 218 patients dans le groupe placebo avaient atteint le point final primaire, contre 77 des 216 patients dans le groupe daclizumab (47,7% contre 35,6%), une réduction de 12,1% du risque absolu et une réduction de 25% par rapport. Le taux de rejet a été plus faible dans le groupe daclizumab que dans le groupe placebo (41,3% contre 25,5%). Parmi les patients ayant atteint le point final primaire, le temps médian pour le point final était presque trois fois plus long dans le groupe daclizumab que dans le groupe placebo au cours des 6 premiers mois (61 jours contre 21) et à 1 an (96 vs 26 jours). Plus de patients dans le groupe daclizumab que dans le groupe placebo sont décédés d'infection quand ils ont reçu un traitement concomitant par cytolytique (76).

3. Basiliximab (Simulect ®)

a. Définition

Le basiliximab (Simulect ®) est un anticorps chimérique dirigé contre l'IL2R obtenu par chimérisation d'un anticorps murin anti-CD25 avec les régions constantes de la chaîne lourde et la chaîne légère κ d'une IgG1 humaine. Cet anticorps présente une immunogénicité plus faible que le daclizumab, ce qui permet son utilisation à de plus faibles doses. La demi-vie est également plus longue (77).

b. Mécanisme d'action

L'analyse structurale du complexe basiliximab Fab/IL-2R α et sa comparaison avec les structures cristallines des complexes IL-2/IL-2R α et IL-2/IL-2R $\alpha\beta\gamma\epsilon$ à fournir des indications sur le mécanisme moléculaire de l'inhibition du signal de l'IL-2 par basiliximab. Dans les structures cristallines de l'IL2/IL-2R α et complexes IL-2/IL-2R $\alpha\beta\gamma\epsilon$, IL-2R α rend les interactions avec l'IL-2 principalement via le domaine D1. Il ya 21 résidus de l'IL-2R α participants dans les interactions avec l'IL-2, formant 8 liaisons hydrogène, 2 ponts de sulfure, et 100 interactions de van der Waals. La comparaison structurale de ces complexes avec le basiliximab Fab / complexes IL-2R α indique que les résidus de l'IL-2R α responsable des interactions avec l'IL-2 se chevauchent en grande partie avec l'épitope de basiliximab. 21 résidus sont impliqués dans les interactions avec le basiliximab Fab, et la surface accessible au solvant enterré sur l'IL-2R α est couverte par l'AB (**Figure 18**). Surtout, le patch hydrophobe joue un rôle clé dans la liaison des deux basiliximab et de l'IL-2. En outre, l'épitope basiliximab comprend plusieurs résidus autres que ceux qui sont impliqués dans les interactions avec l'IL-2. Ces résultats peuvent expliquer en partie les données biochimiques que l'affinité de liaison de l'IL-2R α à basiliximab est d'environ 71 fois plus élevée que celle de l'IL-2, IL-2R α . Par conséquent, la liaison de basiliximab à l'IL2R α serait en concurrence pour l'IL-2 se liant au récepteur. En présence d'une quantité suffisante de basiliximab, l'IL-2R α bloque le site de liaison de l'IL-2, et donc la signalisation de l'IL-2 (**78**).

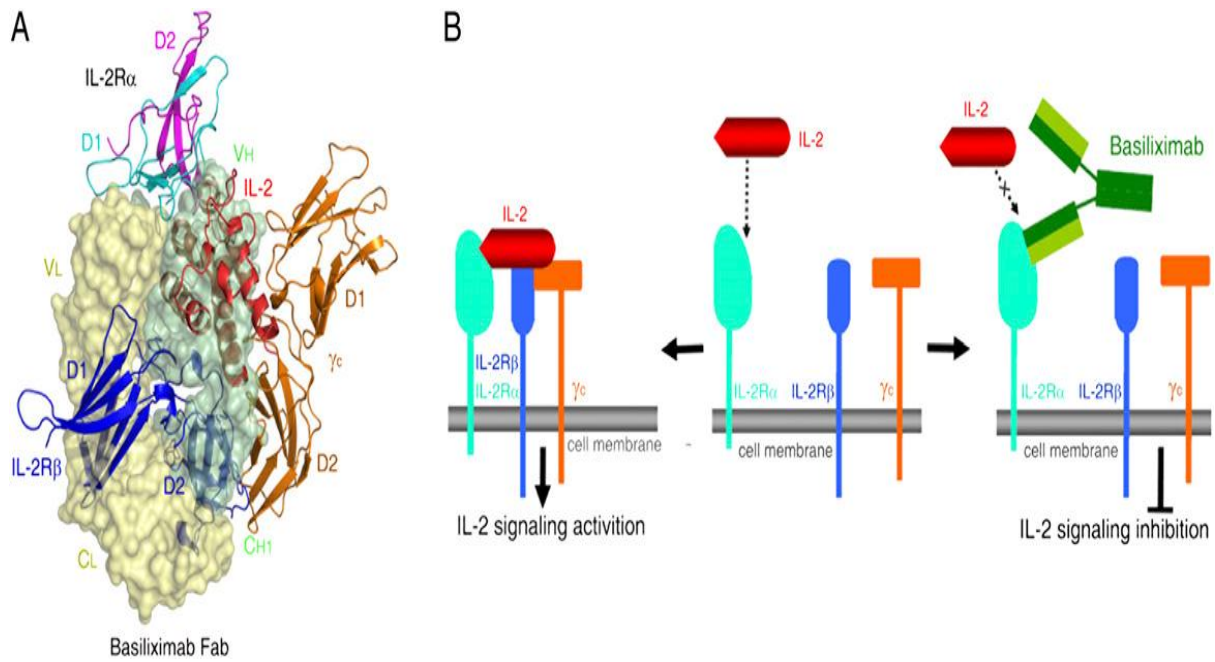


Figure 18 : mécanisme moléculaire d'inhibition d'IL-2 par basiliximab (78).

c. Efficacité clinique

L'efficacité du basiliximab en prévention du rejet après transplantation rénale a été démontrée par des études en double aveugle contrôlées contre placebo. Les résultats de deux études pivot multicentriques (722 patients au total) ayant comparé pendant 12 mois le basiliximab à un placebo montrent que le basiliximab, associé à la ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes, réduit de manière significative la fréquence des épisodes de rejet aigu aussi bien dans les 6 mois (31% v. 45%) que dans les 12 mois (33% v. 48%) suivant la transplantation. Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par le basiliximab et ceux traités par le placebo en ce qui concerne la survie du greffon à 6 et à 12 mois (à 12 mois 32 pertes de greffon sous basiliximab (9%) et 37 sous placebo (10%)). La fréquence des épisodes de rejet aigu était considérablement plus faible chez les patients recevant le basiliximab en association avec une trithérapie immunosuppressive.

Les résultats de deux études multicentriques en double aveugle (463 patients au total) comparant le basiliximab au placebo montrent que le basiliximab réduit de façon significative la fréquence des épisodes de rejet aigu dans les 6 mois suivant la transplantation quand il est utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et avec de l'azathioprine (21% versus 35%) ou du mycophénolate mofétil (15% versus 27%). Une perte du greffon à 6 mois s'est produite chez 6% des patients sous basiliximab et 10% des patients sous placebo. Le profil des effets indésirables est resté comparable dans les groupes de traitement (79).

IV. Les anticorps monoclonaux dans les maladies auto-immuns

Les maladies auto-immunes (MAI) constituent un groupe d'affections hétérogènes touchant 3 à 5% de la population. Au cours des MAI spécifiques d'organe, telle la thyroïdite auto-immune ou le diabète insulino-dépendant, les conséquences de la défaillance d'organe peuvent être améliorées par une opothérapie substitutive ou une transplantation d'organe. Les MAI systémiques, telle la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé, certaines vascularites, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique juvénile et la sclérose en plaques sont moins faciles à traiter. Si un traitement immunosuppresseur conventionnel permet souvent de contrôler la MAI, cette approche rarement définitivement curative reste associée à une forte morbidité liée aux complications des traitements et dans les formes sévères inflammatoires ou réfractaires à une forte mortalité liée à l'évolutivité propre de la maladie (80).

Les cytokines et leurs récepteurs jouent un rôle important dans les pathologies inflammatoires et l'auto-immunité. Certaines cytokines ont une activité pro-inflammatoire, alors que d'autres sont plutôt anti-inflammatoires (81).

Le TNF- α est un élément essentiel de la cascade des cytokines pro-inflammatoires propre à de nombreuses maladies rhumatismales. Il est produit principalement par des monocytes et des macrophages activés et il exerce ses effets après liaison à deux récepteurs différents. Le TNF- α active les macrophages, les fibroblastes synoviaux, les chondrocytes et les ostéoclastes, il stimule la prolifération cellulaire et l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et induit toute une série d'autres cytokines inflammatoires. Des taux élevés de TNF- α dans la synoviale ont été retrouvés dans de nombreuses formes d'arthrites.

L'efficacité des antagonistes du tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) a été démontrée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), des spondylarthropathies et la maladie de Crohn. Ces traitements sont en général bien tolérés mais nécessitent un suivi rigoureux (82).

1. Infliximab (Remicade*)

a. Définition

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris capable de se lier avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α , d'inhiber rapidement son activité biologique et de neutraliser son action cytotoxique(83).

b. Indication

Il est indiqué en association avec le méthotrexate pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et évolutive malgré plusieurs traitements de fond, dont le méthotrexate et seul dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active et la maladie de Crohn fistulisée. Récemment, il a obtenu une extension d'AMM en France pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante (84).

c. Mécanisme d'action

L'infliximab se lie avec une grande affinité aux formes solubles du TNF- α ce qui permet de bloquer son interaction avec ses récepteurs et neutralise ainsi son activité biologique. Il peut également se lier au TNF- α transmembranaire, ce qui entraîne la lyse des cellules par ADCC ou par activation du complément (84).

d. Efficacité clinique

? Polyarthrite rhumatoïde (PR)

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée lors de deux études cliniques pivot, multicentriques, randomisées, en double-aveugle : ATTRACT et ASPIRE. Dans les deux études, l'utilisation concomitante de doses stables d'acide folique, de corticoïdes oraux (≤ 10 mg/jour) et/ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était permise.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction des signes et symptômes évaluée selon ceux de l'American College of Rheumatology (ACR20 dans ATTRACT, ACR-N pour ASPIRE). Une réduction des signes et symptômes était définie comme au moins équivalente à une amélioration de 20 % (ACR20) du nombre d'articulations enflées et douloureuses, et de 3 des 5 critères suivants : évaluation globale par le médecin et évaluation globale par le patient, mesure de la capacité fonctionnelle, échelle visuelle analogique de la douleur et vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de la protéine C réactive

L'étude ATTRACT a évalué les réponses aux semaines 30, 54 et 102 dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo chez 428 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par methotrexate. Environ 50 % des patients

présentaient une capacité fonctionnelle de classe III. Les patients recevaient soit du placebo, soit 3 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 4 ou 8 semaines. Tous les patients recevaient des doses stables de méthotrexate (en moyenne 15 mg/semaine) pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant l'étude.

Les résultats à la semaine 54 (ACR20, score total de Sharp modifié par van der Heijde et HAQ) sont présentés dans le Tableau VI. De meilleures réponses cliniques (ACR50 et ACR70) ont été observées dans tous les groupes traités par l'infliximab aux semaines 30 et 54 par rapport au méthotrexate seul (**85**).

Tableau VI : Résultat d'essai clinique d'infliximab (85).

	Placebo ^a	infliximab ^b				Tous groupes infliximab confondus ^b
		3 mg/kg /8 sem	3 mg/kg /4 sem	10 mg/kg /8 sem	10 mg/kg /4 sem	
Patients avec réponse ACR20/ patients évalués (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Score total ^d (score de Sharp modifié par van der Heijde)						
Variation par rapport aux valeurs initiales (Moyenne ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	- 0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Médiane ^c (Intervalle interquartile)	4,0 (0,5 ; 9,7)	0,5 (- 1,5 ; 3,0)	0,1 (- 2,5 ; 3,0)	0,5 (- 1,5 ; 2,0)	- 0,5 (- 3,0 ; 1,5)	0,0 (- 1,8 ; 2,0)
Patients sans détérioration/patients évalués (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Variations de l'HAQ par rapport aux valeurs initiales ^e (patients évalués)	87	86	85	87	81	339
Moyenne ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a : placebo = Tous les patients présentaient une PR active malgré un traitement avec des doses stables de méthotrexate pendant 6 mois avant leur inclusion et étaient maintenus à des doses stables pendant toute l'étude. L'utilisation concomitante de doses stables de corticoïdes oraux (≤ 10 mg/jour) et/ou d'AINS était permise, et une supplémentation en acide folique était administrée.

b : toutes doses d'infliximab confondues administrées en association avec le méthotrexate et l'acide folique et pour certains avec des corticoïdes et/ou des AINS

c : $p < 0,001$, pour chaque groupe traité par l'infliximab vs. placebo

d : plus les valeurs sont élevées plus la destruction articulaire est importante.

e : HAQ = Health Assessment Questionnaire ; plus les valeurs sont élevées moins l'invalidité est importante.

? Maladie de Crohn :

i MC activé sévère réfractaire :

L'infliximab administré par perfusion intraveineuse (IV) lente d'une durée de 2 heures à la dose de 5 mg/kg permet d'obtenir en 2 semaines des taux moyens de réponse définie par une diminution du CDAI de plus de 70 points (CDAI > 70) et de rémission (CDAI < 150) clinique de respectivement 77 % et 40 % dans les groupes traités contre 17 % et 4 % dans les groupes placebo. Cette amélioration clinique

s'accompagne d'une diminution significative de la protéine C réactive (CRP) et d'une cicatrisation des lésions muqueuses à l'endoscopie. Ce traitement a la même efficacité quels que soient le sexe et l'âge des patients, la localisation ou l'ancienneté de la maladie, l'existence de manifestations extra-intestinales ou d'une résection chirurgicale, ou l'importance du syndrome inflammatoire.

L'efficacité du traitement est transitoire en moyenne de 8 semaines. Douze semaines après l'injection, la réponse clinique et la rémission de la maladie sont de respectivement 48 et 30 % dans le groupe traité contre 12 et 8 % dans le groupe placebo. Cette réponse au traitement est d'autant plus longue que les patients sont traités par un immunosuppresseur et qu'ils reçoivent des doses importantes et répétées d'anti-TNF α (50 % de rémission 2 mois après une première injection ; 80 % de rémission après la cinquième injection). Cependant, un an après la première ou la cinquième injection d'infliximab, seuls 10 % des patients restent en rémission (**86, 87**).

ii Traitement des fistules de la MC

Infliximab est administré par perfusion IV lente d'une durée de 2 heures à la dose de 5 mg/kg suivie de 2 perfusions supplémentaires 2 et 6 semaines plus tard. Ce traitement permet d'obtenir une diminution partielle d'au moins 50 % du nombre de fistules ou une fermeture complète des fistules dès la quatrième semaine après la dernière injection chez respectivement 68 et 55 % des patients traités contre 26 et 13 % dans le groupe placebo. Comme pour le traitement des MC actives, l'infliximab a un effet transitoire avec une durée moyenne d'efficacité estimée à 3 mois. Pour les formes de MC avec fistules, les immunosuppresseurs ne semblent pas modifier la durée de la fermeture des fistules dont la fréquence est estimée à 45 % et 9 % respectivement deux mois et 1 an après la dernière injection (**86.87**).

? Spondylarthrite ankylosante

L'efficacité et la tolérance de l'infliximab ont été évaluées au cours d'une étude en double-aveugle, contre placebo, initiée par l'investigateur chez 70 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Durant une période de 3 mois en double-aveugle, les patients ont reçu soit 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo aux semaines 0, 2, 6 (35 patients dans chaque groupe). A partir de la semaine 12, les patients du groupe placebo ont été transférés vers le groupe de traitement par infliximab et par la suite tous les patients ont reçu 5 mg/kg d'infliximab toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54.

Le traitement par infliximab a conduit à l'amélioration des signes et symptômes, mesurée par BASDAI, avec 57 % des patients traités par infliximab atteignant au moins 50 % de réduction du score de BASDAI par rapport à la valeur initiale (le score moyen initial était de 6,5 pour le groupe infliximab et de 6,3 pour le groupe placebo), contre 9 % des patients sous placebo. L'amélioration a été observée à la semaine 2 et a été maintenue tout au long des 54 semaines. Les fonctions physiques et la qualité de vie ont été améliorées de la même manière. Dans l'étude, l'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients HLA-B27 négatifs. (114)

2. Tocilizumab (RoActemra®)

a. Définition

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur humain de l'interleukine 6, récemment approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec des effets indésirables acceptables dans les essais cliniques. Cependant, son profil de tolérance n'est pas encore déterminé (88).

b. Indication

Le Tocilizumab est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes: en association au méthotrexate en cas de : réponse inadéquate ou intolérance à au moins un traitement de fond, réponse inadéquate ou intolérance à un moins un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) en monothérapie an cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée chez ces patients (115).

c. Efficacité clinique

Un essai multicentrique de phase II a été mené au Japon, incluant 164 PR actives, évoluant en moyenne depuis 8 ans, en échec à un ou plusieurs traitements de fond classiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg ou 4 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines pendant 12 semaines. A la douzième semaine, les taux de réponse ACR étaient respectivement de 78 %, 57 % et 11 % dans les trois groupes. Prés de 40 % des patients du bras 8 m/kg étaient répondeurs ACR 50, mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 4 et 8 mg/kg en termes de réponse ACR 50 et ACR 70. La baisse de la CRP était significativement plus importante dans les groupes tocilizumab vs placebo.

Dans l'étude internationale TOWARD, 1220 patients ayant une PR active malgré un traitement de fond classique (MTX, sulfasalzine, leflunomide, hydroxychloroquine...) ont été randomisés pour être traités par du tocilizumab a 8 mg/kg ou du placebo toutes les 4 semaines, associé à la poursuite du traitement de fond. A 6 mois, le taux de réponse ACR20 était plus important dans le groupe tocilizumab (61 %) que dans le groupe placebo (25 %), ainsi que les taux de rémission 30 % vs 3 %. L'amélioration clinique et biologique (CRP et hémoglobine) a été constatée dès la deuxième semaine de traitement (89).

d. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de le Tocilizumab sont des infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, une angine et des maux de tête. D'autres effets indésirables peuvent apparaître : des anomalies biologiques répondant aux ajustements de dose et aux traitements éventuels.

Des infections qui peuvent se traduire par :

- Fièvre et frissons,
- Vésicules dans la bouche ou sur la peau.
- Douleur de l'estomac,
- Maux de tête persistants (**88.115**).

3. Efalizumab (Raptiva®)

a. Définition

L'efalizumab est la forme humanisée de l'anticorps murin dirigé contre le CD11a, sous unité α de LFA-1, approuvé par FDA américaine en octobre 2004 pour le traitement de psoriasis sévère à modéré (**90**).

b. Mécanisme d'action

La molécule LFA-1 (CD11a/CD18) joue, avec son ligand principal ICAM-1, molécule d'adhésion intracellulaire, un rôle central dans la réponse immunitaire. Ce couple est enrôlé dans la coopération des cellules immunocompétentes et surtout dans l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et à la migration trans-endothéliale, phénomènes indispensables lors des réponses immunitaires et inflammatoires.

Le blocage de la CD11a par l'efalizumab prévient l'activation des lymphocytes T et leur adhésion à l'endothélium, diminuant ainsi le recrutement de lymphocytes T activés aux sites inflammatoires (91).

c. Efficacité clinique

Entre janvier et juillet 2002, 556 patients ont été recrutés dans 30 centres d'étude puis randomisés, 369 dans le groupe efalizumab, à raison de 1 mg/kg par semaine, et 187 dans le groupe placebo. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement concernant les caractéristiques démographiques, d'autres caractéristiques de départ et la gravité de la maladie.

Résultats évalués par le médecin. A la fin des 12 semaines de traitement, 27 % des patients traités par efalizumab avaient atteint un PASI 75 contre 4 % des patients ayant reçu le placebo. L'effet du traitement, défini comme la différence entre les pourcentages dans le groupe efalizumab et dans le groupe placebo de patients ayant atteint un PASI 75, a été de 22,3 %. Un PASI 50 a été atteint par 59 % des patients traités par efalizumab, contre 14 % dans le groupe placebo. L'amélioration moyenne du PASI à la semaine 12 par comparaison avec les valeurs initiales a été d'environ 52 % chez les patients traités par efalizumab et de 19 % chez les patients ayant reçu un placebo.

Le pourcentage de patients ayant l'absence de lésions ou une atteinte minime, la semaine 12 a été significativement plus élevée dans le groupe efalizumab que dans le groupe placebo (26 % versus 3 %). De même, le pourcentage de patients ayant un excellent résultat ou un blanchiment des lésions la semaine 12 a été significativement plus élevée dans le groupe efalizumab que dans le groupe placebo (33 % versus 5 %) (92).

4. Canakinumab (Ilaris®)

a. Définition

Le canakinumab (Ilaris®), l'anticorps monoclonal humain développé par les laboratoires Novartis, bloque de manière ciblée une cytokine, l'interleukine-1-bêta, qui, en cas de CAPS, est produite de façon incontrôlée en trop grandes quantités en raison de la mutation d'un gène, et qui déclenche ainsi des inflammations dans tout l'organisme (93).

b. Mécanisme d'action

Les représentants de la famille IL-1 sont, à l'instar du TNF- α , de puissantes cytokines pro-inflammatoires, capables de déclencher des cascades de signaux. L'action de la forme recombinante des antagonistes du récepteur de l'IL-1 s'est avérée limitée dans la polyarthrite rhumatoïde, et on teste actuellement dans le cadre d'essais de phase III, un anticorps monoclonal humain contre l'IL-1 β qui semble prometteur canakinumab (82).

c. Efficacité clinique

Étude multicentrique comprenant 3 périodes, chez des patients CAPS traités par canakinumab 150 mg en injection sous cutané ou 2 mg/kg (période I). Après 8 semaines, les patients en rémission complète étaient randomisés et traités par canakinumab ou placebo, toutes les 8 semaines pendant 24 semaines (période II). En cas de rechute, les patients recevaient ensuite le canakinumab en ouvert toutes les 8 semaines (période III). L'objectif principal était de comparer les taux de rechute entre les groupes canakinumab et placebo en période II. Les critères secondaires étaient le taux de patients sans rechute en fin de période III, les variations de CRP/SAA et la

tolérance. Les rémissions et rechutes étaient définies par un critère composite clinique et biologique (CRP/SAA).

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des 35 patients (âgés de 9–34 ans) inclus en partie I ont eu une rémission complète et rapide. Parmi les 31 patients randomisés en période II 0/15 ont rechuté dans le groupe canakinumab vs 13/16 dans le groupe placebo. Ces 31 patients ont continué en période III parmi lesquels 29/31 (94 %) ont terminé l'étude (1 arrêt pour efficacité insuffisante et 1 pour récurrence d'infection urinaire). Les CRP et SAA se sont normalisées (< 10 mg/ml) chez tous les patients en période I (médianes respectivement de 2,9 et 7,3 mg/l), sont restées basses chez les patients du groupe canakinumab en période II (2,3 et 6,1 mg/l) et période III (1,9 et 5,1 mg/l), En revanche, elles étaient augmentées dans le groupe placebo (24,3 et 43,3 mg/l en fin de période II) puis ont rapidement diminuées après le switch au canakinumab en période III (2,2 et 5,8 mg/l). La majorité des patients (85,7 %) n'ont pas eu de réaction locale (réaction légère : 11,4 %, modérée : 2,9 %) (93).

5. Belimumab (Benlysta®)

a. Définition

Belimumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain, de type IgG1 λ qui se lie à BLYS soluble avec une haute affinité. L'anticorps exerce son activité biologique en empêchant la liaison de BLYS à ses récepteurs (94).

b. Mécanisme d'action

Le BLYS est principalement produit par des macrophages activés et d'autres cellules de la lignée myéloïde. Il favorise la maturation, la fonction et la survie des cellules B en prévenant leur apoptose. Le belimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain contre le BLYS. Les résultats disposaient actuellement à partir

d'essais chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique mettent en évidence une action déplétive modérée sur les cellules B et une réduction des titres d'anticorps (82,94).

c. Efficacité clinique

Évaluer l'efficacité du belimumab administré pendant 52 semaines à des patients atteints de lupus systémique (LES), en regroupant les données de 2 études cliniques de phase 3.

Mille six cent quatre-vingt-quatre patients lupiques tous avec une sérologie lupique positive, un score SELENA-SLEDAI (SS) ≥ 6 , sous traitement standard stable depuis ≥ 30 jours, ont été inclus dans 2 études internationales de phase 3 (NCT00424476/NCT00410384), menées en double aveugle et contrôlées vs placebo, et ont reçu 1 ou 10 mg/kg de belimumab ou le placebo en ajout du traitement standard. Le traitement a été administré à j0, j14 et j28, puis tous les 28 jours pendant 48 ou 72 semaines. Les analyses d'efficacité reposaient sur le score SS, le score BILAG et l'indice des poussées SS Flare Index (SFI).

Le taux de réponse était de 46,2 % avec le belimumab 1 mg/kg et de 50,6 % avec le belimumab 10 mg/kg vs 38,8 % avec le placebo. Une amélioration significative a été observée avec le belimumab 10 mg/kg vs placebo pour les critères suivants : réduction du score SS ≥ 4 points (52,8 % vs 40,9 %) ; % moyen de réduction du score PGA à 24 semaines ($-32,3 \pm 2,1$ % vs $-24,3 \pm 2,5$ %) ; réduction de ≥ 25 % de la dose de prednisone par rapport à l'inclusion pour atteindre $\leq 7,5$ mg/j pendant les semaines 40–52 chez les patients prenant $> 7,5$ mg/j de prednisone à l'inclusion (17,9 % vs 12,3 %) ; proportion de patients nécessitant une augmentation de leur dose de prednisone à $> 7,5$ mg/j à 52 semaines chez les patients prenant $\leq 7,5$ mg/j de prednisone à l'inclusion (10,9 % vs 18 %) ; nouvelles poussées BILAG 1A/2B (24,9 % vs 32 %) et taux de

poussées sévères (SFI) (15,6 % vs 23,7 %). De plus, les anticorps anti-ADN natif se sont négativés plus souvent chez les patients traités par belimumab 10 mg/kg (16 %) vs placebo (6,8 %) et une normalisation du complément (C3 et C4) chez les patients ayant un taux bas à l'inclusion a été plus souvent noté, avec un effet dose : respectivement 38,1 et 35 % dans le groupe belimumab 10 mg/kg vs 17 et 12,9 % dans le groupe placebo.

Le belimumab réduit l'activité et le taux de poussées du LES, retarde la survenue de poussées et réduit l'utilisation de prednisone chez des patients à sérologie lupique positive (95).

6. Natalizumab (Tysabri®)

a. Définition

Tysabri® est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les cellules qui jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP). Il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement (116).

b. Mécanisme d'action

Le natalizumab, anticorps monoclonal humanisé(IgG4) dirigé contre l'intégrine $\alpha4$, est le dernier médicament à avoir reçu une AMM pour le traitement de la SEPR. L'activation de l'intégrine $\alpha4\beta1$, exprimée à la surface des leucocytes, permet son interaction avec la molécule d'adhésion cellulaire VCAM-1, étape primordiale du passage du leucocyte au travers de l'endothélium vasculaire c'est-à-dire au passage de la barrière hématoencéphalique (BHE).Le natalizumab en prévenant l'adhésion des

lymphocytes activés à l'endothélium vasculaire diminue l'inflammation parenchymateuse (96).

c. Efficacité clinique

Les premières données d'efficacité du natalizumab dans la SEP ont montré une diminution des nouvelles lésions en IRM. Le premier essai contrôlé de phase II a impliqué 213 patients. Deux doses de natalizumab (3 ou 6 mg/kg) ont été comparées à un placebo pendant 6 mois. Les patients ont été surveillés 6 mois de plus. Cette étude a montré (de manière équivalente pour les 2 doses) que cet anticorps monoclonal diminuait le nombre de lésions actives en IRM (critère d'évaluation principal) et la fréquence des poussées (critère d'évaluation secondaire) (97).

Par la suite, 2 essais internationaux multicentriques de phase III, randomisés en double insu, ont été menés. Les patients inclus dans l'étude avaient un score de handicap (EDSS) nul ou modéré, et avaient souffert d'au moins 1 poussée clinique dans l'année précédant leur inclusion. Dans cette étude, 627 patients traités par le natalizumab étaient comparés à 315 patients prenant un placebo pour une durée de 2 ans. Après 1 an d'étude, l'analyse du critère d'évaluation principal a indiqué une réduction de 68 % chez les patients traités par natalizumab (0,26) comparativement au placebo (0,81). Après 2 ans de traitement, le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois (autre critère d'évaluation principal) était significativement diminué, de 42 % chez les patients traités (17 %) comparativement au placebo (29 %). Les critères d'évaluation secondaires étaient neuroradiologiques. Après 2 ans de traitement, on observait chez les patients traités par natalizumab une réduction des lésions actives de 92 %, des nouvelles lésions visibles sur les séquences pondérées en T2 de 83 %, et du nombre moyen de trous noirs (hyposignaux sur les séquences pondérées en T1) de 76 %, comparativement au placebo. Une analyse post-hoc a montré que le natalizumab était plus efficace encore chez des patients particulièrement

actifs. Ces patients, représentant 22 % de l'ensemble de l'effectif, avaient eu au moins 2 poussées dans l'année précédant leur inclusion, et au moins 1 lésion active à l'IRM. Dans ce sous-groupe, après 2 ans de traitement, le taux annualisé de poussées était réduit de 81 %, et la progression du handicap maintenue à 3 mois de 53 %, et à 6 mois de 64 % (97).

La deuxième étude SENTINEL, a impliqué 1171 patients et comparé une combinaison natalizumab / IFN β 1a par voie intramusculaire à une combinaison placebo / IFN β 1a pour une durée de 2 ans. Les patients inclus dans cette étude avaient été traités par un interféron depuis au moins 1 an et avaient eu au moins 1 poussée au cours de l'année précédant leur inclusion. Les critères d'évaluation étaient cliniques (critère principal) et neuroradiologiques (critères secondaires). L'analyse des résultats a montré une réduction du taux de poussées de 54 % à 1 an et de 56% à 2 ans dans le groupe traité par la combinaison incluant le natalizumab en comparaison au groupe placebo, la progression du handicap étant réduite de 24 % après 2 ans de traitement. Ainsi, les données des études cliniques indiquent une efficacité nette du natalizumab non seulement sur la diminution du taux de poussées, mais aussi sur la réduction du risque de progression du handicap chez les patients atteints de SEP active, traités par d'autres immunomodulateurs (97).

V. Les anticorps monoclonaux en allergologie

La première phase de l'allergie est une phase « silencieuse ». Elle se traduit par la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B à la suite d'un premier contact avec l'antigène, qui est alors défini comme allergène. On parle de phase de sensibilisation. La production des IgE dépend directement de l'interaction entre les cellules B et T et notamment de la production d'IL-4 (interleukine 4), IL5 (interleukine 5), IL6 (interleukine 6), IL10 (interleukine 10) et d'IL-13 (interleukine 13) par les

cellules T auxiliaires de type 2 (TH2). En effet, ces cytokines sont responsables de la commutation isotypique vers les IgE. L'induction d'une réponse TH2 dépend de nombreux facteurs tels que la prédisposition génétique (atopie), l'environnement, l'hygiène.

Les IgE fixées sur leur récepteur attendent un second contact avec l'allergène : aucun signe clinique n'est apparent.

Lors du second contact avec l'allergène, celui-ci va être reconnu par les IgE fixées sur les récepteurs membranaires RFcεI des mastocytes et des basophiles. Il se fixe par deux épitopes distincts sur deux IgE présentes à la surface membranaire, créant ainsi un pontage des IgE. Ce pontage induit l'activation des cellules effectrices (mastocytes et basophiles) par induction d'un flux calcique qui entraîne la libération d'un ensemble de médiateurs.

- Des médiateurs préformés, en particulier l'histamine qui résulte de l'exocytose du contenu granulaire, et des protéases.
- Des médiateurs néoformés (prostaglandine D2, leucotriène C4 et facteur d'activation des plaquettes) synthétisés à partir de l'acide arachidonique.

Ces médiateurs conduisent à l'apparition rapide de signes cliniques de la réaction d'hypersensibilité immédiate, c'est-à-dire dilatation des vaisseaux, œdème muqueux, contraction du muscle lisse bronchique (98).

A l'heure actuelle, seul un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) a bénéficié d'une autorisation aux Etats-Unis pour le traitement des asthmes allergique modérés à sévères chez l'adulte et l'adolescent.

Omalizumab (Xolair®)

a. Définition

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de souris (IgG) humanisé à 95% pour éviter la sensibilisation des patients aux protéines de souris, dirigé contre le segment Fc de l'IgE humain, par lequel celui-ci se fixe aux récepteurs (99).

b. Mécanisme d'action

L'omalizumab se fixe aux IgE circulantes et empêche leur fixation sur les récepteurs de haute affinité (FcεRI) des cellules effectrices. Ils réduisent ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher les réactions allergiques immédiates et retardées. Donc l'inhibition de la libération subséquente des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. De plus, le médicament ralentirait l'activité des mastocytes et des polynucléaires basophiles(99.117).

c. Efficacité clinique

? Efficacité de l'omalizumab dans l'asthme allergique modéré à sévère persistant

De nombreuses études cliniques ont été réalisées ces dix dernières années avec l'omalizumab. Le premier essai randomisé contrôlé a été publié en 1999 dans le New England Journal of Medicine. Il étudiait des patients présentant un asthme modéré à sévère traité par anti-IgE administré par voie intraveineuse. La seule différence statistiquement significative entre le groupe traité par omalizumab et le groupe placebo concernait une réduction de 50% des besoins de corticoïdes inhalés.

Entre 2001 à 2005 paraissent cinq grandes études cliniques sponsorisées par Novartis à dessin assez semblable, portant chacune sur des groupes de 250 à 550 patients environ, toutes multicentriques, randomisées, contrôlées, en double aveugle et omalizumab sous-cutané contre placebo. Les critères d'inclusion comprenaient des sujets avec asthme persistant malgré une prise quotidienne et prolongée de corticostéroïdes inhalés, généralement associée à des LABA et la présence d'un test cutané positif pour au moins un pneumo-allergène perannuel. Les résultats de ces cinq études sont assez concordants. On retrouve comme endpoint primaire les exacerbations asthmatiques et comme endpoint secondaires la baisse des besoins en corticoïdes inhalés et les indices de qualité de vie.

Les deux premières études publiées en 2001 portent chacune sur des sujets qui prennent régulièrement un équivalent de 500 à 1000 mg de béclométhasone par jour. Elles démontrent que le nombre d'exacerbations diminue d'environ 40% environ dans le groupe qui reçoit de l'omalizumab par rapport au placebo. Après quatre mois de traitement, les auteurs parviennent à diminuer les besoins en corticoïdes inhalés de manière plus fréquente dans le groupe traité et ceci de manière significative. Les indices de qualité de vie (Asthma Quality of Life Questionnaire) objectivent une amélioration significative dans pratiquement tous les domaines explorés par le questionnaire (100).

? Efficacité de l'omalizumab dans la rhinite allergique associée à l'asthme

Un sixième essai randomisé contrôlé, publié, démontre l'effet du traitement par anti-IgE sur la rhinite allergique persistante concomitante à l'asthme. Ici 405 patients âgés de 12 à 74 ans ont été évalués pendant six mois de traitement par omalizumab ou placebo, au moyen de l'Asthma Quality of Life Questionnaire, mais aussi à l'aide de deux scores spécifiquement axés sur les symptômes de rhinite chronique. Les auteurs

démontrent une amélioration cliniquement significative des scores aussi bien pour l'asthme que pour la rhinite, après vingt semaines de traitement (100).

VI. Les anticorps monoclonaux en cardiologie

L'abciximab (ReoPro®)

a. Définition

L'abciximab (ReoPro®) est un fragment Fab d'anticorps chimérique homme-souris. C'est un antagoniste de la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et la thrombose coronaire (101).

b. Mécanisme d'action

L'abciximab est dirigé contre l'intégrine β_3 il est capable d'inhiber la liaison des ligands à certaines intégrines β_3 comme $\alpha IIb\beta_3$ (glycoprotéine IIb/IIIa) et $\alpha v\beta_3$ (récepteur de la vitronectine). C'est un antiagrégant plaquettaire et inhibiteur de migration des cellules musculaires lisses, qui sont tous les deux impliqués dans l'hyperplasie néo-intimale (102).

c. Efficacité clinique

? Essai CAPTURE

Dans l'essai CAPTURE, on a recruté 1266 patients souffrant d'angor réfractaire pendant une durée < 48 heures qui, après un traitement initial par l'aspirine, l'héparine et le nitrate par voie intraveineuse, ont dû subir ultérieurement une angioplastie de l'artère coronaire « responsable ». Les patients ont été randomisés dans un groupe recevant un bolus d'abciximab suivi d'une perfusion ou dans un groupe recevant un

placebo pendant 18 à 26 heures avant l'angioplastie et une heure après. À nouveau, un grand nombre de patients devaient être recrutés dans cette étude, mais elle a été interrompue prématurément sur les conseils du Data and Safety Monitoring Board en raison de l'efficacité marquée du traitement médicamenteux à l'étude.

À 30 jours, le paramètre combiné de décès, d'IM ou de nouvelle intervention était notablement réduit dans le groupe abciximab comparativement au groupe placebo (11,3 % c. 15,9 %). Comme nous l'avons vu dans les essais EPIC et EPILOG, le taux d'infarctus du myocarde était significativement moins élevé parmi les patients ayant reçu l'abciximab que parmi les patients ayant reçu un placebo (4,1 % c. 8,2 %). Cependant, à 6 mois, il n'y avait pas de différence significative dans le paramètre combiné (31,65 % c. 31,7 %) et l'on n'a observé qu'une tendance à une réduction du taux des infarctus du myocarde (6,4 % c. 8,9 %). On a noté une augmentation significative des hémorragies majeures (3,8 % c. 1,9 %) et des hémorragies mineures (4,8 % c. 2 %) à 30 jours avec l'abciximab comparativement au placebo, probablement associée à la durée prolongée de la mise en place de l'introducteur (moyenne de 40 heures). (103)

? Essai EPIC

Dans l'essai EPIC, 2099 patients présentant un risque élevé de complications après une ACTP ou une athérectomie directionnelle ont été assignés au hasard dans l'un des trois groupes de traitement : placebo, un bolus d'abciximab ou un bolus d'abciximab suivi d'une perfusion intraveineuse pendant 12 heures. Tous les patients ont reçu de l'aspirine et de l'héparine. La principale constatation faite dans l'essai EPIC était la réduction marquée de 35 % à 30 jours de la fréquence du paramètre clinique combiné (décès, infarctus du myocarde non mortel, nouvelle revascularisation en urgence et échec de l'intervention nécessitant la mise en place d'un tuteur coronaire ou d'un ballonnet intra-aortique; 12,8 % pour le groupe placebo comparativement à 8,3 % pour

le groupe bolus d'abciximab suivi d'une perfusion de 12 heures. Malheureusement, l'administration d'abciximab était associée à un taux deux fois plus élevé d'hémorragie majeure et à la nécessité d'une transfusion de globules rouges et de plaquettes.

Le bénéfice clinique à 30 jours s'est maintenu jusqu'à 6 mois réduction de 23 % du paramètre clinique combiné (décès, infarctus du myocarde et toutes les revascularisations), le paramètre dont la réduction était la plus marquée étant la nécessité d'une nouvelle angioplastie (réduction de 26 %). (13)

VII. Les anticorps monoclonaux en infectiologie

La première application des anticorps monoclonaux en infectiologie était l'utilisation de l'anticorps monoclonal HA-1A (centoxin®) dans les états septiques sévères dont le pronostic n'a pas été influencé par les progrès d'antibiothérapie. Cependant, l'observation de taux de mortalité élevés sous le traitement avec cet anticorps a conduit à son suppression du marché en 1993. Ce n'est qu'en 1999, qu'un anticorps monoclonal a été autorisé pour la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (palivizumab) (104).

Palivizumab (Synagis®)

a. Définition

Le palivizumab est un anticorps humanisé de type IgG1, dirigé contre la protéine F sur la surface extérieure de la VRS qui réduit l'activité virale. Il bloque la fusion du virus à la cellule et sa transmission d'une cellule à l'autre (105).

b. Indication

Le palivizumab est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé c'est-à-dire les enfants ayant:

- Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sévère. Lors de DBP de gravité moyenne, le Palivizumab peut être envisagé. Lors de DBP légère, le palivizumab n'est pas recommandé.
- Malformation cardiaque non corrigée, hémodynamiquement significative et facteurs de risque associés (malformation cyanogène, hypertension pulmonaire sévère, insuffisance cardiaque manifeste). **(106)**

c. Mécanisme d'action

Le palivizumab possède une puissante activité neutralisante vis-à-vis des souches A et B du VRS. Son activité idiotypique est dirigée contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS, la glycoprotéine F. Une fois lié à ce site, il inhibe la fusion cellulaire induite par le virus et empêche sa réplication. In vivo, dans le modèle du rat, des concentrations sériques d'environ 30 mcg/ml suffisent à réduire de 99% la réplication pulmonaire du VRS dans les poumons **(107)**.

d. Efficacité clinique

L'efficacité du palivizumab, hors cardiopathie congénitale, n'a été testée que dans une seule étude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, comprenant 1002 enfants traités et 500 enfants contrôlés, appelé IMpact Study. Les enfants étaient des prématurés d'âge gestationnel < 35 SA, âgés < 6 mois au début de l'épidémie et des enfants < 2 ans avec une DBP traitée dans les six derniers

mois. Les résultats globaux montraient une réduction du taux d'hospitalisation pour infection à VRS de 55 %. Il est à noter que, si le taux d'hospitalisation en unité de réanimation était significativement plus bas chez les sujets ayant reçu le palivizumab (1,3 % versus 3 %), il n'y avait pas de différence significative pour le taux de ventilation mécanique, ni pour le nombre de jours sous ventilation mécanique, ni pour le taux de décès (0,4 % versus 1,0 % chez les contrôles).

Ces résultats favorables ont été confirmés lors de l'utilisation du palivizumab en clinique, aussi bien aux Etats-Unis avec la Palivizumab Outcome Registry Study sur 2049 enfants traités et l'étude de LeRoy et Lesnick sur 3514 enfants traités qu'en Europe avec notamment l'étude espagnole réalisée chez des enfants < 32 SA et de < 6 mois. Cette étude a montré que le taux d'hospitalisation pour infection à VRS chez les enfants nés < 32 SA, présentant ou non une DBP, passait de 13,25 % pendant les deux années sans prophylaxie à 3,95 % pendant les deux années suivantes avec prophylaxie. Cette efficacité se retrouvait dans toutes les catégories de patients (13 % versus 5,4 % chez les < 28 SA) ; 9,9 % versus 2,5 % chez les 29-32 SA et 19,7 % versus 5,5 % chez ceux avec DBP. Dans l'étude rapportée par le réseau périnatal de Bourgogne, le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS des enfants nés < 32 SA et atteints de DBP passait de 46,2 % pendant l'hiver 1999-2000 en l'absence de palivizumab à 11,8 % et 3,8 % lors des deux hivers suivants ou 16 des 17 enfants pour la première année et 23 des 26 enfants pour la deuxième année avaient reçu du palivizumab. Par comparaison, les taux d'hospitalisation, aux Etats-Unis et en Finlande, pour bronchiolite à VRS chez des enfants non traités sont présentés dans le tableau VII. **(108)**

Tableau VII : Risques d'hospitalisation pour infection respiratoire à VRS selon l'âge gestationnel, la notion de DBP, avec ou sans palivizumab (108).

	Non traités	Traités	Réduction du risque	Références
DBP	12,8 % (sur 266 cas)	7,9 % (sur 496 cas)	39 % ($p = 0,038$)	IMpact study
		5,8 % (sur 482 cas)		Palivizumab Outcome Registry Study
	19,7 % (sur 71 cas)	5,5 % (sur 217 cas)	72 % ($p < 0,007$)	Pedraz et al
		1,8 %		LeRoy and Lesnick
	12 % (sur 25 cas)			Heikkinen et al
Préma sans DBP	8,1 % (sur 234 cas)	1,8 % (sur 506 cas)	78 % ($p < 0,001$)	IMpact Study
		2,1 % (sur 1444 cas)		Palivizumab Outcome Registry Study
		0,4 %		LeRoy and Lesnick
≤ 28 SA	9,3 % de 0-6 mois sur 144 années-enfants			Boyce et al
	4,6 % de 6-12 mois sur 152 années-enfants			Boyce et al
	13 % (sur 246 cas)	5,4 % (sur 739 cas)	58,4 % ($p < 0,0001$)	Pedraz et al
	7,1 % (sur 168 cas)			Heikkinen et al
29-32 SA	9,9 % (sur 1297 cas)	2,5 % (sur 1170 cas)	74,7 % ($p < 0,0001$)	Pedraz et al
	6,8 % (sur 498 cas)			Heikkinen et al
33-35 SA	3,7 % (sur 1133 cas)			Heikkinen et al
≥ 36 SA	1,9 % (sur 33983 cas)			Heikkinen et al
Selon les indications de l'IMpact study	10,6 % (sur 500 cas)	4,8 % (sur 1002 cas)	55 % ($p = 0,00004$)	IMpact study
		2,9 % (sur 2049 cas)		Palivizumab Outcome Registry Study
		0,7 % (sur 3514 cas)		LeRoy and Lesnick

e. Perspectives

Beaucoup d'autres anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation en particulier contre le virus de l'hépatite B, C, le cytomégalovirus (CMV) et le virus de VIH (11.13.18).

*PHARMACO-ECONOMIE
DES ANTICORPS
MONOCLONAUX*

1. Marché mondiale des anticorps monoclonaux

Le marché des anticorps monoclonaux a commencé son ascension avec la commercialisation en 1997 du Rituxan® (Rituximab) pour le traitement des lymphomes non-hodgkinien (NHL). Cette molécule est très vite devenue le médicament standard dans le traitement de cette maladie et le premier anticorps monoclonal qui atteignait le statut de « blockbuster » avec un chiffre d'affaire de plus de 1 milliard de dollars par an. A présent, le Remicade® est le leader du marché avec des ventes qui ont atteint 6,5 milliards de dollars en 2008, suivi par le Rituxan® (5,6 Md\$) l'Herceptin® (4,8 Md\$), l'Avastin® (4,7 Md\$) et l'Humira® (4,4 Md\$) (18).

Actuellement, 23 anticorps monoclonaux ont reçu une autorisation de la FDA pour une utilisation thérapeutique notamment dans le traitement de cancers, de maladies inflammatoires ou cardio-vasculaires. De manière générale, ces différents domaines mobilisent plusieurs anticorps qui ciblent les mêmes maladies aboutissant à une forte compétition entre les différents anticorps. L'oncologie semble, à l'heure actuelle, le domaine qui présente la plus forte expansion avec une multitude de candidats-médicaments en cours de développement. 479 dans le traitement des carcinomes pancréatique, Ramucirumab pour bloquer l'angiogénèse, Adecatumumab pour le cancer du sein métastatique, Oregovomab pour le cancer ovarien, Etaracizumab pour les sarcomes. Les traitements anti-infectieux sont moins représentés avec un seul anticorps approuvé par la FDA Palivizumab. Mais ce secteur semble également en voie de développement avec une recherche intensive d'AcM dirigé notamment contre le virus de VIH (43).

Table VIII : Présentation, indication, source, classe et sous-classe des anticorps monoclonaux approuvés (43).

Désignation	Compagnie	Cible	Source	Année de commercialisation	Indications
Orthoclone® (Muromomab)	Ortho Biotech, Inc.	CD3	Murin IgG2a	1986	Rejet de greffe
ReoPro® (Abciximab)	Centocor, Inc. and Eli Lilly	GPIIb/IIIa	Chimérique (Fab)	1994	Maladie cardiovasculaire
Rituxan® (Rituximab)	Biogen Idec and Genentech, Inc.	CD20	Chimérique IgG1	1997	Lymphome non hodgkiniens, Arthrite rhumatoïde
Zenapax® (Daclizumab)	Hoffmann-La Roche Inc., Protein Design Labs	CD25	Humanisé IgG1	1997	Rejet de greffe
REMICADE® (Infliximab)	Centocor, Inc.	TNF- α	Chimérique IgG1	1998	Maladie de Crohn
Simulect® (Basiliximab)	Novartis	CD25	Chimérique IgG1	1998	Rejet de greffe
Synagis® (Palivizumab)	Medimmune	RSV F	Humanisé IgG1	1998	Infection virus respiratoire syncytial
Herceptin® (Trastuzumab)	Genentech	HER-2	Humanisé IgG1	1998	Cancer du sein
Campath® (Alemtuzumab)	Millenium Pharmaceuticals, Inc. and Berlex Laboratories, Inc	CD52	Humanisé IgG1	2001	Leucémie lymphoïde chronique, lymphome T
Zevalin® (Ibritomomab)	Idec Pharmaceutic Als Corporation	CD20	Murin IgG1	2002	Lymphome non hodgkiniens
HUMIRA® (Adalimumab)	Abbott Laboratories/ Cambridge Antibody Technology	TNF- α	Humain IgG1	2002	Maladie inflammatoire auto-immune
Nimotuzumab	YM Biosciences/Biocon	EGF	Humanized, IgG1	2005	Advanced head/neck epithelial cancer

Désignation	Compagnie	Cible	Source	Année de commercialisation	Indications
Bexxar® (Tositumomab)	Corixa Corp. and GlaxoSmithKline	CD20	Murin IgG2a	2003	Lymphome non hodgkiniens
Xolair® (Omalizumab)	Genentech, Tanox, Inc., Novartis Pharmaceuticals	IgE	Humanisé IgG1	2003	Asthme sévère (allergique)
Avastin® (Bevacizumab)	Genentech	VEGF	Humanisé IgG1	2004	Cancer colorectal métastatique, Cancers du poumon, cancer du sein
TYSABRI® (Natalizumab)	Biogen Idec and Elan- Corp.	α 4sub de α 4 β 1	Humanisé IgG4	2004	Sclérose multiple, maladie de Crohn
Erbix® (Cetuximab)	Merck KG aA / Bristol Myers Squibb / ImClone Systems	EGFR	Chimérique IgG1	2004	Cancer colorectal, cancer ORL
Vectibix® (Panitumumab)	Amgen	EGFR	Humanisé (IgG2)	2006	Carcine colorectal métastatique
LUCENTIS® (Ranibizumab)	Genentech	VEGF-A	Humanisé (Fab)	2006	Dégénération maculaire sèche
Soliris® (Eculizumab)	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	CD59	Humanisé IgG2/4	2007	Hémoglobininurie Paroxystique Nocturne
CIMZIA® (Certolizumab)	UCB	TNF- α	Humanisé (Fab)	2008	Maladie de Crohn, arthrite rhumatoïde
Simponi® (Golimumab)	Centocor	TNF α	Humain IgG1	2009	Arthrite rhumatoïde et psoriasique, Spondylite ankylosante
Ilaris® (canakinumab)	Novartis Pharmaceuticals	IL-1 beta	Humanisé IgG1	2009	Syndrome cryopirin
I-131 ch-TNT	Shanghai Medipharm Biotech	DNA associated antigens	Chimérique, IgG1	2003	Advanced lung cancer

2. Anticorps monoclonaux commercialisés au Maroc

Tableau IX : listes actuelle des anticorps monoclonaux commercialisé au Maroc.

DCI	SPECIALITE, DOSAGE ET FORME	PRESENTATION	LABORATOIRE NATIONALE	PRINCIPES / BIOSIMILAIRE	PHM EN (DHS)	STATUT	C / NC
Rituximab	MabThera® 10 mg/ml concentré pour perfusion	Etui de deux flacons de 10 ml	Roche	Principes	6176.10	Importé	C
	MabThera® 10 mg/ml concentré pour perfusion	Etui de deux flacons de 50 ml	Roche	Principes	15444.00	Importé	C
Bevacizumab	Avastin® 25mg /ml concentre pour perfusion	Boite de un flacon de 4ml	Roche	Principes	3689.00	Importé	C
	Avastin® 25mg /ml concentre pour perfusion	Boite de un flacon de 16 ml	Roche	Principes	13400.00	Importé	C
Adalimumab	Humira® 40 mg solution injectable	Boite de deux seringues préremplies	Sanofi Aventis	Principes	12195.00	Importé	C
	Humira® 40 mg solution injectable	Boite de deux stylos préremplies	Sanofi Aventis	Principes	12195.00	Importé	C
Muromonab	Orthoclone OKT® 1mg / ml solution injectable	Boite de cinq flacons	Sanofi Aventis	Principes	35960.60	Importé	C
Infliximab	Remicade® 100 mg poudre pour perfusion	Boites de un nécessaire	Pharmaceutical institut	Principes	8573.60	Importé	C
Trastuzumab	Herceptin® 150 mg lyophilisat pour perfusion	Etui de un flacon	Roche	Principes	6681.00	Importé	C
Natalizumab	Tysabri® 300 mg solution à diluer pour perfusion	Boite de un flacon	Sothema	Principes	20094.00	Importé	C
Ranibizumab	Lucentis® 10 mg /ml solution injectable	Boite de un flacon de 0.23 ml	Novartis pharma Maroc	Principes	10722.90	Importé	C
Cetuximab	Erbix® 5 mg / ml solution pour perfusion	Boite de un flacon de 20 ml	Cooper pharma	Principes	NA	Importé	NC
	Erbix® 5 mg / ml solution pour perfusion	Boite de un flacon de 100 ml	Cooper pharma	Principes	NA	Importé	NC

CONCLUSION

Trente cinq ans après la découverte de la technique d'hybridome, les anticorps monoclonaux sont devenus des médicaments qui ont le plus fort taux de développement pour de nouvelles applications thérapeutiques, et ceci en raison des avancées dans les technologies actuelles qui permettent la production des anticorps monoclonaux, sous forme d'immunoglobuline entière ou de fragments de différentes tailles, couplés ou non avec des toxines, de cytokines, de radioéléments, de nanoparticules ou d'enzyme.

Ce nouveau concept d'immunothérapie par les anticorps monoclonaux donne beaucoup d'espoir dans le traitement de nombreuses pathologies graves, pour lesquelles les thérapies conventionnelles ont montré leurs limites. Toutefois le coût de ces nouvelles molécules constitue un facteur limitant, leur utilisation surtout dans le cadre d'une conjoncture comme celle du Maroc et d'autant plus que de nombreuses applications restent des traitements de longue durée.

Enfin et en l'absence d'étude de tolérance à long terme, un suivi de pharmacovigilance reste indispensable afin de mieux évaluer les risques liés à l'utilisation de ces agents.

RESUME

Titre : Les anticorps monoclonaux thérapeutique

Mots clés : Immunoglobuline-Anticorps Monoclonaux-Immunothérapie

Auteur : HRIROU Ibrahim

Les anticorps monoclonaux sont parmi les produits pharmaceutiques qui se développent plus rapidement pour des essais cliniques. Les immenses progrès réalisés en biotechnologie et en particulier avec les techniques de recombinaison génétique permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés et de plus en plus des anticorps monoclonaux totalement humains à l'aide de la *technique de phage display*, la *technique de ribosome display*, *immortalisation des cellules B mémoires* ou directement chez les *souris transgéniques*.

Actuellement 24 anticorps monoclonaux sont commercialisés dans le monde et plus de 400 anticorps monoclonaux sont en phase de développement ou d'essai clinique déjà avancée, en cancérologie, en transplantation, pour les maladies auto-immuns, dans les maladies infectieuses ou l'ostéoporose. Des progrès énormes ont été réalisés aussi bien dans la conception d'anticorps de plus en plus spécifiques d'un antigène donné, sous formes d'anticorps entier ou sous formes de fragments d'anticorps conjugués ou non avec des substances (cytotoxique, radioéléments, nanoparticules, enzymes...), que dans la production industrielle en utilisant différents système d'expression (bactéries, levures, cellule animale, plants et animaux transgéniques...).

De nombreuses stratégies, visant encore à améliorer l'affinité et la stabilité de ces anticorps sur leur cible ainsi que le rendement de leur taux de production, devraient réduire leur prix de revient et en faire dans un futur proche des outils efficaces et utilisables à grand échelle pour traiter de nombreuses maladies lourde.

ABSTRACT

Title: Monoclonal antibodies therapy

Keywords: Immunoglobuline- monoclonal antibodies -Immunothérapie

Other: HRIROU Ibrahim

Monoclonal antibodies are among the pharmaceuticals that are growing rapidly to clinical trials. The huge advances in biotechnology and in particular the genetic recombination techniques for obtaining murine monoclonal antibodies, chimeric, humanized and more fully human monoclonal antibodies using phage display technology, technique ribosome display, immortalization of memory B cells or directly in transgenic mice.

Currently 24 monoclonal antibodies are sold worldwide and more than 400 monoclonal antibodies are under development or clinical trial already advanced in cancer, transplantation for autoimmune diseases, in infectious diseases and osteoporosis. Enormous progress has been made both in the design of antibodies more specific to a given antigen, in the form of whole antibody or in the form of antibody fragments conjugated with substances or not (cytotoxic, radionuclide, nanoparticles, enzymes) and in industrial production by using different expression system (bacteria, yeasts, animal cells, transgenic animals and plants).

Many strategies aimed at further improving the affinity and stability of these antibodies to their target and the performance of their production rates should reduce their cost and make it in the near future an effective tool used to great scale to treat many heavy diseases.

ملخص

العنوان: مضادات الأجسام أحادية النسيلة العلاجية

الكلمات الأساسية: الكريونات- مضادات الأجسام أحادية النسيلة-العلاج المناعي

الكاتب: هريرو ابراهيم

تعتبر مضادات الأجسام أحادية النسيلة من بين المستحضرات الصيدلانية التي تنمو نمو أسرع بغية استعمالها في تجارب سريرية ، ويرجع الفضل في هذا الأمر إلى التطورات الكبرى التي شهدتها مجال التكنولوجيا الإحيائية ، وخاصة ما يرتبط منها بتقنيات التركيب الوراثي ، وأضحى ممكنا الحصول على مضادات أجسام أحادية النسيلة انطلاقا من الفئران أو إنتاج مضادات أجسام خميرية أو مضادات أجسام على قدر كبير من الشبه مع مضادات أجسام البشرية بل صار من الممكن أيضا ، إنتاج مضادات أجسام بشرية بفضل الأبنك المؤلفة بمساعدة تقنية -phage display- أو انطلاقا من الفئران المتقاطعة جينيا ، أو تقنية -ribosome display- أو من طرف الخلايا B ذات ذاكرة.

حاليا ، أربعة وعشرون مضادا للأجسام مرخص لها للبيع، ويخضع أربعمئة على الأقل من مضادات أجسام أحادية النسيلة لتجارب سريرية في مراحل متقدمة بالنسبة لعلم السرطان وزرع الأعضاء والأمراض ذاتية المناعة والأمراض التعفنية ، وحققت كذلك تطورات كبيرة في مجال إنتاج مضادات أجسام نوعية لمولد مضاد معين على شكل شظية أكانت مقترنة أم لا بمواد مشعة ، وكذا في الإنتاج على المستوى الصناعي في مختلف الأنظمة التعبيرية (بكتيريا ، خميرة ، خلايا الثدييات النباتات والحيوانات المتقاطعة جينيا) . ومن المتوقع أن تقلص العديد من الاستراتيجيات ، التي تهدف إلى تحسين تجانس هذه المضادات واستقرارها لبلوغ هدفها وكذا حصيلة معدلاتها الإنتاجية ، سعر تكلفتها وجعلها في المستقبل القريب أدوات فعالة وقابلة للاستعمال على مستوى واسع لعلاج أمراض مستعصية.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. Les bases de l'immunologie fondamentale et Clinique. Edition Elsevier Masson 2009.
- (2) Talal Al Saati, Pierre Brousset. Données récentes sur la production d'anticorps monoclonaux à visée diagnostique en histopathologie. Revue francophone des laboratoires 2010 (418) : 51-55.
- (3) Koolman J, Rohn Kh. Atlas de poche de biochimie 2002 ; deuxième édition Flammarion Paris.
- (4) David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt. Immunologie. 2007 éditions Elsevier.
- (5) Tomas. J. Kindk, Richard A. Goldsky, Barbara A. Osborne. Immunologie, 2008, 6ème édition Dunod Paris, pp 84-97
- (6) P. Letonturier. Immunologie générale, 2007, 8ème édition Masson.
- (7) Adrian F. Ochsenbein. Anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques. Forum Med Suisse 2008; 8(8): 140–143.
- (8) Christine Prin-Mathieu, Patricia Aguilar, Marie-Christine Bene, Gilbert Faure, Marie-Nathalie Kolopp-Sarda. Anticorps monoclonaux anticorps thérapeutique. Revue Française des Laboratoires, novembre 357 (2003): 31-39.
- (9) Patrick Chames, Daniel Baty. Ingénierie des anticorps monoclonaux. Biofutur 288 (2008): 43-46.
- (10) Christian Zeller. The spatial innovation biography of a commercially successful monoclonal antibody. Economies in Space - Working Papers in Economic Geography, Universität Bern 2008.
- (11) Dominique Bourel, Jean-Luc Teillaud. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques : C. R. Biologies 329 (2006): 219–220.

- (12) N. Habti. Biotechnologie des anticorps. Les technologies de laboratoire. 2007 : 12-17.
- (13) Y. Elalaoui. L'immunothérapie anticancéreuse l'exemple des anticorps monoclonaux. Thèse pharmacie ; faculté de médecine et de pharmacie Rabat 2005 : N°13.
- (14) Aline Schindele. Les anticorps monoclonaux, de la production à l'utilisation en oncologie. Thèse de Pharmacie. Université Henri Poincare-Nancy 1 (2009).
- (15) S. Siberil, C.-A. Dutertre, C. Boix, J.-L. Teillaud. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques. Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) : 114–122.
- (16) Dominique Bellet, Virginie Dangles-Marie. Anticorps humanisés en thérapeutique ; Médecine/Sciences 21 (2005): 1054-62.
- (17) C. Desgranges. Monoclonal antibodies and therapeutics. Pathologie Biologie 52 (2004): 351–364.
- (18) Virginie Pascal. Vers l'utilisation des Immunoglobulines A humaines ou de leurs variantes à des fins thérapeutiques. Université de Limoges. 2009.
- (19) Glenn Soltes, Michael Hust, Kitty K.Y. Ng, Aasthaa Bansal, Johnathan Field, Donald I.H. Stewart, Stefan Dübel, Sanghoon Cha, Erik J. Wiersma. On the influence of vector design on antibody phage display. Journal of Biotechnology 127 (2007): 626–637.
- (20) Sachdev S. Sidhu. Engineering M13 for phage display. Biomolecular Engineering 18 (2001): 57–63.
- (21) Marie-Louise Zani, Thierry Moreau. Phage display as a powerful tool to engineer protease inhibitors. Biochimie 92 (2010): 1689-1704.

- (22) Fernanda I. Staquicini, Richard L. Sidman, Wadih Arap, Renata Pasqualini. Phage display technology for stem cell delivery and systemic therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010): 1213–1216.
- (23) Hyun-yoo Joo, Byung-ung Hur, Kyung-woo Lee, Suk-yoon Song, Sang-hoon Cha. Establishment of a reliable dual-vector system for the phage display of antibody fragments. *Journal of Immunological Methods* 333 (2008): 24–37.
- (24) Liat Binyamin, Hossein Borghaei, Louis M. Weiner. Cancer therapy with engineered monoclonal antibodies. *Update on cancer therapeutics* 1 (2006): 147–157.
- (25) Hiroyuki Ohashi, Yoshihiro Shimizu, Bei-Wen Ying, Takuya Ueda. Efficient protein selection based on ribosome display system with purified components. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 352 (2007): 270–276.
- (26) Christiane Schaffitzel, Jozef Hanes, Lutz Jermutus, Andreas Plückthun. Ribosome display: an in vitro method for selection and evolution of antibodies from libraries. *Journal of Immunological Methods* 231 (1999): 119–135.
- (27) Xiao-Dong Yang, Xiao-Chi Jia, Jose R.F. Corvalan, Ping Wang, C. Geoffrey Davis. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Critical Reviews in Oncology:Hematology* 38 (2001): 17–23.
- (28) Michel Cogné, Sophie Duchez et Virginie Pascal. Transgénèse animale et humanisation des anticorps ; *Médecine sciences : M/S* 25, 12 (2009) : 1149-54.
- (29) Hakan M. Gürcan, Derin B. Keskin, Joel N.H. Stern, Matthew A. Nitzberg, Haris Shekhani, A. Razzaque Ahmed. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 9 (2009): 10–25.
- (30) S. Paul, R. Étienne. Immunothérapie génique du cancer. *Transfusion clinique et biologique* 9 (2002): 301–321.

- (31) J. Sibia, C. Sordet. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *La revue de médecine interne* 26 (2005): 485–500.
- (32) D. Baty, P. Chames. Le point sur les anticorps autorisés en imagerie et en immunothérapie. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 21 (2006): 255–263.
- (33) M. Little, S.M. Kipriyanov, F. Le Gall and G. Moldenhauer. Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies. *Immunol Today* 21 (2000): 364-370.
- (34) P. Brice. Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hematologie. *Hematologie* (2005): 13-200-A-10.
- (35) Th. Guillaume. Y a-t-il encore une place pour les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer. *Louvain Med* 117 (1998): 219-228.
- (36) Jean-Henri Beziau, Daniel Moynet, Sylvie Comeau, Jean-Luc Chagnaud. L'ingénierie des anticorps et ses applications. *Revue Française des Laboratoires*, novembre 327 (2000): 105-109.
- (37) David M. Segal, George J. Weiner and Louis M. Weiner. Bispecific antibodies in cancer therapy. *Current Opinion in Immunology* 11 (1999): 558–562.
- (38) André Pèlerin et Bruno Robert. Anticorps bispécifiques: quel avenir. *M/S* 2009; 25(12): 1155-1158.
- (39) Beliard, R., T. Waegemans, D. Notelet, L. Massad, F. Dhainaut, C. Romeuf. A human anti-D monoclonal antibody selected for enhanced FcγRIII engagement clears RhD+ autologous red cells in human volunteers as efficiently as polyclonal anti-D antibodies. *Br J Haematol* (2008); 141(1): 109-119.
- (40) Luginbuhl, B., Z. Kanyo, R. M. Jones, R. J. Fletterick, S. B. Prusiner, F. E. Cohen, et al. Directed evolution of an anti-prion protein scFv fragment to an affinity of 1 pM and its structural interpretation. *J Mol Biol* 363 (2006): 75-97.

- (41) Meng Shi, Jordan H. Wosnick, Karyn Ho, Armand Keating, and Molly S. Shoichet. Immuno-Polymeric Nanoparticles by Diels–Alder Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed* 46 (2007): 6126–6131.
- (42) Akiral Lichikawa, Masaya Nagao, Kojilkura, kiichio Teruya, Sametaka Shirahata. *Animal cell technology: Basic and applied aspects*. Edition Springer (2009).
- (43) Ali ElBakri, Paul N. Nelson, Raed O. Abu Odeh. The state of antibody therapy. *Human Immunology* 71 (2010): 1243–1250.
- (44) F. Penault-Llorca, A. Etessami, J. Bourhis. Possibilities for using monoclonal antibodies in oncology. *Cancer/Radiother* 6 (2002): 24s–28s.
- (45) Sridhar K. Rabindran. Antitumor activity of HER-2 inhibitors. *Cancer Letters* 227 (2005): 9–23.
- (46) Pierre Fumoleau, Mario Campone, Bruno Coudert, Françoise Mayer, Laure Favier, Emanuelle Ferrant. Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB. *Bull Cancer* 94 (2007): F147-F170.
- (47) Mario Campone, Jean-Louis Merlin, Pierre Fumoleau. Place de l'association trastuzumab et taxanes dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein : de la préclinique à la clinique. *Bull Cancer* 2003; 90 (7): 614-622.
- (48) Kimmie Ng, Andrew X. Zhu. Targeting the epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 65 (2008): 8–20.
- (49) Tim J. Kruser, M.D, Eric A. Armstrong, M.S, Amol J. Ghia, M.D, Shyhmin Huang, Ph.D, Deric L. Wheeler, Ph. D, Robert Radinsky, Ph.D, Daniel J. Freeman, Ph.D, and Paul M. Harari, M.D. Augmentation of radiation response by panitumumab in model of UPPER aerodigestive tract cancer: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2008 ; 2 (72): 534–542.

- (50) Mei Wu, Anastasia Rivkin, and Trinh Pham. Panitumumab: Human Monoclonal Antibody Against Epidermal Growth Factor Receptors for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Therapeutics* 30 (1), 2008: 14-30.
- (51) M. Klinger, S. Eipeldauer, S. Hacker, B. Herberger, D. Tamandl, M. Dorfmeister, C. Koelblinger, B. Gruenberger, T. Gruenberger. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *EJSO* 35 (2009): 515-520.
- (52) Leslie M. Randall, Bradley J. Monk. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 117 (2010): 497–504.
- (53) Massimo Marignani, Manuela Mangone, M. Christina Cox, Stefano Angeletti, Barbara Veggia, Antonella Ferrari, Michela di Fonzo, Paola Begini, Elia Gigante, Giacinto Laverde, Antonietta Aloe-Spiriti, Bruno Monarca, Gianfranco Delle Fave. HCV-positive status and hepatitis flares in patients with B-cell non-Hodgkin’s lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Digestive and Liver Disease* 43 (2011): 139–142.
- (54) F. Fakhouri, H. Guerraoui, B. Knebelmann, R. Salomon, P. Niaudet, J.-P. Grünfeld et Ph. Lesavre. Le rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir. *Flammarion médecine-sciences actualité néphrologique* 2004 : 89-105.
- (55) Krimo Bouabdallah, Noël Milpied. Actualités sur les lymphomes malins non hodgkiniens. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (1) : 43-52.
- (56) Bosly. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation* 15 (2006) : 270–277.

- (57) Stéphane Dalle, Charles Dumontet. Rituximab : mode d'action et de résistance ; Bull Cancer 2007 ; 94 (2) : 198-202.
- (58) Yves Renaudineau, Valérie Devauchelle-Pensec, Catherine Hanrotel, Jacques-Olivier Pers, Alain Saraux, Pierre Youinou. Mécanismes de l'action des anticorps monoclonaux anti-CD20 et surveillance biologique de leurs effets. Revue du Rhumatisme 76 (2009) : 826–832.
- (59) Michael Gregor, Mario Bargetzi, Michel A. Duchosal, Jeroen S. Goede, Dominik Heim, Claudine Helg, Wolfgang Korte, Leda Leoncini, Max Solenthaler, Reinhard Zenhäusern. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse. Forum Med Suisse 2011; 11(7): 118–124.
- (60) P. Brice. Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie. EMC-Hématologie 2 (2005): 276–285.
- (61) Carolyn Hendrix. Radiation safety with Yttrium90 Ibritumomab Tiuxetan (ZEVALIN) radio-immuno-therapy; *Seminars in Oncology Nursing* 1 (20), 2004: 14-19.
- (62) Hossein Borghaei and Russell J. Schilder. Safety and Efficacy of Radioimmunotherapy With Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). *Seminars in Nuclear Medicine* 1 (34), 2004: 4-9
- (63) Ami J. Shah, Neena Kapoor, Gay M. Crooks, Kenneth I. Weinberg, Hisham Abdel Azim, Renna Killen, Lily Kuo, Teresa Rushing, Donald B. Kohn, Robertson Parkman. The Effects of Campath 1H upon Graft-Versus-Host Disease, Infection, Relapse, and Immune Reconstitution in Recipients of Pediatric Unrelated Transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2007) 13: 584-593.

- (64) Claire E. Dearden. Alentuzumab in lymphoproliferative disorders. *Rev Clin Hematol* 6 (2002): 435-448.
- (65) Patrice Chevallier, Virginie Roland, Béatrice Mahé, Nadine Juge-Morineau, Viviane Dubruille, Thierry Guillaume, Stéphane Vigouroux, Philippe Moreau, Noël Milpied, Richard Garand, Herve Avet-Loiseau, Jean-Luc Harousseau. Administration of mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 29 (2005): 1003–1007.
- (66) Francesco Lo Coco, Emanuele Ammatuna, and Nélide Noguera. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Gemtuzumab Ozogamicin. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 1(4); 2006: 57-77.
- (67) Marie Hildebrand, Gabriel Gazzé. L'utilisation du gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) pour le traitement d'un cas de leucémie myéloïde aiguë réfractaire. *Pharmactuel* 37 (4) 2004 : 204-208.
- (68) Simone A. Farese, Adrian F. Ochsenbein. Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer. *Forum Med Suisse* 2008; 8(9): 160–165.
- (69) Thomas Fehr, Rudolf P. Wüthrich. Le rôle des anticorps monoclonaux dans la transplantation d'organes. *Forum Med Suisse* 2008; 8(11): 204–209.
- (70) Orthoclone OKT3®. Dictionnaire Vidal. Paris : édition OVP, 2011.
- (71) Monographie de produit : muromonab-CD3 (Orthoclone OKT*3). Janssen-ortho Inc. Toronto, Ontario M3C 1L9: Révision 6 mai 2004.
- (72) Guinvarc'h, A. Fouillard, C. Amrein, R. Guilleman, P. Chevalier, C. Acar, J.-P. Couetil, C. Vulser. Le muromonab CD3 (Orthoclone OKT3 ®) en prophylaxie de rejet d'allogreffe cardiaque. Tolérance hémodynamique et respiratoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 14 (1995): 331-335.

- (73) Sgro. Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/ orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology* 105 (1995): 23-29.
- (74) Przepiora, N. A. Kernan, C. Ippoliti, E. B. Papadopoulos, S. Giralt, I. Khouri, J.-G. Lu, J. Gajewski, A. Durett, K. Cleary, R. Champlin, B. S. Andersson, and S. Light. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease *Blood* (2000); 95: 83-89.
- (75) Zenapax®. Dictionaries Vidal. Paris: edition OVP, 2011.
- (76) Ray E. Hershberger, Randall C. Starling, M.P.H., Howard J. Eisen, Claes-Håkan Bergh, Robert L. Kormos, Robert B, Adrian Van Bakel, Robert D. Gordon, Rina Popat, B.S., Louise Cockey, M.S., and Richard D. Mamelok. Daclizumab to Prevent Rejection after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2705-2713.
- (77) Jacques-Olivier BAY. Place des anticorps monoclonaux dans le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte en 2006. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (1) : 33-41.
- (78) Jiamu Du, Hui Yang, Dapeng Zhang, Jianchuan Wang, Huaizu Guo, Baozhen Peng, Yajun Guo and Jianping Ding. Structural Basis for the Blockage of IL-2 Signaling by Therapeutic Antibody Basiliximab. *The Journal of Immunology* (2009) : 01-06.
- (79) Mentions légales à maxima. SIMULECT ®10 mg et 20 mg poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion (basiliximab). Novartis Europharm Limited. FMA 184-10: (2008).
- (80) Zora Marjanovic, Laura Florea, Franck Verrecchia, Dominique Farge-Bancel. Intensifications thérapeutiques dans les maladies systémiques. *Hématologie* 2007 ; 13 (6) : 445-55.

- (81) Sébastien Ottaviani, Isabelle Cerf-Payraastre, Farid Kemiche, Edouard Pertuiset. Neutropénie induite par l'adalimumab chez une patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 76 (2009) : 479–490.
- (82) Adrian Ciurea. Les anticorps monoclonaux dans le traitement des maladies rhumatismales auto-immunes. *Forum Med Suisse* 2008; 8(10): 182–186.
- (83) E. Bargagli, M. Galeazzi, P. Rottoli. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2004; 24: 708–712.
- (84) Remicade®. Dictionaries Vidal. Paris: edition OVP. 2011.
- (85) Korczowska I, Hrycaj P, Lacki J. l'infliximab décroît-il le remodelage osseux chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev rhum* 2003 ; 70 : 779-784.
- (86) Pierre Desreumaux. Nouveaux traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: B72-B78.
- (87) Stephen B Hanauer, Brian G Feagan, Gary R Lichtenstein, Lloyd F Mayer, S Schreiber, Jean Frederic Colombel, Daniel Rachmilewitz, Douglas C Wolf, Allan Olson, Weihang Bao, Paul Rutgeerts. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
- (88) Zuzana Kubandova, Sylvain Mathieu, Claire Pourtier, Martin Soubrier. Tocilizumab chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante et de maladie de Crohn résistantes aux anti-TNF. *Revue du rhumatisme* 77 (2010): 648–658.
- (89) Ghita Harifi, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Jacques-Eric Gottenberg, Jean Sibilia. De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. *Revue du Rhumatisme* 77 (2010): S32-S40.
- (90) María Denise Takahashi, Edgardo Néstor Chouela, Gladys Leon Dorantes, Ana Maria Roselino, Jesús Santamaria, Miguel Angel Allevato, Tania Cestari, Maria

Eugenia Manzanera, Fernando Miguel Stengel and Daiana Licu. Efalizumab in the Treatment of Scalp, Palmoplantar and Nail Psoriasis: Results of a 24-Week Latin American Study. *Arch Drug Info* 2010; 3: 1–8.

- (91) Sheng Li, Hao Wang, Baozhen Peng, Meilan Zhang, Daipong Zhang, Sheng Hou, Yajun Guo, and Jianping Ding. Efalizumab binding to the LFA-1 α I domain blocks ICAM-1 binding via steric hindrance. *PNAS* (2009); 11: 4349–4354.
- (92) Kenneth B. Gordon, Kim A. Papp, Tiffani K. Hamilton, Patricia A. Walicke, Wolfgang Dummer, Nicole Li, Brian W. Bresnahan, Alan Menter. L'efalizumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. *JAMA* (2004) ; 01: 51-58.
- (93) E. Hachulla, I. Kone-Paut, S. Morell-Dubois, H. Lachmann, K. Kuemmerle-Deshner, P. Quartier, J.-M. Berthelot, C. Jörgensen h, R. Preiss, P. Hawkins. Résultats à un an du canakinumab (ACZ885, anticorps monoclonal humain anti-IL1 β) chez des patients atteints de syndrome périodique associé à une cryopyrinopathie. *La Revue de médecine interne* 30S (2009): S323–S384.
- (94) Richard Furie, William Stohl, Ellen M Ginzler, Michael Becker, Nilamadhab Mishra, Winn Chatham, Joan T Merrill, Arthur Weinstein, W Joseph McCune, John Zhong, Wendy Cai, William Freimuth. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* (2008); 10: 1-15.
- (95) J.-L. Pasquali, O. Bletry, E. Hachulla, X. Mariette, D. Adoue, M. Lambert, L. Pineda, Z.J. Zhong, D. Hough, W. Freimuth. Le belimumab, inhibiteur spécifique de BlyS, réduit l'activité de la maladie, les poussées et l'utilisation de prednisone chez des patients lupiques : résultats d'efficacité groupés des études de phase 3 BLISS-52 et BLISS-76. *La Revue de médecine interne* 31S (2010): S342–S403.

- (96) O. Gout, C. Bensa, R. Assouad. Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne* 31(2010): 575–580.
- (97) Ayman Tourbah. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *Presse Med* 2008; 37: 81–84.
- (98) Lucie Mondoulet. Caractérisation des allergènes et devenir de leur potentiel allergénique lors des traitements thermiques et des processus digestifs. Thèse (2005) ; Institut nationale des sciences appliquées de Toulouse.
- (99) Michils et J. Sternon. L’omalizumab (Xolair®), un anticorps monoclonal anti-IgE pour traiter l’asthme sévère. *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 167-172.
- (100) Philip Tamarcaz, Conrad Hauser. L’omalizumab: un nouvel anti-IgE pour le traitement de l’asthme sévère. *Forum Med Suisse* 2008; 8(10): 191–195.
- (101) Mina Madan, Dean J. Kereiakes, James B. Hermiller, Michele M. Rund, Gail Tudor, Linda Anderson, Mark B. McDonald, Scott D. Berkowitz, Michael H. Sketch, Harry R. Phillips III et James E. Tchong. Efficacy of Abciximab Readministration in Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435–440
- (102) Ching-Hsiang Wu, Yi-Chun Chen, George Hsiao, Chien-Huang Lin, Cheng-Ming Liu and Joen-Rong Sheu. Mechanisms Involved in the Inhibition of Neointimal Hyperplasia by Abciximab in a Rat Model of Balloon Angioplasty. *Thrombosis Research* 101 (2001): 127-138.
- (103) Michael, Lincoff, Jaap Deckers et Peter Klotwijk. Amélioration des résultats chez les patients souffrant d’angor instable subissant une angioplastie coronaire. Nouvelles données provenant des essais EPIC, EPILOG et CAPTURE. 1997 Division de cardiologie, St. Michael’s Hospital, Université de Toronto.
- (104) Prescrire rédaction. L’histoire exemplaire de l’anticorps monoclonal HA-1A (ex-Centoxin®) dans les états septique sévères. *Rev prescrire* 2003; 23: 16.

- (105) Dominic A. Fitzgerald. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paediatric Respiratory Reviews* 10 (2009): 143–147.
- (106) C. Aebi, C. Barazzone, J. Günthardt, J. Hammer, C. Kind, D. Nadal, J.-P. Pfammatter, R.E. Pfister. Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé monoclonal palivizumab (Synagis®). *Paediatrica* 2004 ; 6 (15): 17-19.
- (107) Valentine Marchac. Prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial. *Archives de pédiatrie* (2006): S12-S17.
- (108) B. Guillois. Indications et modalités de prescription du Synagis ®. *Archives de pédiatrie* 14 (2007): S16-S23.
- (120) A. J. Scheen. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux *Rev Med Liège* 2009 ; 5(64): 244-247.
- (121) Audrey Rodat. Mise au point d'un système CE-LIF intégré et application à l'analyse de biomolécules. Thèse de doctorat de l'Université de Toulouse. 26 février 2009.
- (122) D. Leveque. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. *Journal de Pharmacie Clinique* 2002 ; 21(4) : 271-277.
- (123) Tannock If, Lee CM, Tunggal JK, Cowan DSM, Egorin MJ. Limited penetration of anticancer drugs through tumor tissue: a potential cause of resistance of solid tumors to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 878-884.
- (124) Mourad Adib. Les biosimilaire : réglementation, production et méthode de contrôle. Thèse de doctorat de la faculté de médecine et de pharmacie Rabat ; thèse n°02, 2011.

WEBOGRAPHIE

- (109) www.accessexcellence.org/RC/VL/GG/ecb/antibody_molecule.html
- (110) www.has-sante.fr (mars 2008).
- (111) www.ccohta.ca (décembre 2004).
- (112) www.ccohta.ca (mars 2005).
- (113) www.has-sante.fr (13 mai 2004).
- (114) www.ema.europa.eu. (Janvier 2011).
- (115) www.afssaps.fr (Avril 2010).
- (116) www.afssaps.fr (Avril 2007).
- (117) www.ccohta.ca (juin 2004).
- (118) www8.umoncton.ca/umcm-gauthier_didier/siitub/idprepab.html
- (119) www.ema.europa.eu/ich

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

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

. مضادات الأجسام أحادية النسيلة العلاجية أطروحة

..... قدمت ونوقشت علانية يوم:
من طرف

السيد: هريرو ابراهيم

المزداد في 15 يناير 1983 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الكريونات- مضادات الأجسام أحادية النسيلة-العلاج المناعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

أعضاء

السيد: سعد مراني

أستاذ مبرز في علم الفيروسات

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ مؤهل في البيوتكنولوجيا