

ÉDITORIAL

Les anticorps monoclonaux en thérapeutique

A.J. SCHEEN (1), M. MOUTSCHEN (2)

Nous avons le plaisir et la fierté de présenter à nos lecteurs ce numéro spécial consacré aux anticorps (Ac) monoclonaux en thérapeutique. Même si le praticien de terrain peut, de prime abord, penser que cette thématique est loin de ses préoccupations quotidiennes, nous espérons lui démontrer, grâce à ce numéro spécial, la place considérable que les Ac monoclonaux occupent déjà dans l'arsenal thérapeutique et le sensibiliser quelque peu vis-à-vis des énormes progrès qui peuvent encore être attendus dans un avenir proche de cette technologie qui ouvre une nouvelle voie à la biothérapie (1, 2). Les Ac monoclonaux sont des Ac ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné et permettent donc une action particulièrement bien ciblée. Ils sont, par définition, tous identiques et produits par un seul clone de plasmocytes. Les Ac monoclonaux sont, dès à présent, très largement utilisés en biologie et en médecine, à la fois comme outils de diagnostic et dans des buts thérapeutiques.

Le succès des Ac monoclonaux est le résultat d'un long cheminement depuis la découverte historique, en 1975 à Cambridge, de leur technique de fabrication par Georges Köhler et César Milstein (Fig. 1) (3). La technique dite des hybridomes qu'ils ont développée a permis de créer des Ac monoclonaux de souris contre une très grande variété d'antigènes (4). Les deux chercheurs ont été récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984, prix qu'ils ont partagé avec l'immunologiste danois N.K. Jerne, inventeur de la théorie clonale. Cette découverte remarquable a ouvert une ère thérapeutique nouvelle dont on n'est sans doute pas encore en mesure d'apprécier toute l'importance quelque 30 années plus tard (5).

Compte tenu de la complexité de la thématique, nous avons cru bon d'introduire le sujet par quelques articles généraux. Le premier a comme objectif de donner au lecteur les bases élémentaires dans le domaine complexe de l'immunologie de façon à lui permettre d'assimiler

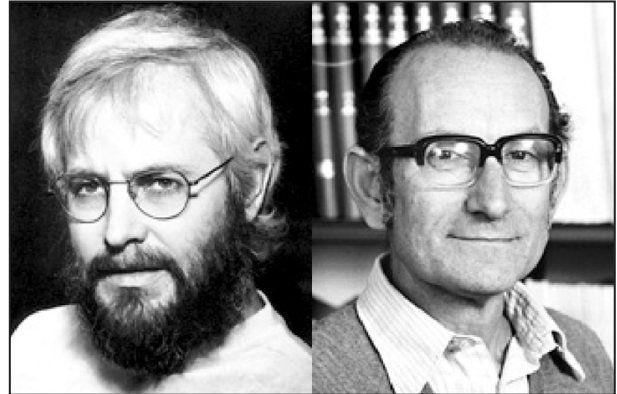


Figure 1. G. Köhler (gauche : 1946-1995) et C. Milstein (droite : 1927-2002), récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984 (en partage avec N.K. Jerne) pour la découverte du principe de fabrication des anticorps monoclonaux.

le concept d'Ac monoclonaux (6). Le deuxième vise à familiariser le lecteur à la nomenclature internationale adoptée pour classer les différents types d'Ac monoclonaux (7). Ceux-ci sont, en effet, d'origine différente (Ac murins, chimériques, humanisés et humains) et disponibles en nombre rapidement croissant pour la pratique clinique (Tableau I). Nous détaillerons aussi quelques avancées dans l'utilisation des Ac monoclonaux en thérapeutique, avec notamment le concept d'Ac «armés», capables de se comporter comme «têtes chercheuses» et de téléguidé un médicament cytotoxique de façon spécifique sur sa cible (8). La vectorisation de molécules thérapeutiques vers la cellule ou le tissu malade constitue, en effet, un défi majeur en médecine. Il n'est pas étonnant que ce soit surtout dans le domaine de la cancérologie que cette approche soit le plus utile et connaisse le plus grand essor (9). Un article général sera également consacré aux grands moyens de production en fonction du type d'Ac monoclonaux considéré (4). Enfin, un dernier article général fera le point quant à l'uti-

TABLEAU I. HISTORIQUE : QUELQUES ÉTAPES-CLÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ANTICORPS MONOCLONAUX. AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.

1975 : publication de la technique originale d'obtention des Ac monoclonaux d'origine murine
1984 : production d'Ac monoclonaux chimériques souris/homme
1986 : commercialisation du premier Ac monoclonaux (muromomab)
1989 : production d'Ac monoclonaux humanisés
1994 : production d'Ac monoclonaux humains
1999 : AMM européen pour l'infliximab (Remicade®)
2000 : AMM européen pour le trastuzumab (Herceptin®)
2005 : AMM européen pour le bécavizumab (Avastin®)

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur d'Immunologie, Université de Liège, Chef de Service, Service de Médecine interne générale - Infectiologie, CHU de Liège.

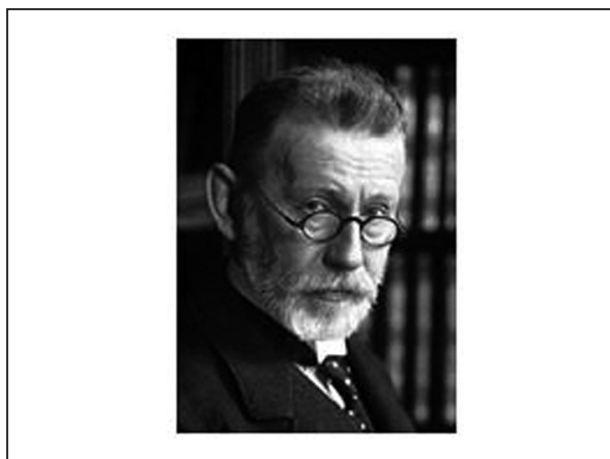


Figure 2. Paul Ehrlich (1854-1915), inventeur du concept de «magic bullet», Prix Nobel de Médecine en 1908.

lisation des Ac monoclonaux à visée diagnostique, notamment *in vitro* en biologie clinique où ils occupent une place de plus en plus importante (10). Notons qu'ils peuvent également être utilisés *in vivo* et contribuer alors aux progrès d'une imagerie médicale de plus en plus performante. Toute thérapeutique repose sur un diagnostic aussi précis que possible, combinant une excellente sensibilité et une excellente spécificité. Les Ac monoclonaux occupent une place privilégiée dès à présent, et sans doute appelée à croître à l'avenir, dans l'obtention de ces objectifs.

Après ces quelques articles généraux, le numéro comprend toute une série d'articles plus spécifiques. Les principales disciplines médicales dans lesquelles les Ac monoclonaux jouent un rôle en thérapeutique seront abordées, chacune par un spécialiste du domaine. Le clinicien pourra ainsi apprécier que pratiquement tous les domaines de la médecine sont, peu ou prou, touchés par cette révolution thérapeutique. L'explosion a été facilitée par le développement d'Ac humanisés ou totalement humains, plus actifs et mieux tolérés que les Ac monoclonaux murins ou chimériques souris-homme utilisés initialement (Tableau II) (5). Ces Ac monoclonaux font maintenant partie des armes disponibles dans l'arsenal de l'immunothérapie, qu'il s'agisse de lutter contre les maladies infectieuses et le cancer, d'induire la tolérance vis-à-vis des greffes ou de guérir les maladies auto-immunes. Le potentiel des Ac dans le traitement des maladies cancéreuses et infectieuses est connu depuis plus d'un siècle. L'efficacité d'administration de sérum provenant d'animaux immunisés chez des patients atteints de diphtérie ou de tétanos, démontrée par Emil Adolf von Behring, a été attribuée aux Ac que ce sérum contenait. Cette découverte a été récompensée par le premier prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1901.

TABLEAU II. LISTE DES ANTICORPS MONOCLONAUX DÉJÀ COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE EN 2009 ET PRÉSENTÉS DANS CE NUMÉRO SPÉCIAL.

DCI	Spécialité	Type d'Ac	Antigène	Indications principales
Abciximab	Reopro®	chimérique	Intégrine GPIIb/IIIa	Angioplastie coronaire Syndrome coronarien
Adalimumab	Humira®	humain	TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde
Alemtuzumab	Campath®	humanisé	CD 52	Lymphome non hodgkinien
Basiliximab	Simulect®	chimérique	CD 25 (IL-2 R)	Rejet de greffe rénale
Bévacizumab	Avastin®	humanisé	VEGF	Cancer colorectal, poumon, sein Dégénérescence maculaire
Cétuximab	Erbix®	chimérique	EGFR	Cancer colorectal
Daclizumab	Zenapax®	humanisé	CD 25 (IL-2 R)	Rejet de greffe rénale
Eculizumab	Soliris®	humanisé	Protéine C 5	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
Efalizumab (a)	Raptiva®	humanisé	CD 11a	Psoriasis
Gemtuzumab (b)	Mylotarg®	humanisé	CD 33	Leucémie myéloïde
Ibritumomab (c)	Zevalin®	murin	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Infliximab	Remicade®	chimérique	TNF- α	Polyarthrite, Crohn
Muromonab	Orthoclone® OKT3	murin	CD 3	Rejet de greffes
Natalizumab	Tysabri®	humanisé	Intégrine $\alpha 4\beta 1$	Sclérose en plaques
Omalizumab	Xolair®	humanisé	IgE (Fc)	Asthme allergique
Palivizumab	Synagis®	humanisé	Protéine F du VSR	Bronchiolite
Panitumumab	Vectibix®	humain	EGFR	Cancer colorectal
Ranibizumab	Lucentis®	humanisé	VEGF	Dégénérescence maculaire
Rituximab	MabThera®	chimérique	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Tositumomab (d)	Bexxar®	murin	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Trastuzumab	Herceptin®	humanisé	p185 (Her2/Neu)	Cancer du sein

(a) retiré récemment du marché pour effets indésirables
 (b) ozogamicin, conjugué à la calicheamicin, non commercialisé mais utilisé en usage compassionnel
 (c) couplé à l'yttrium-90 tiuxetan; (d) couplé à l'iode 131

DCI : dénomination commune internationale. VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor. EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor. VSR : Virus Syncytial Respiratoire

Paul Ehrlich, scientifique allemand couronné par le prix Nobel de Médecine en 1908 pour ses travaux en immunologie et bactériologie (Fig. 2), avait décrit les Ac comme des «magic bullets» capables de reconnaître les cellules cancéreuses et les bactéries de façon ciblée et de les distinguer des tissus normaux (11).

Les trois grands domaines dans lesquels les progrès ont été les plus spectaculaires sont, comme on pouvait s'y attendre, ceux de l'héματο-oncologie, des transplantations d'organes ou de cellules et des maladies auto-immunes au sens large, notamment celles avec une composante inflammatoire en ce compris la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la sclérose en plaques. Cependant, ainsi que le lecteur pourra le lire tout au long de ce numéro thématique, les domaines d'application sont extrêmement variés et touchent pratiquement toutes les disciplines médicales, y compris la dermatologie et l'ophtalmologie (Fig. 3).

Dans le domaine de la cancérologie, les applications de routine faisant appel aux Ac monoclonaux comprennent, actuellement, trois grandes catégories d'Ac : 1) les Ac dirigés contre les lymphocytes (B et/ou T), que ce soit l'antigène CD20 (rituximab, tositumomab, ibritumomab), l'antigène CD52 (alemtuzumab) ou l'antigène CD33 (gentuzumab); 2) les Ac dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase (famille HER, EGF récepteur) comme le trastuzumab, le cétuximab, et le panitumumab; et 3) les Ac dirigés contre l'angiogenèse (VEGF) comme le bévacicumab (9). Le recours à une combinaison de deux Ac monoclonaux différents ciblant deux mécanismes d'action complémentaire de façon à obtenir un effet additif, voire synergique, est actuellement en cours d'évaluation dans certaines pathologies néoplasiques.

Plus de 15 Ac monoclonaux sont déjà commercialisés en Belgique. Ils ciblent chacun un antigène spécifique et sont utilisés dans des indications officiellement reconnues (Tableau II). Le domaine est cependant en pleine évolution et nombre des Ac monoclonaux déjà disponibles sur le marché pour des indications particulières se révèlent également efficaces dans d'autres pathologies. L'exemple sans doute le mieux connu est celui de l'infliximab (Remicade®) qui s'est révélé remarquablement actif dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans la maladie de Crohn, deux pathologies pour lesquelles cet Ac monoclonal est maintenant remboursé sous certaines conditions. Une stratégie similaire se dessine dans le cancer avec, par exemple, le bévacicumab (Avastin®) initialement développé dans le traitement du cancer colorectal puis dans

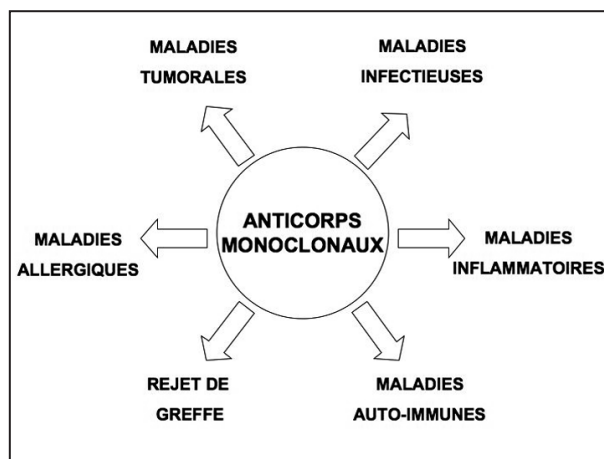


Figure 3. Illustration des différentes pathologies dans lesquelles les anticorps monoclonaux se sont révélés efficaces en thérapeutique.

le cancer du poumon à petites cellules, et maintenant, également validé dans le cancer du sein. A côté de ces Ac monoclonaux déjà commercialisés, plusieurs autres sont déjà à un stade avancé de développement clinique, dans divers domaines, et feront également l'objet de brèves descriptions spécifiques dans certains articles de ce numéro. Il faut cependant noter que près de 400 Ac monoclonaux sont actuellement en cours d'évaluation, ce qui représente un potentiel thérapeutique impressionnant, où se mêlent sans doute immenses promesses, nombreuses interrogations et cuisants échecs.

Les Ac monoclonaux sont devenus les médicaments qui ont le plus fort taux de développement pour de nouvelles applications thérapeutiques (7). Cette évolution s'explique, d'une part, par la relative stagnation des approches pharmacologiques classiques; d'autre part, par les avancées technologiques qui permettent la conception de nouveaux Ac monoclonaux, sous forme d'immunoglobulines entières ou de fragments de différentes tailles, couplés ou non avec des toxines, des cytokines ou des radio-éléments (8). Ces Ac monoclonaux portent beaucoup d'espérance dans le traitement de nombreuses pathologies lourdes, pour lesquelles les thérapeutiques conventionnelles ont montré leurs limites, grâce à leur approche originale de «thérapeutiques ciblées». L'efficacité potentiellement accrue de l'utilisation de mélanges de plusieurs Ac rendus ainsi plus «intelligents», notamment dans la lutte anti-cancers et dans les traitements anti-toxines, laisse présager qu'une nouvelle étape importante de l'histoire agitée des Ac thérapeutiques est en passe d'être franchie (5).

Toutefois, les Ac monoclonaux ne sont pas dénués d'effets indésirables qu'il convient de bien connaître et de mettre en balance avec les avantages thérapeutiques prodigués (9). Les Ac murins

ont été responsables d'une xéno-immunisation qui a considérablement freiné leur utilisation en clinique. En effet, des réactions allergiques sévères de type HAMA («Human Anti Mouse Antibodies») ont été rapportées (7). Heureusement, elles ont pu être évitées avec le développement des Ac humanisés, puis humains. Ces derniers ne sont cependant pas dépourvus de manifestations indésirables à court terme (9, 12). De plus, en l'absence d'études de tolérance à long terme, la prudence et le suivi sont indispensables pour mieux évaluer les éventuels risques liés à leur utilisation, surtout si celle-ci vient à prendre de l'ampleur comme attendu. L'exemple du retrait récent de l'évaluzimab (Raptiva®), indiqué dans le traitement du psoriasis, suite à la survenue de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, souligne la prudence indispensable vis-à-vis de ces nouvelles thérapeutiques (13). Bref, si les Ac monoclonaux peuvent être apparentés à des «balles magiques», pour reprendre l'expression chère à Paul Ehrlich (11), ils ne sont cependant pas miraculeux, et indemnes de toutes manifestations indésirables (14).

Hélas, le coût de ces Ac monoclonaux est certainement un facteur limitant leur utilisation. Aux coûts déjà énormes liés à leur identification, optimisation et production (du fait de modifications post-translotionnelles, les Ac de type IgG ne peuvent être produits que dans des cellules de mammifères) s'ajoutent les frais inhérents aux brevets qui visent à protéger non seulement les Ac eux-mêmes, mais aussi les technologies de leur production (4). Le surcoût thérapeutique lié à l'utilisation de ces Ac est d'autant plus élevé que de nombreuses applications sont des traitements de longue durée. Ainsi, si l'extension rapide des indications en médecine améliore les moyens thérapeutiques à disposition du patient, elle entraîne également une nette élévation des coûts de la santé. Après que les Ac monoclonaux aient été introduits comme modèles de traitement ciblé, il s'agit dorénavant de caractériser la meilleure population cible susceptible de bénéficier le plus de cette approche innovante. Il est, en effet, important que le clinicien évalue les indications et les avantages documentés *versus* les manifestations indésirables, de manière critique pour chaque cas, compte tenu du surcoût lié à cette nouvelle approche thérapeutique. Ceci mérite cependant une évaluation globale, certes complexe, où le surcoût du médicament innovant doit être mis en balance avec les économies faites par la limitation des autres dépenses, directes et indirectes. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit de patients jeunes toujours actifs sur le marché du travail qui, grâce à la bio-

thérapie ciblée, gagnent tellement en qualité de vie qu'ils peuvent reprendre rapidement ou continuer à vaquer à leurs occupations professionnelles.

Nous espérons que ce numéro thématique aidera le médecin praticien, généraliste ou spécialiste, jeune ou moins jeune, à se familiariser avec cette nouvelle approche thérapeutique, certes pleine d'espoirs, mais aussi soulevant de nombreuses interrogations. Nous remercions aussi tous les collègues qui ont collaboré avec enthousiasme à ce numéro et très largement contribué à son succès. Bonne lecture !

BIBLIOGRAPHIE

1. Teillaud JL.— Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Med*, 2009, **38**, 825-831.
2. Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, et al.— Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. *Thérapie*, 2009, **64**, 1-7.
3. Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, **256**, 495-497.
4. Mistretta VI, Cavalier E, Colette J, Chapelle JP.— Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 248-252.
5. Nissim A, Chernajovsky Y.— Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, **181**, 3-18.
6. Moutschen M, Scheen AJ.— Bases immunologiques à la compréhension du concept d'anticorps monoclonal. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 237-243.
7. Scheen AJ.— Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 244-247.
8. Scheen AJ.— Nouvelles avancées dans l'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 253-256.
9. Gennigens Ch, Collignon J, Jerusalem G, et al.— Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hématologie. Généralités. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 264-267.
10. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, et al.— Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses biomédicales. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 257-263.
11. Ehrlich P.— The collected papers of Paul Ehrlich. Vol II (Himmelweite IF, Marquardt M, Dale H, Eds), London : Pergamon Press, 1957, 550-557.
12. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Réactions cutanées indésirables des traitements par anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 339-346.
13. Jedidi Z, Jedidi H, Moonen G, Belachew S.— Les anticorps monoclonaux en neurologie : un vade mecum. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 305-309.
14. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D.— Therapeutic antibodies : successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol*, 2009, **157**, 220-233.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, 4000 Liège, Belgique.