



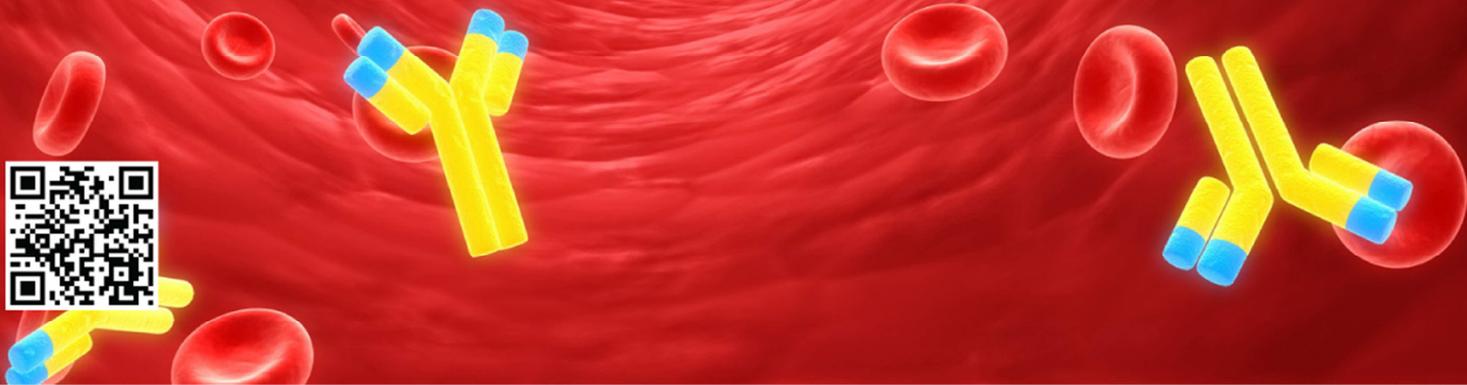
Dossier de Presse

4 octobre 2011



*"De meilleurs anticorps,
mieux développés
et mieux utilisés"*

www.mabimprove.univ-tours.fr
suivez nous sur twitter @MabImprove



SOMMAIRE

PROGRAMME : LANCEMENT DU LABEX MABIMPROVE.....	3
LABORATOIRE D'EXCELLENCE MABIMPROVE	4
PROJET RECHERCHE	5
PROJET FORMATION	7
UNE INNOVATION MAJEURE, LES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	11
A L'ORIGINE, LE TRAITEMENT PAR SERUM OU « SEROTHERAPIE »	11
LES ANTICORPS MONOCLONAUX : UNE REVOLUTION.....	13
DES PANTAGRUELINES HUMEURS A L'IMMUNITE HUMORALE.....	19
CONTACTS	26



PROGRAMME : LANCEMENT DU LABEX MABIMPROVE

16 : 00 Accueil de participants

16 : 30 Prise de parole des collectivités territoriales et de l'Etat

- *François Bonneau (Président du Conseil Régional du Centre)*
- *Michel Camux (Préfet de la Région Centre)*

16 : 40 Introduction de la séance -*Youssef Touré, Président du PRES Centre Val de Loire Université.*

16 : 45 Historique et présentation du LabEx MAbImprove - *Hervé Watier (coordinateur du LabEx), André Pèlerin (coordinateur adjoint du LabEx) et Gilles Thibault (responsable formation).*

17 : 00 Enjeux scientifiques du LabEx MAbImprove - *Josée Golay (Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy), Présidente du conseil scientifique.*

17 : 10 Enjeux industriels du LabEx MAbImprove - *Isabelle Thizon-de-Gaulle, Présidente de la Commission Recherche et Innovation d'ARIIS.*

17 : 20 Enjeux du LabEx MAbImprove pour la France - *Jacques Grassi, Directeur de ITMO, Technologie pour la santé, AVIESAN.*

17 : 30 Enjeux du LabEx MAbImprove pour les sites de Tours et Montpellier

- *Loïc Vaillant, Président de l'université François-Rabelais de Tours,*
- *Philippe Augé, Président de l'université Montpellier 1*

Inauguration & Cocktail de lancement



LABORATOIRE D'EXCELLENCE MAbImprove

« De meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés »

L'intérêt médical majeur suscité ces dernières années par l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement de nombreuses maladies incite à prendre conscience des défis scientifiques, médicaux et économiques que la France se doit de relever pour que son industrie pharmaceutique devienne compétitive en la matière sur le plan international. L'ambition du laboratoire d'excellence **MAbImprove** se résume en quelques mots « des anticorps meilleurs, mieux développés et mieux utilisés ».

Porté par le PRES (Pôle régional d'enseignement supérieur) Centre Val de Loire Université, le projet **MAbImprove** a été labellisé laboratoire d'excellence « Labex » le vendredi 25 mars 2011, dans le cadre du programme « Investissements d'avenir » lancé par l'Etat et financé pour 10 ans à hauteur de 8 millions d'euros.

Fondé sur un partenariat entre les Universités de Tours et de Montpellier, ainsi que l'INSERM, le CNRS, l'INRA et le Centre anti-cancéreux de Val d'Aurelle, le labex **MAbImprove** fédère 12 équipes de recherche et plus de 180 chercheurs à Tours et à Montpellier. Il s'appuie sur la complémentarité des deux sites ainsi que sur de nombreux laboratoires pharmaceutiques et sociétés de biotechnologies directement intéressés par les retombées du projet.

Le laboratoire d'excellence **MAbImprove** est coordonné par le Pr Hervé Watier (UMR GICC 6239, Tours) et le Dr André Pèlerin (U 896, IRCM, Montpellier) et intègre deux volets :

- Projet « Recherche »
- Projet « Formation »



Projet Recherche

Déjà largement présents dans l'arsenal thérapeutique, les anticorps monoclonaux recèlent encore d'énormes potentialités pour les décennies futures : c'est un champ de recherche que la France se doit absolument d'investir plus largement pour que son industrie pharmaceutique reste compétitive. A cela s'ajoute un constat économique alarmant puisque les anticorps monoclonaux représentent uniquement un poste de coût pour le système de santé national, la France figurant parmi les premiers consommateurs mondiaux sans bénéficier de retombées socio-économiques.

Dans un contexte international extrêmement compétitif, parvenir à hisser la France au plus haut nécessite une forte mobilisation de la communauté académique sur des questions scientifique non encore résolues, en particulier sur le fait de mieux comprendre la pharmacologie des anticorps monoclonaux chez l'homme ; la finalité étant de mieux les utiliser, de mieux les concevoir et les développer, et d'en développer de meilleurs.

Pour y répondre, les partenaires de **MABImprove** se sont organisés en 5 groupes de travail ou workpackage (WP). Chaque groupe sera piloté par un binôme entre Tours et Montpellier :

WP1- Pharmacologie des Acm chez l'homme	WP 5 : ITT (Innovations Technologiques Transversales) : Imagerie et Nouvelles pistes d'ingénierie	Responsables : Pierre Martineau et Martine Cérutti
Responsables : Diego Tosi et Gilles Paintaud		
WP2 - Pharmacocinétique et biodistribution des anticorps		
Responsables : - Hervé Watier et Guillaume Cartron		
WP3 - Pharmacodynamie des Ac		
Responsables : Thierry Chardés et Gilles Thibault		
WP4 – Nouvelles pistes de ciblage		
Responsables : Marie-Christine Maurel et Florence Velge		

Acm= Anticorps monoclonaux

L'ambition du **LabEx MabImprove** se matérialise par un projet de recherche structuré en 4 priorités :

1) **Une recherche ancrée sur la réalité clinique**, puisque seul l'homme représente un « modèle » pertinent pour ces anticorps monoclonaux humanisés voire entièrement

humains. Cet objectif, qui se fonde sur le modèle d'investigation scientifique adopté depuis plusieurs années par le consortium, constitue l'originalité principale du projet et s'appuie sur les constats suivants :

- Les études de pharmacogénétique, de pharmacogénomique, et de modélisation des relations concentrations-effets (pharmacocinétique-pharmacodynamie, PK-PD) chez des patients traités ont été les seules qui ont permis d'appréhender le devenir et les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux.
- La transposition *in vitro* des relations génotype / phénotype observées en clinique permet de déboucher sur des tests de criblage cliniquement pertinents, qui ont permis à l'industrie pharmaceutique de sélectionner des anticorps monoclonaux plus actifs *in vitro*, dont on attend maintenant une efficacité clinique accrue.

2) Une recherche mécanistique sur des mécanismes communs à l'ensemble de la classe des anticorps monoclonaux : visant à identifier les « règles du jeu » de l'action des anticorps monoclonaux, seuls ou en combinaison. A l'heure actuelle, identifier de nouvelles cibles antigéniques et développer des anticorps monoclonaux thérapeutiques relève d'une stratégie risquée (ceci se matérialise notamment par la frilosité de l'industrie pour les cibles innovantes), dans la mesure où l'on ignore ce qui fait la qualité et le succès d'une cible.

C'est dans ce contexte que les deux pôles du projet présentent leur plus grande complémentarité : **Montpellier a particulièrement développé une expertise sur le versant cible antigénique et domaines variables des anticorps monoclonaux, et Tours sur le versant Fc des anticorps monoclonaux.**

3) Une recherche en lien direct avec la vie économique : les partenaires du projet ont d'ores et déjà développé de nombreux partenariats avec les entreprises biotechnologiques françaises et étrangères : l'ambition est d'amplifier ce mouvement, principalement en direction des entreprises nationales, extrêmement demandeuses, tant sur le plan de la recherche et de l'innovation, que sur le plan de la formation.

4) Une recherche intégrant les enjeux sociétaux : biomédicaments innovants, les anticorps monoclonaux sont des protéines recombinantes dont tous les effets chez l'homme ne sont pas encore nécessairement connus (*cf* l'accident dramatique en mars 2006 avec le TGN1412 chez des volontaires sains). Le sujet peut donc être source de débats houleux,

d'autant que la société actuelle est largement ignorante de l'innovation apportée depuis plus de dix ans par les anticorps monoclonaux. Derrière cette problématique se cache donc un enjeu de vulgarisation des recherches effectuées dans ce domaine.

Projet Formation

Le projet de pédagogie adossé au LabEx se décline en formations de niveau Master et Doctorat, et en création d'une filière de formation allant du niveau IV au niveau I

Formations de niveau Master et Doctorat :

Le LabEx s'engagera initialement dans 3 formations de niveau master appartenant déjà à l'offre de formation des deux pôles universitaires : l'Université François-Rabelais de Tours et les Universités de Montpellier 1 et 2.

- 1) **L'université de Tours a créé pour la rentrée 2011 un troisième parcours de M2 portant sur les anticorps thérapeutiques** en plus des parcours « Infectiologie Cellulaire et Moléculaire - ICM », « Immunologie Infectieuse et Vaccinologie - IIV » au sein de la Spécialité ICMV (M1 et M2). Celle-ci deviendra donc ICMVAT (Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie et Anticorps Thérapeutiques) dans le cadre du futur contrat quadriennal (2012-2015). A l'issue de la première année d'enseignement (M1) commune, les étudiants pourront donc choisir entre trois parcours thématiques, dont « Immuno-pharmacologie et Anticorps Thérapeutiques » (IAT).
- 2) Dans l'actuel Master Biologie, Santé, Alimentation existe également la spécialité à finalité professionnelle « **Biotechnologie et droit** », dont la particularité est de s'adresser dès le M1 à deux populations d'étudiants : des juristes et des scientifiques. Ceux-ci acquièrent des connaissances complémentaires leur permettant par exemple de préparer des demandes de brevet ou de gérer l'aspect réglementaire de l'activité biotechnologique. Ils trouvent leur place à l'interface entre les cabinets conseil, les entreprises de biotechnologies, les établissements académiques etc.



3) **L'Université de Montpellier propose le master Management de projet et Innovation en Biotechnologie (BIOTIN).** Ce master se déroule sur deux années M1 et M2, et fédère, pour en simplifier l'accès et optimiser l'efficacité pédagogique, l'ensemble des formations dispensées en région Languedoc-Roussillon dans le domaine des biotechnologies concernant la santé, et l'ensemble des établissements d'enseignement supérieur (universités et écoles d'ingénieurs) concernés par ce secteur. Parmi les UE proposées dans le master BIOTIN, celles intitulées « Immunotechnologies », « Ingénierie des biomolécules » et « Bioinformatique et biostatistiques appliquées à la biologie » proposées en M1, de même que l'UE « Bioinformatique des anticorps – Immunoinformatique » proposée en M2, sont en parfaite adéquation avec la thématique du LabEx.

La perspective à moyen terme consiste à faire émerger une demande de création d'une Spécialité « Anticorps thérapeutiques. Afin d'obtenir un flux d'étudiants suffisant (pharmaciens, médecins, et scientifiques), **la spécialité « Anticorps thérapeutiques » serait nationale avec une cohabilitation des Universités de Tours et Montpellier auxquelles pourraient s'associer d'autres Universités**

Cette spécialisation encore inexistante au niveau national semble indispensable considérant l'importance croissante des Anticorps monoclonaux dans de nombreux domaines thérapeutiques. Dispensée sous forme d'une deuxième année M2, elle serait dédiée à un enseignement théorique et pratique. **Un effort important serait déployé pour la mise en contact des étudiants avec le tissu hospitalier et industriel des deux régions, afin de favoriser les échanges directs avec les acteurs de chaque domaine, et pour permettre un choix de stages pertinent.**

Les objectifs de cette formation concerneraient aussi bien les aspects recherche et développement que l'ingénierie et la pharmacologie des anticorps, voire les aspects juridiques.

Création d'une filière de formation allant du niveau IV au niveau I :

A côté des formations de niveau master puis doctorat est prévue la création d'une filière complète de formation de type professionnelle. En effet, il existe depuis 1998 une convention cadre de partenariat entre **l'Université François-Rabelais et le Groupe IMT** (Institut de formations professionnelles pour les métiers de production des industries pharmaceutiques et cosmétiques, <http://www.groupe-imt.com/>).

Cette convention cadre a, entre autres, permis de créer **une véritable filière de formation allant du niveau technicien (niveau IV) au niveau Master (niveau I) pour les métiers de production des industries pharmaceutiques et cosmétiques**. Des échanges d'enseignants et des mises à disposition du plateau technique de l'IMT, unique en France, permettent de former et/ou de mettre à disposition des équipements semi-industriels ou industriels pour des recherches et développements en « galénique chimique » au profit de doctorants.

De même pour les formations en Biotechnologies, le LabEx participera à la création de formations de niveau IV au niveau I, en s'appuyant sur les compétences de l'IMT, pour construire une filière de formation à l'identique de ce qui existe pour les métiers de production « galénique chimique » de l'industrie pharmaceutique. Ainsi des formations de technicien, technicien supérieur, technicien spécialisé, de licences professionnelles et de masters pour les métiers de pharmaco-biotechnie industrielle, d'ingénierie et qualité, sont à élaborer avec l'apport de l'IMT.

Ce projet de formation a conduit le PRES (Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur) Centre-Val-de-Loire Université à proposer, dans le cadre des Investissements d'Avenir, et dans l'appel à projet « investir dans la formation par l'alternance » la création du **1^{er} Institut français des Biomédicaments et Cosmétiques (IBC)**.

Afin de faciliter une levée de fonds privés, le PRES est en cours de création d'**une fondation partenariale** sur les bio-médicaments et cosmétiques pour les métiers d'avenir. Les partenaires privés qui contribueront au financement de l'IBC et du Labex MabImprove associeront leur image à un projet emblématique tout en créant avec le PRES une relation bilatérale où ils seront écoutés tant en termes de formation que de recherche.

L'Institut des Biomédicaments et Cosmétiques comprendra sur un site unique :

- Un **volet formation** avec l'ouverture de formations en alternance. Ces dernières bénéficieront d'un bâtiment doté d'une plateforme technique permettant la mise en situation professionnelle ;
- Un **volet hébergement** avec la construction de logements à loyers réduits à destination des jeunes apprentis. La dimension nationale des recrutements de l'IBC fait du volet hébergement un impératif.



Les objectifs stratégiques sous-jacents sont les suivants :

- **Répondre aux besoins en compétences des filières pharmaceutique et cosmétique françaises.** L'IBC se donne pour objectif d'anticiper les difficultés de recrutement et d'accompagner le tournant des industries vers la bio-production. L'IBC permettra aussi de répondre au défi démographique avec un départ en retraite massif des effectifs des filières concernées.
- **Faciliter l'insertion professionnelle des jeunes.** L'IBC facilitera l'emploi des jeunes, avec l'objectif de plus de 95% des jeunes issus de l'alternance en emploi 6 mois après leur sortie.
- **Créer un CFA PRES Santé & Beauté** pour structurer l'offre de formation régionale sur la filière.
- **Accélérer le développement économique de la région Centre.** L'augmentation du nombre d'étudiants formés à la production pourrait être une incitation à la localisation de sites supplémentaires de production sur le territoire.
- **Participer à un projet urbain et garantir la mixité sociale.**

UNE INNOVATION MAJEURE, LES ANTICORPS

MONOCLONAUX

Depuis la fin des années 1990, les anticorps monoclonaux ont fait une percée majeure dans l'arsenal thérapeutique, permettant la prise en charge des maladies qui résistaient jusque-là aux traitements classiques (molécules de synthèse chimiques), telles que le lymphome malin, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ... Du fait de leurs propriétés pharmacologiques particulières (grande spécificité pour la cible, demi-vie longue, mécanismes d'action originaux), ces biomédicaments sont porteurs de maints espoirs pour le XXIème siècle, mais sont aussi l'aboutissement d'un long cheminement scientifique et médical, permettant maintenant d'accéder à des molécules parfaitement définies et très largement humanisées. Paradoxalement, c'est sans doute là d'ailleurs que peut résider leur point faible, car les modèles pré-cliniques chargés de les évaluer (rongeurs, macaques,...) manquent de pertinence et le développement clinique des anticorps monoclonaux n'en est que plus empirique (tâtonnements sur les doses, effets indésirables non prédits et parfois graves, etc).

A l'origine, le traitement par sérum ou « sérothérapie »

Dès 1890, von Behring et Kitasato démontrent qu'on peut protéger des animaux de la diphtérie par un transfert de sérum provenant d'animaux ayant été « vaccinés » par une dose non mortelle de toxine diphtérique. La tradition rapporte qu'un premier enfant fut guéri de la diphtérie par injection de sérum d'un animal immunisé à Noël 1891 : le concept de Serum-Thérapie ou sérothérapie faisait son entrée en clinique. Cette sérothérapie s'étendit ensuite au traitement des envenimations et comme antidote pour toutes sortes d'intoxications ; on vit aussi apparaître d'innombrables sérums destinés à combattre les microbes (virus et bactéries). En l'absence d'alternative thérapeutique (les antibiotiques n'arriveront que dans les années 1940), les sérums sont demeurés les seuls espoirs de guérison de la méningite, de la pneumonie, etc... pendant plusieurs décennies. Appliquée à la prévention du tétanos, la sérothérapie permit aussi de sauver des milliers de vie pendant la première guerre mondiale ; elle continue à être utilisée de nos jours, malgré l'apparition

de la vaccination anti-tétanique, dans le cas de blessés non ou mal vaccinés. Du fait justement que des sujets humains sont maintenant vaccinés et que les techniques de collecte de sang se sont développées, c'est à partir des plasmas humains que sont préparés les « immunoglobulines » anti-tétaniques, mieux tolérées et plus efficaces que les immunoglobulines animales, car persistant plus longtemps dans l'organisme.

Malgré l'efficacité constatée, les médecins furent longtemps dans l'ignorance de la nature du principe thérapeutique actif qui se trouvait dans le sérum des animaux et qu'on dénommait « anticorps » sans savoir à quoi ces derniers ressemblaient... La structure des anticorps, autrement appelés immunoglobulines, ne commença à être connue que dans les années 1950 (*Figure 1*) ; ce sont des glycoprotéines à la fois bivalentes (deux sites de liaison à leur antigène-cible) et bifonctionnelles car exerçant leurs activités à la fois par reconnaissance de l'antigène et sollicitation ou recrutement des défenses immunitaires (*Figure 1*). Autrement dit, un anticorps est autant capable de neutraliser une cible (toxines, venins, etc) que de se faire aider du système immunitaire pour la détruire (virus, bactéries,...). Un pas supplémentaire fut également franchi par la sérothérapie lorsque l'on chercha à détruire des cibles appartenant à notre propre organisme, plutôt que des toxines ou des agents pathogènes extérieurs. Il s'agissait notamment de cibler des cellules responsables d'affections, grâce à des anticorps obtenus par immunisation d'animaux comme dans le cas du sérum de lapin anti-lymphocytes humains, qu'on utilise encore pour détruire les lymphocytes responsables des rejets de greffe et prévenir ces derniers. Malgré tout, les anticorps extraits d'organismes (sérum animaux, plasmas de donneurs) présentent l'inconvénient d'être difficiles à caractériser et de présenter une assez grande variation d'un lot à l'autre. Ceci s'explique par la façon dont les anticorps sont synthétisés, ce qui commença à être compris au cours des années 1950-1975. Au cours de cette période, émergea l'idée que chaque cellule productrice d'anticorps (lymphocytes B et plasmocytes) est programmée pour ne produire qu'une seule immunoglobuline (un seul anticorps), et qu'un sérum spécifique d'un antigène résulte de la réponse de nombreux lymphocytes B. Ainsi, les préparations d'anticorps à partir de sérum ou de plasma sont constituées d'une multitude d'espèces moléculaires, qu'il est impossible de caractériser individuellement.

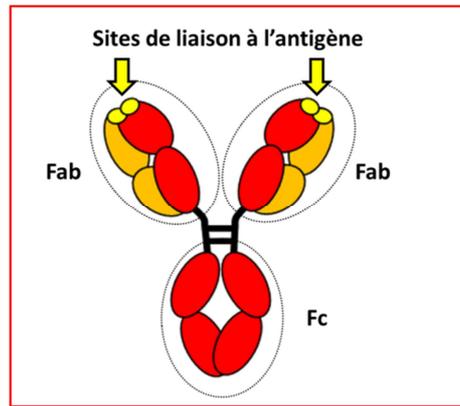


Figure 1 : Structure schématique d'un anticorps

Un anticorps comporte quatre chaînes protéiques identiques deux à deux : deux chaînes de plus grande taille, dites lourdes (en rouge) et deux chaînes plus petites, dites légères (en orange). Ces chaînes sont constituées en domaines, figurés par des ovales rouges ou oranges. Sont schématisées en jaune les régions qui déterminent la complémentarité avec l'antigène. Il en existe à l'extrémité des chaînes lourdes et à l'extrémité des chaînes légères. L'association des régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde et de la chaîne légère forme le site de liaison à l'antigène-cible. Il y a donc deux sites de liaison par immunoglobuline ; on dit que ces dernières sont bivalentes. La région charnière (en noir) est d'une grande souplesse ; elle relie les deux bras Fab qui portent à leur extrémité le site de liaison à l'antigène cible au bras Fc qui peut être reconnu par le système immunitaire, permettant aux anticorps liés à leur cible de « recruter » les défenses immunitaires de l'organisme pour amener la destruction des cibles. Fonctions Fab (liaison à l'antigène) et fonctions Fc (recrutement des défenses immunitaires) expliquent la bifonctionnalité des anticorps.

Les anticorps monoclonaux : une révolution

La rupture survint en 1975 avec la découverte de la technique des hybridomes par George Köhler et Cesar Milstein. Cette méthode, qui leur valut le prix Nobel en 1984, consiste à fusionner in vitro des lymphocytes B de souris avec des cellules cancéreuses immortelles, puis à séparer les clones cellulaires qui en résultent, chacun d'eux produisant indéfiniment une seule espèce d'anticorps dénommé anticorps monoclonal, spécifique de l'antigène qui a servi à immuniser la souris. Grâce à cette technique, on peut sélectionner à volonté le clone cellulaire (l'hybridome) produisant un anticorps monoclonal ayant les propriétés désirées... Malgré leur formidable potentiel, ces anticorps monoclonaux de souris se révélèrent décevants en clinique, à l'exception du muromonab (Orthoclone OKT3®) dans la prévention du rejet de greffe. Par rapport aux anticorps issus de sérums ou de plasmas, il existait certes un gain pharmaceutique notable sur le plan pharmaceutique (stabilité des lots, production, caractérisation, pureté) mais le gain pharmacologique était insuffisant. En effet, leur capacité à reconnaître précisément un seul antigène ne suffisait pas à compenser leur immunogénicité (les patients produisant des anticorps anti-anticorps monoclonal) et

leur relative inadaptation à l'organisme humain (faible demi-vie, capacité limitée à mobiliser le système immunitaire), deux inconvénients directement liés à leur caractère animal. De même que les immunoglobulines antitétaniques issues de donneurs vaccinés avaient remplacé les sérums animaux, il apparut dès lors nécessaire de développer des anticorps monoclonaux ressemblant plus aux anticorps humains, ce qui ne fut réellement possible qu'avec l'avènement des techniques de biologie moléculaire (ou génie génétique). Grâce au génie génétique en effet, il fut possible d'isoler les gènes (l'ADN) codant les chaînes lourde et légère de l'anticorps monoclonal, à partir de n'importe quel hybridome. Des enzymes permettant de recombiner l'ADN (de le couper et de le recoller) permirent de construire de nouveaux gènes codant des anticorps « bricolés », mixant des séquences originaires de la souris (provenant de l'hybridome) et des séquences provenant de gènes codant des anticorps humains (*Figure 2*). Ces gènes reconstruits (recombinés) doivent alors être transférés dans des cellules-usines, qui vont se mettre à fabriquer ces nouveaux anticorps monoclonaux, appelés dès lors anticorps recombinants. Ces cellules-usines sont des cellules de rongeurs qui ont donc été génétiquement modifiées (OGM) ! Elles sont cultivées en milieu confiné, dans des fermenteurs ou « bioréacteurs » où la biosynthèse des anticorps atteint des rendements très élevés, avec une qualité et des caractéristiques biochimiques stables dans le temps. Cette bioproduction doit permettre d'atteindre les quantités annuelles nécessaires du biomédicament, qui peuvent être considérables en phase d'exploitation commerciale. À titre d'exemple, la demande mondiale en MabThera® et en Avastin® est d'environ 880 et 2700 kg/an, à mettre en parallèle avec les rendements cellulaires dans les bioréacteurs qui ne sont que de l'ordre de quelques dizaines de picogrammes par cellule et par jour... Les besoins ne peuvent donc être couverts que par de gigantesques installations, très onéreuses : bioréacteurs allant jusqu'à 15000 litres, installations pour purifier les anticorps dans les milliers de litres de culture des cellules,... Un seul de 25 anticorps recombinants actuellement sur le marché est produit sur le territoire national (Xolair®, à Huningue).

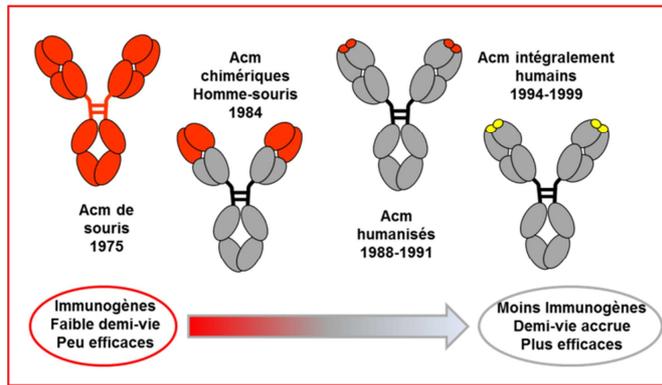


Figure 2 : Degrés d'humanisation des anticorps monoclonaux

Les domaines colorés en rouge correspondent aux portions dérivées de la souris et les domaines en gris correspondent aux portions humaines ; Acm : anticorps monoclonaux. Dans les anticorps chimériques, 2/3 de l'anticorps est humain ; seuls persistent de la souris les domaines des chaînes lourdes et légères porteurs des régions déterminant la complémentarité avec l'antigène. Dans les anticorps humanisés, plus de 95 % de l'anticorps est humain ; seules persistent de la souris les régions déterminant la complémentarité avec l'antigène. Le mode d'obtention des anticorps humains est différent, puisque l'anticorps est généré à partir de souris dont les gènes d'anticorps sont humains, ou à partir d'un criblage de banques de gènes d'anticorps humains, artificiellement recomposées. Quel que soit le degré d'humanisation, l'immunogénicité est très nettement réduite par rapport aux anticorps de souris et la portion Fc est intégralement humaine, permettant une très nette amélioration des propriétés pharmacologiques, l'anticorps devenant nettement plus adapté pour interagir avec le système immunitaire de l'homme.

Sur le plan de l'ingénierie des anticorps, et après une première génération d'anticorps chimériques apparurent des anticorps encore plus humanisés, et d'autres stratégies permirent d'obtenir des anticorps dérivant entièrement de gènes humains (Figure 2). Cette classification apparaît dans les suffixes de la dénomination commune internationale des anticorps (-ximab pour les chimériques, -zumab pour les humanisés, et -umab pour les humains), mais elle est très artificielle, reflétant la stratégie d'obtention de l'anticorps (technologies et brevets) et non leurs propriétés pharmacologiques, ce qui compte pourtant le plus pour l'usage thérapeutique... De fait, ces anticorps sont tous très fortement humanisés mais quel que soit leur degré d'humanisation, ils gardent tous une certaine immunogénicité. Toutefois, l'apparition d'anticorps contre ces anticorps recombinants au cours des traitements ne survient que chez un petit nombre de patients (où elle s'accompagne d'une perte d'efficacité) et n'empêche pas des succès prolongés chez beaucoup d'autres. Une meilleure adaptation des doses au cas de chaque patient, en fonction des concentrations mesurées, devrait permettre à l'avenir de maîtriser cet inconvénient de l'immunogénicité.

Les résultats cliniques obtenus avec les anticorps monoclonaux recombinants apparurent spectaculaires dès le début (fin des années 1990), alors qu'on ne disposait que d'anticorps chimériques, preuve que leur degré d'humanisation était nettement suffisant ! Ce fut par exemple le cas avec le rituximab (Mabthéra®) qui permit de révolutionner la prise en charge thérapeutique des lymphomes malins ou de l'infliximab (Remicade®) qui permit d'améliorer considérablement les conditions de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn. Dans la catégorie des anticorps humanisés, des succès très notables furent obtenus dans le traitement du cancer du sein avec le trastuzumab (Herceptin®), de la sclérose en plaques avec le natalizumab (Tysabri®), de la dégénérescence maculaire liée à l'âge avec le ranibizumab (Lucentis®), ou dans le traitement de maladies rares comme l'hémoglobinurie nocturne paroxystique avec l'éculizumab (Soliris®). Dans la catégorie des anticorps humains, ne sont pas encore apparus d'anticorps totalement révolutionnaires, mais cela devrait être bientôt le cas avec le dénosumab (Prolia®) dans le traitement de l'ostéoporose. Dans la mesure où les anticorps peuvent reconnaître une infinité de cibles, pourvu qu'elles leur soient accessibles (les anticorps ne peuvent pénétrer dans les cellules, à la différence des petites molécules chimiques), on peut espérer trouver encore de très nombreux traitements à base d'anticorps (Figure 3)!

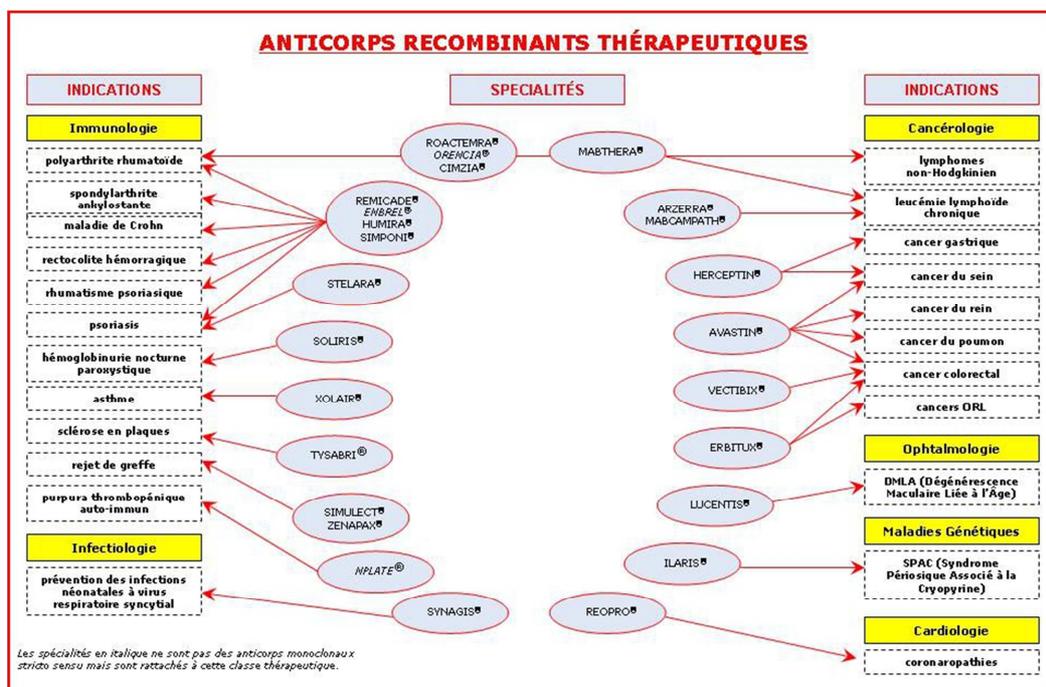


Figure 3: Anticorps recombinants, ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France, et leurs indications en médecine.

Traitements révolutionnaires, oui ; traitements miraculeux, non ! Certes, les anticorps monoclonaux recombinants représentent actuellement un grand espoir pour les patients ainsi qu'une valeur sûre pour les entreprises pharmaceutiques et les investisseurs, mais il ne faudrait pas tout idéaliser... Tout d'abord, les anticorps monoclonaux sont des médicaments, et comme tous les médicaments, ils ont leurs effets indésirables, qui témoignent hélas bien souvent de leur grande efficacité... Par ailleurs, de nombreux anticorps monoclonaux humanisés n'ont jamais fait la preuve d'un quelconque effet thérapeutique et ont dû être abandonnés. Même pour ceux qui « marchent », les réponses ne sont pas uniformes parmi les patients, avec un pourcentage non négligeable de non réponses ou de réponses très imparfaites. C'est dire que la marge de progression dans les prochaines décennies est importante !

Reste cependant à savoir comment améliorer les anticorps pour qu'ils fonctionnent mieux chez un plus grand nombre de patients, ou définir sur quelles bases on pourrait mieux sélectionner les anticorps-candidats pour qu'ils aient plus de chances de devenir des médicaments efficaces. Trouver des réponses à toutes ces questions nécessite évidemment de comprendre comment ces anticorps fonctionnent. Mais on a vu à quel point l'humanisation des anticorps monoclonaux avait fait leur succès. Or, plus ils sont humanisés, moins il est facile ou même pertinent de les étudier chez l'animal, y compris chez le macaque... Ce sont donc les essais cliniques qui guident le choix des doses et de la posologie, avec toutes les bonnes et mauvaises surprises. Ainsi, pour comprendre comment les anticorps fonctionnent, il faut se donner les moyens de les étudier directement chez l'homme, malgré toutes les difficultés et contraintes que cela représente. C'est un enjeu majeur pour le futur. Dès 2002, notre laboratoire s'était distingué dans ce type d'approche, en révélant pour la première fois que les réponses à certains anticorps dépendaient d'un facteur génétique, variable d'un patient à l'autre, et se trouvant dans un gène codant un récepteur pour la portion Fc des anticorps (gène FCGR3A, codant le récepteur FcγRIIIA). Nous avons pu confirmer et démontrer ensuite que les cellules du système immunitaire qui expriment FcγRIIIA, lorsqu'elles proviennent d'individus ayant la même caractéristique génétique que les patients qui répondent mieux aux anticorps thérapeutiques, reconnaissent mieux les anticorps et coopèrent mieux avec eux dans la destruction des cellules-cibles. Confortées par cette découverte qui mettait l'accent sur une propriété pharmacologique importante des anticorps chez l'être humain, plusieurs entreprises pharmaceutiques se sont mises à développer des anticorps monoclonaux améliorés, dont la portion Fc sera plus facilement reconnue par le récepteur FcγRIIIA, quel que soit le terrain génétique des

patients. Des anticorps de cette nouvelle génération sont actuellement en phase d'essai clinique, avec des résultats prometteurs...

Dans le contexte politique d'une prise de conscience que la France constitue le premier marché européen des anticorps alors que les entreprises pharmaceutiques françaises accusent un retard considérable dans le domaine des biomédicaments, les Investissements d'Avenir (Grand Emprunt) et la création en 2011 d'un Laboratoire d'Excellence (LabEx) associant Tours et Montpellier sur la pharmacologie des anticorps est une très bonne nouvelle. Le budget de ce LabEx MAbImprove (« des anticorps meilleurs, mieux développés et mieux utilisés » <http://mabimprove.univ-tours.fr>) donne les moyens de résoudre les nombreuses inconnues qui persistent quant aux propriétés pharmacologiques des anticorps chez l'homme, ce qui doit conduire autant à favoriser le développement pharmaceutique des anticorps et à en améliorer l'utilisation clinique. Ce LabEx s'appuie aussi sur un réseau d'une centaine de laboratoires français, publics et privés, regroupés au sein du Groupement de Recherches du CNRS n°3260, « Anticorps et ciblage thérapeutique », preuve que de nombreux chercheurs français ont pris conscience de cette nouvelle révolution thérapeutique apportée par les anticorps monoclonaux recombinants, et des multiples défis à relever !

Arnaud Daguët et Hervé Watier

UMR 6239, CNRS et Université François-Rabelais de Tours

A paraître dans l'ouvrage « la Santé par l'Innovation »



DES PANTAGRUELINES HUMEURS A L'IMMUNITE HUMORALE

Outre le LabEx MAbImprove, les universités de Tours et de Montpellier ont en commun un nom... François Rabelais.

Rabelais, né en 1483 près de Chinon, à La Devinière, écrivain, conteur était aussi médecin, reçu docteur de l'Université de Montpellier le 22 mai 1537. Comme tout médecin de son temps, il avait été formé à comprendre le corps et à le soigner à partir d'explications humorales. Mais en dehors de la similitude des adjectifs, il serait sans doute vain de chercher un rapport entre les conceptions médicales anciennes, celles que François Rabelais connaissait et enseignait, et les recherches sur l'immunité humorale contemporaine, telles celles qui sont menées dans le LabEx MAbImprove.



Portrait de François Rabelais

S'il fallait trouver un lien, il faudrait plutôt mettre en avant la curiosité : hier comme aujourd'hui, les savants, les médecins et les scientifiques cherchent à comprendre comment

est fait le corps humain, de quoi il est constitué, comment il fonctionne et comment on peut intervenir en cas de dysfonctionnement.

La physiologie et la médecine de Rabelais, héritées de l'antiquité grecque, de la médecine alexandrine et de la médecine arabe, tiennent compte à la fois de la théorie des humeurs et des phénomènes de digestions ou de « coctions » successives. Selon ces conceptions, les aliments ingérés subissent une première coction (chylification) dans le « ventricule » (estomac), la partie épaisse des excréments qui résultent de cette coction passe dans les intestins, la partie « aqueuse » est amenée par des veines (système veineux porte) au foie où se fabrique le sang par une nouvelle coction ; les excréments de cette coction sont de deux sortes : le plus épais est porté à la rate, le plus ténu à la vésicule biliaire. Le sang ainsi purgé transite par les reins et est distribué dans tout le corps par la veine cave vers le cœur où il se mêle à l'air des poumons, et rendu plus fluide, il atteint finalement le cerveau. Au passage chacun des organes prend sa « nourriture ».

Cette physiologie n'était pas en contradiction avec la théorie des humeurs, dont l'origine, plus philosophique que médicale, avait été attribuée à tort à Hippocrate par Galien¹ et qui fut considérée comme la pierre angulaire de la doctrine hippocratique pendant des siècles : la nature de l'homme n'est pas « simple » mais elle est composée de quatre éléments innés (sang, phlegme, bile jaune et bile noire) ; la juste proportion (*eukrasia* ou *symmetria*) entre les quantités et les qualités humorales définit la bonne santé.

Les médecins ont pu facilement assimiler cette théorie et l'ont rendue plus complexe au fil des siècles (notions de tempéraments, de qualités, d'esprits², individuation par la prise en compte du sexe, de l'âge, des saisons, etc...) dans la mesure où ces liquides pouvaient se « voir » dans certaines circonstances³.

On distinguait :

- le sang, fabriqué dans le foie, reçu par le cœur, était visible lors de blessures ou en cas d'hémorragies. Une prédominance de l'humeur sanguine détermine le tempérament sanguin (en-deçà de tout caractère pathologique).
- le phlegme (ou pituite ou lymph) était rattaché au cerveau ; on pouvait l'observer en cas de fracture crânienne (liquide céphalo-rachidien), d'épanchement

¹ Le traité *De la nature de l'homme* est dû à Polybe.

² Depuis Galien, trois organes sont aussi le siège d'un *pneuma*, souffle, « esprit » (différent de l'âme des chrétiens) qui circule via les veines, les artères et les nerfs : le foie, siège de l'esprit naturel ou végétal (commun à toutes les créatures vivantes), le cœur, siège de l'esprit vital ou irascible (sentiments, émotions), le cerveau, siège de l'esprit animal (de *anima* = qui met en mouvement).

³ La description anatomique très précise faite par André Vésale ne modifie cependant pas le schéma physiologique général hérité de la médecine alexandrine.

lymphatique ou dans les muqueuses et glaires. Il détermine le tempérament lymphatique.

- la bile jaune (*cholè* en grec) produite par la vésicule du foie (caractère bilieux = anxieux), visible dans les hématomes en passe de disparaître, parfois sur tout le corps, notamment au niveau des yeux et de la peau et également dans les vomissements et les selles. Elle est associée au tempérament bilieux.
- la bile noire ou l'atrabile (*melas cholè*) est rattachée à la rate qui est noire chez les cadavres. Elle détermine le tempérament mélancolique. À l'époque de Rabelais, les artistes, les savants, les créateurs sont volontiers mélancoliques. Nocive et séduisante mélancolie⁴...



La théorie des humeurs

La circulation de ces liquides dans le corps en bonne santé implique l'existence réelle ou imaginaire, en tout cas conjecturale, de voies, canaux, conduits, pertuis et foramens divers autorisant les passages. Des émonctoires naturels permettent d'évacuer les excréments et de réguler ainsi le flux et la quantité des humeurs (de l'anus aux pores de la peau, voire aux sutures du crâne)⁵. Le corps dans l'ancienne médecine est plein de trous et d'interstices !...

Si la circulation ne se fait pas bien, il y a engorgement ici, manque là. Un excès ou un défaut d'humeur, une stagnation, un déplacement trop rapide ou une fixation à un endroit inopportun d'un de ces fluides sont donnés comme causes de maladies. Ainsi dans le *Tiers Livre* de Rabelais, Panurge consulte différents Maîtres (un théologien, un juriste, un médecin, un philosophe) pour savoir s'il doit ou non se marier. Un médecin de Montpellier,

⁴ Clair J. (dir.), *Mélancolie : Génie et folie en Occident*, Musées Nationaux, Paris, 2005.

⁵ L'intérieur du corps est vu comme une usine assez complexe, dans un système étagé de transformations et d'épuration, avec des cheminées d'évacuation (les sutures crâniennes chez Vésale et Ambroise Paré par exemple) et des vaisseaux ou alambics dans le passage desquels le sang s'affine progressivement.

Rondibilis⁶, lui explique que le « germe prolifique » peut être freiné par certaines drogues et plantes :

« Elles oppilent (=obstruent) les voyes et conduictz par les quelz pouvoit estre expulsé⁷ ».

C'est là où le médecin peut intervenir, soit pour rétablir et restaurer l'état de santé antérieur, soit en donnant des conseils à titre préventif et en prescrivant un « régime de santé » adapté au tempérament de son patient. C'est ce qui distingue le médecin du charlatan. Ainsi, Gargamelle, pratiquement au terme de sa grossesse, reçoit une mauvaise médecine donnée par une guérisseuse pour lui « resserrer » tous les sphincters... Ne pouvant sortir par les voies naturelles, Gargantua entreprend un voyage à l'intérieur des conduits du corps maternel : sauter par-dessus les « cotyledons de la matrice »⁸, entrer dans la veine creuse [cave], monter par le diaphragme jusqu'au-dessus des épaules (où la veine se partage en deux), prendre le chemin à gauche et sortir par « l'oreille senestre »⁹ !

Le rôle du médecin consiste donc à faciliter les passages, à aider à l'évacuation des excréments ou d'une humeur viciée par un agent infectieux externe (par exemple dans le cas de la syphilis), bref à purger le corps par différents procédés (saignées, médicaments) afin de rétablir l'équilibre humoral, donc la bonne santé. ...

Il est parfois nécessaire d'utiliser des moyens drastiques, comme en témoigne avec humour l'épisode de Pantagruel malade. Les médecins décident de purger son estomac. Après lui avoir administré plusieurs purgatifs, ils décrètent de lui ôter la cause de ses douleurs à l'estomac. On fit alors 17 grosses « pommes de cuyvre » que l'on pouvait ouvrir par le milieu et fermer à un ressort. Dans la première pomme, entra un valet de Pantagruel, muni d'une lanterne et d'un flambeau allumé. Pantagruel l'avala comme « une petite pillule » (c'est un géant!). Dans cinq autres entrèrent des gens portant à leur cou un pic, dans trois autres des paysans avec une pelle, et dans les dernières des porteurs de hottes. Quand tous furent dans l'estomac, ils sortirent et cheminèrent plus d'une demi-lieue dans un « goulfhre horrible, puant et infect plus que Mephitis » :

« Après en tactonnant et fleuretant aprocherent de la matiere fécale et des humeurs corumpues. Finablement trouverent une montjoye d'ordure ; lors les pionniers frapperent

⁶ Rondibilis est le nom par lequel Rabelais désigne un de ses condisciples à Montpellier : Guillaume Rondelet (1507-1566), reçu docteur en médecine en 1537, professeur de médecine et auteur de plusieurs traités de *materia medica* et d'observations naturalistes (*De piscibus*).

⁷ Rabelais, *Tiers Livre*, chap. XXXI, éd. M. Huchon, Gallimard (La Pléiade), Paris, 1994, p. 449.

⁸ Aujourd'hui, lobes ou parties charnues de la face utérine du placenta. Pour la médecine ancienne, le nom désigne les embouchures des vaisseaux sanguins par lesquels le placenta est uni à l'utérus, cf. Hippocrate, *Aphorismes*, section 5, 45.

⁹ Rabelais, *Gargantua*, chap. VI, éd. M. Huchon, p. 21-22.

sus pour la desrocher et les aultres avecques leurs pasles en emplirent les corbeilles ; et quand tout fut bien nettoyé, chacun se retira en sa pomme »¹⁰.

Pantagruel n'eut plus qu'à vomir ses pilules d'où sortirent « joyeusement » les serviteurs. Mission accomplie¹¹ !

Imagination, fantaisie... oui, mais le conte témoigne des préoccupations des médecins universitaires de l'époque pour expliquer et tenter de soigner.



Pomme de cuivre

*

Beaucoup de chemin a été parcouru depuis cette époque, tant en matière d'anatomie, de physiologie que de thérapeutique... Traçant leurs routes dans les méandres de l'histoire, les « humeurs » sont parvenues jusqu'à nous, dans des acceptions aussi éloignées les unes des autres que l'anatomie (l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil), la psychiatrie (les troubles de l'humeur) ou l'immunologie (immunité humorale).

La notion d'immunité, apparue à la fin du XVIII^{ème} siècle en même temps que se généralisait la vaccine qui préservait de la variole, est restée de mécanisme totalement incompris pendant un siècle. Même Louis Pasteur (1822-1895), pourtant pionnier en matière de doctrine microbienne, restait peut-être encore prisonnier de concepts anciens lorsqu'il pensait que le vaccin (le microbe atténué) se nourrissait des humeurs et les épuisait sans pour autant les vicier, rendant l'organisme inapte à alimenter le microbe virulent lorsque celui-ci survenait¹². Il fallut attendre quelques années pour que Charles Richet (1850-1935) et Jules Héricourt (1850-1938) démontrent en 1888 que le transfert de

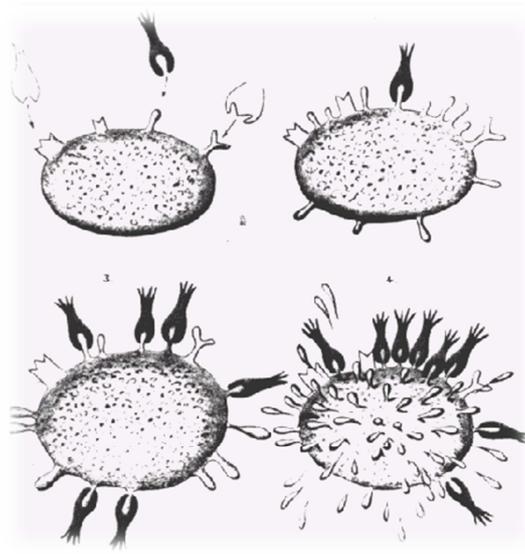
¹⁰ Rabelais, *Pantagruel*, chap. XXXIII, éd. M. Huchon, p. 335 («Après, en tâtonnant et humant, ils approchèrent de la matière fécale et des humeurs corrompues. Finalement ils trouvèrent une montagne d'ordure ; alors les pionniers frappèrent dessus pour la démolir, et les autres avec leurs pelles en emplirent les corbeilles ; et quand tout fut bien nettoyé, chacun se retira en sa pomme »).

¹¹ Le lecteur de Rabelais se devait d'aller visiter ensuite l'église Sainte Croix à Orléans, où, selon l'auteur, on avait hissé une de ces « pillules d'airain » sur le clocher. Effectivement, une sphère en cuivre doré, de dix pieds de circonférence, « grosse comme une tonne », supportant une croix en cuivre doré également et pesant 3020 livres avait été hissée sur le clocher à la croisée des transepts le 14 nov. 1512. Elle fut détruite le 24 février 1568 lors d'un incendie provoqué par des protestants. Voir Lottin, D. *Recherches historiques sur la ville d'Orléans*, tome I, Orléans, 1836, p. 349 et Guyon, S. *Histoire de l'Église et diocèse, ville et université d'Orléans*, Orléans, Maria Paris, 1647, p. 413 (consultés sur http://www.lexilogos.com/orleans_plan.htm).

¹² Pasteur L. Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules. *Compt. rend. Acad. d. sc.* 1880, xc, 239-248.

sang d'animaux immunisés à des animaux non immunisés transfère à ces derniers le statut d'immunité¹³. Autrement dit, le sang apporte les éléments nécessaires à une défense antimicrobienne. Il apparut rapidement que le pouvoir protecteur se trouvait dans la fraction liquide du sang, collectée sous forme de sérum, d'où naquit la *Serum-Therapie* ou sérothérapie dans les années 1890 (sérothérapie anti-diphthérique, anti-tétanique, anti-venimeuse,...).

C'est l'Allemand Paul Ehrlich (1854-1915) qui attribua le terme générique d'anticorps aux mystérieuses anti-toxines du sérum ; depuis longtemps fasciné par leurs propriétés thérapeutiques étonnantes et multiples, il employa aussi le terme de *magischen Kugel* (*magic bullet* ou balle magique)¹⁴. Sans doute aurait-il pu utiliser la métaphore des pommes de cuivre des médecins de Pantagruel, desquelles sortent des serviteurs tactonnant et fleuretant pour approcher des humeurs corrompues, à la manière des anticorps qui cheminent dans l'organisme pour atteindre la montagne d'ordure. Une fois leur cible atteinte, les anticorps frappent sus pour la desrocher, juste anticipation de l'aptitude des anticorps à détruire une tumeur par exemple.



Magic bullets: Ehrlich P (1900): Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. Proceedings of the Royal Society of London 66: 424-448.

En ce XX^{ème} siècle naissant, pendant que de nombreux immunologistes s'occupaient d'anticorps, d'autres mettaient en lumière le rôle des globules blancs (leucocytes) « mangeurs » de bactéries, puis celui des lymphocytes (cellules de la lymphe,

¹³ Héricourt J. et Richet C. De la transfusion péritonéale, et de l'immunité qu'elle confère. Compt. rend. Acad. d. sc. 1888, cvii, 748-750

¹⁴ Ehrlich P, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserrums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrb. 1897; vi, 299-326

mais aussi du sang), de la rate et des ganglions lymphatiques. Semblait donc exister deux types d'immunité, celle qui reposait sur les cellules (immunité cellulaire), et celle qui reposait sur les anticorps, qui devint l'« immunité humorale ». En effet, les anticorps, ceux que l'on fabrique naturellement ou ceux qu'on administre, se dispersent dans de nombreuses humeurs, le plasma sanguin, la lymphe, l'ensemble des liquides interstitiels (liquides entourant les cellules), mais pas toutes puisqu'on trouve très peu d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien ou l'humeur aqueuse. Le terme « humoral » parut donc commode et suffisamment flou pour regrouper ces différents liquides dans lesquels circulent les anticorps. La façon dont les serviteurs des pommes de cuivre transitent dans ces différentes humeurs et s'approchent des montjoie d'ordures pour les desrocher comporte encore de très nombreuses inconnues, que le Laboratoire d'Excellence MAbImprove va tâcher de lever !

Jacqueline Vons¹ et Hervé Watier²

¹UMR 6576, Centre d'Etudes Supérieures de la Renaissance, et ²UMR 6239, CNRS et Université François-Rabelais de Tours



CONTACTS

- **Coordinateur du LabEx : Pr Hervé Watier**

watier@med.univ-tours.fr

- **Coordinateur adjoint du LabEx : Dr André Pèlerin**

andre.pelegrin@inserm.fr

- **Secrétariat du LabEx :**

Tel : 02.18.37.06.94

labex_mabimprove@univ-tours.fr

Retrouvez le LabEx MAbImprove sur :

<http://mabimprove.univ-tours.fr>



Suivez le LabEx MabImprove sur Twitter : **@MabImprove**

Contacts IBC : IBC@univ-tours.fr

Contacts Fondation Partenariale: fondation_partenariale@univ-tours.fr

Contacts Investissements d'Avenir: investissements_davenir@univ-tours.fr

