

Les biomédicaments

2^e partie : les anticorps thérapeutiques

Manon Broutin et Hervé Watier

Pourtant employés en thérapeutique depuis plus d'un siècle, il fallut attendre les progrès technologiques de ces dernières décennies pour que les chercheurs apprivoisent les anticorps que les industries pharmaceutiques développent de façon quasi-exponentielle. En raison de leur complexité structurale, les anticorps thérapeutiques sont des biomédicaments, et ils en constituent une part grandissante (cf. partie I). Si la cancérologie, l'immunologie et la rhumatologie ont été les domaines précurseurs, ils sont maintenant utilisés dans presque tous les domaines de la médecine : ils révolutionnent aujourd'hui le secteur médical, en offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques à des maladies jusqu'alors incurables. Comment des années de découvertes ont-elles mené aux anticorps thérapeutiques ? Quelle est leur structure ? Comment a-t-on amélioré leur tolérance ? Quels sont leurs mécanismes d'action ? Quelles maladies soignent-ils ? Quels sont les différents formats d'anticorps ? Quel est leur avenir ? Nous vous invitons à découvrir ces points à travers la lecture de l'article qui suit.

Introduction

Un anticorps (Ac) est une glycoprotéine complexe produite par le système immunitaire (par des plasmocytes) en réponse à une stimulation par un composant habituellement étranger, aussi appelé antigène. Les anticorps sont capables de se fixer spécifiquement aux antigènes pour les neutraliser, mais aussi de recruter des effecteurs du système immunitaire, tels que les macrophages, les cellules NK ou encore le système du complément afin d'éliminer les microorganismes ou les cellules qui expriment ces antigènes. La spécificité des anticorps pour leur antigène-cible, l'étendue du répertoire antigénique potentiellement ciblé, ainsi que les capacités effectrices recrutées par ces derniers, en font des agents thérapeutiques très puissants.

► **Mots clés** : anticorps thérapeutique, glycoprotéine, plasmocyte, sérothérapie, hybridome, paratope, épitope, biomédicament, médicament biologique, biotechnologie, anticorps thérapeutique, biosimilaire

■ **Manon Broutin** : étudiante en pharmacie à l'Université François-Rabelais de Tours ; stagiaire au LabEx « MABImprove »

Hervé Watier : professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Immunologie, CHRU et Université de Tours, UMR CNRS 7292 ; coordinateur du LabEx « MABImprove » et du programme « ARD 2020 Biomédicaments » de la Région Centre-Val de Loire

(1) à (9) : renvois à la bibliographie

D'après l'état des lieux de 2014 sur les biomédicaments en France, 17 % des 173 biomédicaments disponibles sur le marché français sont des anticorps monoclonaux⁵ (Encadré 1). Relativement récents sur le marché, les anticorps thérapeutiques sont propulsés par une recherche dynamique, elle-même motivée par des succès cliniques réels. En effet, sur les 826 biomédicaments en phase de développement, 338 étaient des anticorps monoclonaux en 2013. On en dénombre aujourd'hui près de 500, pour une cinquantaine déjà approuvée. Ce succès n'est pas sans impact sur l'économie française, puisque le chiffre d'affaire des biomédicaments est en constante augmentation avec plus de 5,5 milliards d'euros en 2014 contre plus de 4,5 milliards en 2010⁽¹⁾, avec un apport considérable des anticorps monoclonaux à hauteur de 2,7 milliards d'euros pour l'année 2014-2015⁽¹⁾.

L'industrie pharmaceutique mise de plus en plus sur les anticorps thérapeutiques pour satisfaire les besoins de santé, encore nombreux. Cependant, l'industrie française a pris du retard dans ce domaine. Malgré une consommation importante de médicaments par la population française, seuls trois anticorps thérapeutiques sont produits en France (omalizumab, canakinumab, sécukinumab). Aucun des anticorps monoclonaux thérapeutiques commercialisés ne provient de la recherche française et seule une petite partie des presque 500 anticorps en développement en sont issus.

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 redevienne compétitive sur le plan international. Des efforts particuliers doivent tendre à protéger la propriété intellectuelle, l'emploi des jeunes scientifiques, tout en stimulant les dynamiques de recherche et développement.

Encadré 1 : quelques définitions

- Affinité : force de liaison antigène-anticorps.
- Avidité : force avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un antigène plurivalent (synergie des affinités de chaque Fab pour son épitope).
- Epitope : déterminant antigénique.
- Paratope : site de liaison à l'antigène, présent sur l'anticorps.
- Anticorps monoclonaux : anticorps ayant le même paratope et dirigés contre un seul épitope. Ils sont produits par un même clone de plasmocytes.
- Anticorps polyclonaux : anticorps reconnaissant de multiples épitopes d'un même antigène (Ac monospécifique) ou de plusieurs antigènes (Ac polyspécifiques).

Comment des années de découvertes ont-elles mené aux anticorps monoclonaux thérapeutiques ?

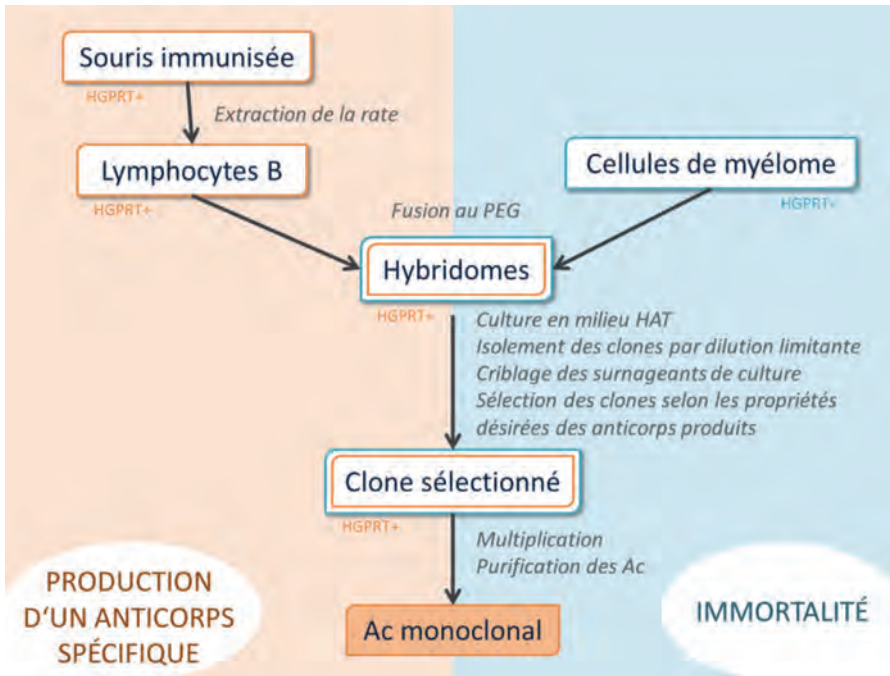
Tout commence en 1890, lorsqu'Emil Adolf von Behring et Shibasaburo Kitasato parviennent à protéger des animaux contre des doses létales de toxine diphtérique en leur administrant la fraction liquidienne du sang (le sérum) issue d'autres

animaux préalablement immunisés par des doses non létales de toxine. Sans le savoir, ils viennent d'induire la production d'anticorps spécifiques anti-toxine qui, réadministrés chez un animal non immunisé, assurent sa protection contre la toxine diphtérique. Dès l'année suivante, ce sérum antidiphtérique employé chez l'Homme assure la guérison d'un premier enfant du croup (ou angine diphtérique). Emil Roux et ses collaborateurs à l'Institut Pasteur de Paris publient en 1894 une étude sur 300 enfants traités avec succès par du sérum antidiphtérique à l'hôpital des Enfants-Malades. Cet essai marque en France l'avènement de la sérothérapie. L'emploi en thérapeutique des premières préparations à base d'anticorps s'est alors considérablement développé contre toutes sortes d'agents infectieux, de toxines et de venins.

Toutefois, ces préparations issues d'animaux étaient elles-mêmes très immunogènes (génération d'anticorps anti-anticorps), induisant parfois des réponses immunitaires violentes (chocs anaphylactiques). Dans les années 1920-1930, quelques améliorations furent apportées par la purification du sérum (fractionnement) et par l'élimination de ce qui fut plus tard appelé la portion Fc (*cf.* structure des anticorps) grâce à un clivage par la pepsine. Cependant, plus efficaces et mieux tolérés, les antibiotiques remplacèrent la plupart des sérums anti-infectieux après les années 1945. En parallèle, il fallut attendre 1959 pour que Porter et Edelman élucident la structure des immunoglobulines. Au cours de la décennie suivante, l'utilisation d'anticorps humains issus de plasmas se généralisa, dès lors qu'il existait des donneurs de sang immunisés ou bien vaccinés (ex. : immunoglobulines antitétaniques). Ces préparations d'immunoglobulines, encore employées aujourd'hui, sont mieux tolérées et ont une plus longue durée d'action (demi-vie augmentée) que les préparations animales.

En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein mettent au point la technique des hybridomes. Cette méthode révolutionnaire, qui leur valut un prix Nobel en 1984, permet en effet de cultiver indéfiniment un clone de cellules productrices d'un seul type d'anticorps, appelé dès lors anticorps monoclonal (figure 1).

Contrairement aux préparations polyclonales issues de sérum ou de plasma, de composition variable selon les lots et nécessitant de nombreux contrôles, les hybridomes permettent une production constante dans le temps d'un anticorps bien déterminé. C'est pourquoi les anticorps issus de ces hybridomes de souris furent rapidement vus comme une renaissance de l'ancienne sérothérapie animale, en même temps qu'ils ouvraient de nombreuses perspectives dans l'identification précise de structures antigéniques, la purification de substances (chromatographie d'affinité) et le diagnostic. Le premier anticorps monoclonal thérapeutique, le muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®), fut ainsi autorisé dès 1986 en tant qu'immunosuppresseur pour prévenir les rejets de greffes.



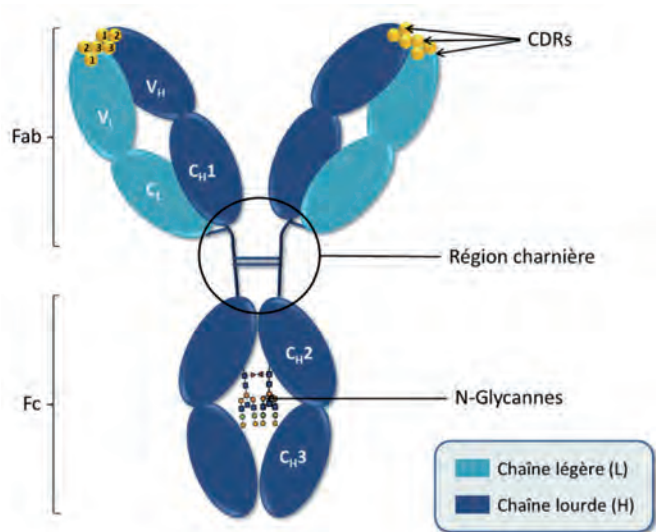
1. Production d'anticorps monoclonaux par des hybridomes

La technique des hybridomes élaborée en 1975 par Georges J.F. Köhler et César Milstein est partie de plusieurs observations. Des lymphocytes B sont capables de se multiplier et de sécréter des anticorps spécifiques d'un antigène donné lorsque ce dernier est détecté par le système immunitaire. Retrouvés en grande concentration dans la rate, ces lymphocytes B ont une faible capacité de survie hors de l'organisme et ne prolifèrent pas en culture, quel que soit le milieu. Par contre, il existe des cellules cancéreuses de la lignée B, issues de myélomes, qui peuvent être cultivées sous forme de lignées continues. Depuis longtemps, les chercheurs voulaient créer des clones de cellules productrices d'anticorps afin de s'assurer que chaque cellule ne produisait qu'un seul type d'immunoglobuline, avec une spécificité déterminée. L'idée ingénieuse de Georges J.F. Köhler et de César Milstein fut d'associer l'immortalité de cellules myélomateuses sélectionnées pour ne pas produire d'anticorps, à la capacité de lymphocytes B à produire des anticorps de spécificité donnée en fusionnant ces deux cellules (hybridome). Pour cela, des cellules de rate sont extraites de souris immunisées préalablement par un antigène sélectionné. Grâce au polyéthylène glycol, ces cellules sont fusionnées avec des cellules de myélome ayant perdu la capacité de produire des anticorps, et dont le gène codant pour l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) est déficient. Cette enzyme est impliquée dans la voie de sauvetage de la synthèse des nucléotides de type purine. La sélection des cellules fusionnées se fait par ajout d'hypoxanthine, d'aminoptérine et de thymidine dans le milieu de culture (HAT). L'aminoptérine bloque la synthèse *de novo* des nucléotides, et oblige les cellules à utiliser la voie de sauvetage, dont les substrats sont l'hypoxanthine et la thymidine. Dans ce milieu, les cellules myélomateuses ne survivent pas sans HGPRT, et les lymphocytes B non fusionnés meurent rapidement. Le mélange est dilué et distribué dans les puits d'une microplaque de manière à ce que chaque puits contienne au plus un hybridome. Les hybridomes sont donc les seuls survivants aptes à constituer des clones au bout d'une dizaine de jours. En utilisant une méthode sensible pour connaître la spécificité des anticorps sécrétés dans le milieu (la plupart du temps ELISA ou cytométrie), les clones qui produisent les anticorps désirés sont identifiés et multipliés. Un hybridome particulier peut être conservé (azote liquide) et réutilisé plus tard avec une production illimitée de l'anticorps spécifique. La multiplication des clones se fait dans un milieu de culture adapté, ou par inoculation dans la cavité péritonéale de la souris. Les anticorps monoclonaux sont finalement obtenus après purification et concentration.

Quelle est la structure d'un anticorps ?

Les anticorps sont des immunoglobulines, glycoprotéines de structure complexe (figure 2), réparties en plusieurs classes et sous-classes avec des activités biologiques spécialisées (figure 3). Ces molécules bi-fonctionnelles possèdent à la fois une capacité de fixation directe à l'antigène (portion Fab) et une capacité d'interaction avec le système immunitaire (portion Fc).

À l'extrémité des Fab, le repliement des chaînes peptidiques des régions VH et VL assure un rapprochement spatial des six CDR, constituant le site de liaison de l'antigène, aussi appelé paratope. Le paratope de l'anticorps reconnaît sur l'antigène un motif qui lui est spécifique, l'épitope. Il faut aussi distinguer l'affinité de l'avidité d'un anticorps, désignant respectivement la force de liaison antigène-anticorps, et la force avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un microorganisme ou une cellule exprimant plusieurs antigènes.

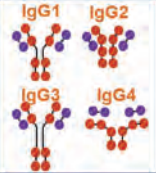






2. Structure schématique d'un anticorps de classe IgG

Ils sont constitués de deux chaînes lourdes (H pour heavy), et de deux chaînes légères (L pour light), reliées entre elles par des liaisons non covalentes et par des ponts disulfures. La région charnière relie les deux bras variables de l'anticorps (Fab pour *Fragment Antigen Binding*) à la portion cristallisable (Fc pour *Fragment crystallizable*), tout en assurant une certaine flexibilité aux bras de l'immunoglobuline. Chaque chaîne de l'immunoglobuline est constituée de domaines d'environ 110 acides aminés, stabilisés par un pont disulfure intracaténaire. Une chaîne légère comporte deux domaines, alors qu'une chaîne lourde en possède quatre (IgD, IgG, IgA), ou cinq (IgM, IgE). Les domaines amino-terminaux des chaînes lourdes et légères, VH (*Variable Heavy*) et VL (*Variable Light*), incluent des régions charpentes (FR pour *Framework Regions*) et trois régions hypervariables (CDR pour *Complementary Determining Region*). Les autres domaines participent à l'architecture de l'immunoglobuline et sont très conservés au sein d'une espèce, d'où leur appellation CL (*Constant Light*) et CH1, CH2, CH3, voire CH4 (*Constant Heavy*). Les N-glycannes branchés au cœur de la portion Fc participent aussi à ce rôle structural, et sont indispensables à la fonctionnalisation du Fc. A l'inverse, en faisant en sorte de concevoir des anticorps aglycosylés, on peut disposer d'anticorps incapables de recruter des cellules du système immunitaire, ce qui peut être parfois désiré si on veut juste antagoniser un récepteur sans détruire la cellule qui le porte.

Composée des domaines constants CH2 et CH3, la portion Fc des IgG détermine la demi-vie de l'anticorps grâce à la liaison aux récepteurs FcRn, permettant ainsi leur « recyclage ». Autrement dit, grâce à cette liaison aux récepteurs FcRn, les anticorps peuvent persister plus longtemps dans l'organisme avant d'être dégradés. En clinique, cela se traduit par des administrations plus espacées dans le temps, soit moins d'injections pour le patient. Le recrutement d'effecteurs de l'immunité est également assuré grâce à la portion Fc lorsqu'il se lie au C1q et/ou aux récepteurs Fc (FcR) des cellules phagocytaires ou cytotoxiques. Les anticorps administrés permettent dans ce contexte de guider les effecteurs de l'immunité en direction de la cible (pour éliminer une cellule cancéreuse par exemple).

Les anticorps sont eux-mêmes divisés en classes et sous-classes (figure 3), définies selon la nature de leur chaîne lourde. A chaque type d'immunoglobuline sont associées des propriétés et caractéristiques. Classe majoritaire lors de la réponse immunitaire secondaire, les IgG représentent 75 % des immunoglobulines plasmatiques. Les IgM constituent la classe majoritaire lors de la réponse primaire. Principalement retrouvées dans les sécrétions muqueuses, les IgA participent à l'immunité locale. Les IgE ont quant à elles un rôle connu dans l'immunité antiparasitaire et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. Seules les IgG sont utilisées en thérapeutique essentiellement parce qu'elles sont les plus simples et qu'elles ont la plus longue demi-vie, grâce à leur capacité de liaison au FcRn.

Type d'immunoglobuline	 IgG1 IgG2	 IgD	 IgM	 IgA1 IgA2	 IgE
Conformation	Monomères	Monomères	Pentamères	80% dimères 20% monomères	Monomères
% Total des immunoglobulines	75	< 1	10	15 à 20	< 0,01

3. Différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines³

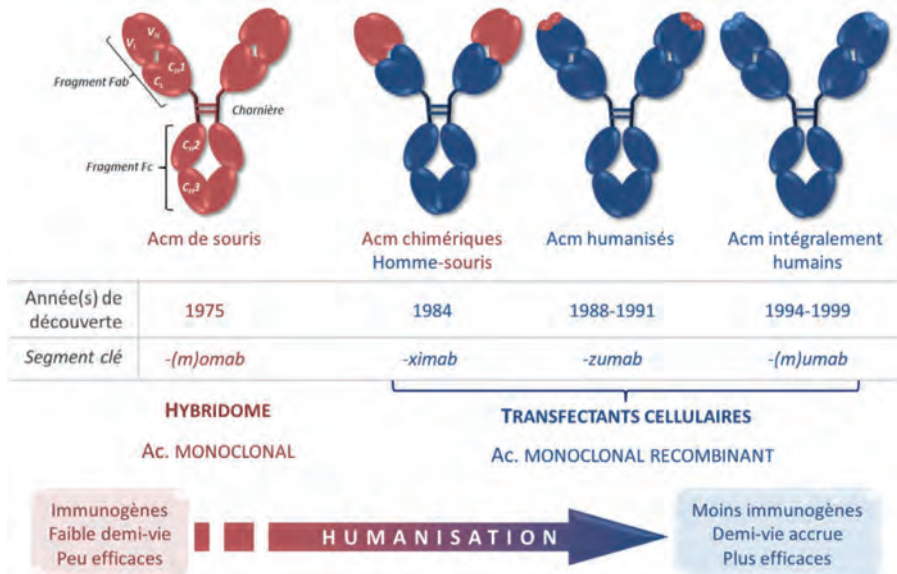
La figure ci-dessus dresse une synthèse sur la conformation et la proportion dans le plasma sanguin des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines. Il existe cinq grands types de chaîne lourde H, désignés par les lettres μ, δ, γ, α, et ε ; définissant respectivement les cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Des sous-classes déterminées par le sous-type de chaîne lourde H, sont distinguées au sein de certaines classes (IgG et IgA). Par exemple, la classe des IgG humaines comprend 4 sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3, et IgG4) possédant des chaînes lourdes H appelées respectivement γ1, γ2, γ3, γ4. On recense également deux types de chaînes légères, appelées κ et λ, capables de se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde.

Humanisation des anticorps thérapeutiques

Après la mise sur le marché du premier anticorps monoclonal thérapeutique en 1986, une multitude d'autres anticorps monoclonaux de souris furent développés, avec des résultats décevants en thérapeutique. Ces anticorps avaient une demi-vie très brève et manquaient d'activité, outre le fait qu'ils induisaient la production

d'anticorps anti-immunoglobulines de souris (HAMA de *Human Anti-Mouse Antibodies*) chez les patients traités. Ces HAMA entraînaient une perte d'efficacité et ont fait conclure à l'inutilité des anticorps monoclonaux de souris pour un usage thérapeutique, à quelques exceptions près.

Mais grâce aux progrès concomitants du génie génétique, il fut possible de cloner par biologie moléculaire les gènes ou les ADNc codant les chaînes lourdes et légères des anticorps. En combinant des ADN de souris (provenant de l'hybridome) avec des ADN issus de gènes codant des anticorps humains, grâce à des enzymes de restriction et des ligases, il devint possible de créer des anticorps plus proches d'anticorps humains. Après un transfert de ces gènes recombinés au sein de cellules-usines, ces dernières obtiennent la capacité de produire des anticorps monoclonaux recombinants (figure 4).



4. Degré d'humanisation des anticorps monoclonaux²

Les anticorps monoclonaux décrits en 1975 étaient produits par des hybridomes de souris. Les premiers anticorps recombinants, décrits en 1984, sont les anticorps chimériques : ils sont formés des domaines constants d'une IgG humaine associés aux domaines variables VH et VL de l'anticorps de souris. Ils se sont avérés nettement moins immunogènes, ayant une demi-vie accrue, et dotés de capacités de recrutement des effecteurs du système immunitaire par leur portion Fc. Apparus en thérapeutique à la fin des années 1990 avec le suffixe -ximab, ils sont rapidement suivis par la commercialisation d'anticorps humanisés, portant le suffixe -zumab, dont seules les boucles reconnaissant l'antigène (CDR) sont issues de l'anticorps de souris d'origine. Enfin, les anticorps recombinants intégralement humains, portant le suffixe -(m)umab, arrivent sur le marché en 2003 ; ils sont issus du criblage de banques de phages exprimant des VH et VL humains, ou de souris transgéniques n'exprimant que des gènes d'immunoglobuline d'origine humaine. La durée de vie et les capacités effectrices des anticorps chimériques, humanisés, et intégralement humain sont identiques car liés à la portion cristallisable de l'anticorps (Fc), avec une nette amélioration par rapport aux anticorps de souris. Quant à leurs propriétés d'immunogénicité, elles sont au final peu différentes et bien moindres que celles des anticorps de souris. Cependant, tout anticorps reste immunogène par ses CDR qui portent l'idiotype de l'anticorps. Pourvoyeurs d'inefficacité thérapeutique, des anticorps anti-anticorps thérapeutiques (ADA, anti-drug antibodies) peuvent toujours être produits par le système immunitaire d'un patient traité.

L'arrivée des anticorps recombinants comportant un Fc humain a véritablement constitué une percée thérapeutique, du fait d'une nette réduction de l'immunogénicité, d'une importante amélioration de leur capacité à recruter des effecteurs du système immunitaire (système du complément, cellules cytotoxiques), et surtout d'une forte augmentation de demi-vie tendant à se rapprocher des 3 semaines qui caractérisent les IgG humaines endogènes. De ce fait, les patients ont pu bénéficier de thérapies ciblées mieux tolérées, avec des injections plus espacées.

Quels sont les mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques ?

Anticorps neutralisants

Un anticorps peut être neutralisant si son affinité pour l'antigène est suffisamment forte, et si l'épitope reconnu constitue un site critique dans la fonction de l'antigène ciblé. Les anticorps thérapeutiques neutralisants peuvent alors être dirigés contre des antigènes exogènes (venins, médicaments, toxines bactériennes, virus) ou contre des autoantigènes solubles (facteurs de croissance, cytokines). Ils empêchent alors l'interaction entre ces antigènes et leur cible cellulaire.

Anticorps antagonistes

Les anticorps monoclonaux peuvent aussi cibler spécifiquement un récepteur membranaire, et bloquer la liaison de son ou de ses ligands. Ces anticorps thérapeutiques antagonistes sont de trois types : anti-récepteurs de cytokines ou de facteurs de croissance, anti-molécules d'adhérence cellulaire et anti-molécules de co-stimulation lymphocytaire.

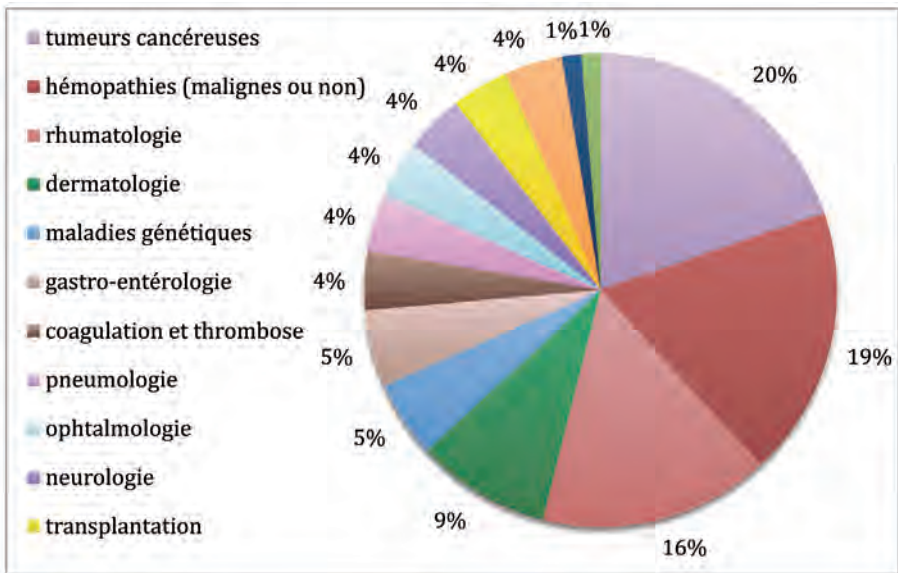
Anticorps cytolytiques

Certains anticorps sont aussi capables d'induire un effet cytotoxique sur la cellule à laquelle ils se fixent, par l'intermédiaire de leur portion Fc. Ainsi, les anticorps cytolytiques peuvent activer la voie classique du complément par liaison au C1q, et/ou recruter des cellules cytotoxiques ou phagocytaires en se liant à leurs récepteurs Fc γ R. On parle alors de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Cette propriété peut être souhaitée, comme dans le cas d'une cible cancéreuse, tout comme elle peut devenir indésirable. Aussi, les IgG1 seront les plus adaptées si des effets cytolytiques sont recherchés ; au contraire, les IgG2 et IgG4 permettent d'éviter les effets cytolytiques.

Quelles sont les pathologies traitées par les anticorps thérapeutiques ?

Les anticorps thérapeutiques représentent un arsenal thérapeutique large et très varié. Il est évidemment impossible de passer en revue les 53 anticorps thérapeu-

tiques et les 7 protéines fusionnées à un Fc (cf. protéines de fusion) qui sont aujourd'hui commercialisées en France et permettent de traiter 51 maladies dans 14 aires thérapeutiques (figure 5).



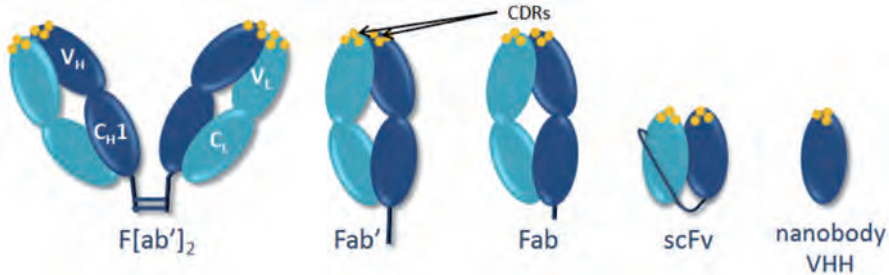
5. Indications thérapeutiques des anticorps commercialisés en France, mars 2016

Des maladies ont vu leur pronostic totalement transformé par l'arrivée d'anticorps thérapeutiques, avec une amélioration de la qualité de vie pour des patients qui avaient des maladies chroniques très invalidantes. Les anticorps neutralisant la cytokine TNF- α responsable de l'inflammation, au premier rang desquels l'infliximab et l'adalimumab, ont permis à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn de reprendre une vie normale. Ces médicaments sont également efficaces dans la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis. Le natalizumab, un anticorps anti-molécule d'adhérence lymphocytaire qui bloque la migration des lymphocytes au niveau cérébral, est l'un des meilleurs traitements de la sclérose en plaques. Les personnes âgées atteintes de dégénérescence maculaire liée à l'âge et risquant la cécité peuvent maintenant garder la vision grâce aux anticorps neutralisant le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) qui est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, comme le ranibizumab, le bécacizumab et l'affibercept. En cancérologie, des progrès sont également notables. Le rituximab a permis de transformer le pronostic des lymphomes et le trastuzumab est très utile dans certaines formes de cancer du sein. En neutralisant le VEGF et en bloquant la prolifération des vaisseaux et l'irrigation sanguine des tumeurs, le bécacizumab est également un appoint utile pour contrôler de nombreux cancers. Se développent aujourd'hui plusieurs anticorps qui ciblent et bloquent des récepteurs inhibiteurs de lymphocytes T, permettant de « réveiller » ces derniers et de leur permettre d'attaquer les cellules cancéreuses. Cette nouvelle forme d'immunothérapie suscite aujourd'hui un formidable espoir pour de nombreux cancers.

De nouveaux formats pour les anticorps thérapeutiques ?

Fragments d'anticorps monoclonaux

L'emploi de fragments d'anticorps (figure 6) est envisagé lorsque la portion Fc n'est pas requise (injection locale, traitement de courte durée).

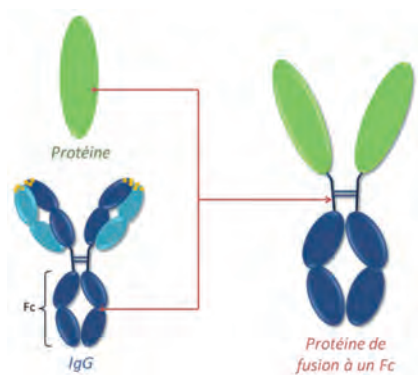


6. Exemples de fragments d'anticorps monoclonaux

Leur taille réduite peut améliorer leur biodisponibilité et faciliter leur production par des bactéries ou des levures (cf. production des biomédicaments).

Protéines de fusion

La portion Fc d'une IgG peut être fusionnée (génétiquement parlant) à des protéines pour augmenter leur durée de vie (figure 7). L'étanercept fut la première protéine de fusion avec un Fc ; ciblant le TNF- α , elle a des propriétés très semblables à un anticorps anti-TNF- α . On peut aussi fusionner des Fc à des biomédicaments de substitution, et espacer les injections. C'est le cas du facteur VIII recombinant, l'efraloctocog alfa, qui est lié à la portion Fc d'une IgG1 humaine. Il permet de remplacer le facteur VIII



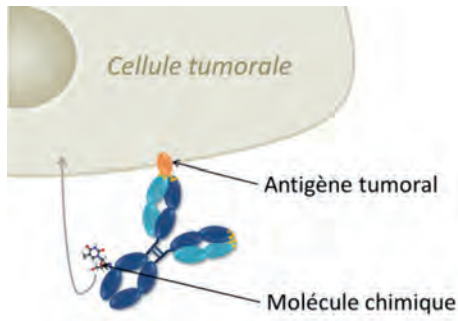
7. Protéine de fusion à un Fc d'IgG

manquant à la coagulation chez les hémophiles de type A, avec des injections plus espacées (demi-vie 1,5 fois supérieure au recombinant classique), et donc un meilleur contrôle des risques de saignements.

Anticorps conjugués

En parallèle des progrès génétiques, les progrès de l'ingénierie chimique et biochimique ont permis de combiner des anticorps avec des composés chimiques par le biais d'un agent de liaison (linker)⁴. Cette stratégie permet d'allier la spécificité du ciblage avec les effets cytotoxiques puissants de médicaments chimiques ou de radio-isotopes qu'il aurait été trop dangereux d'administrer sans ciblage, avec des effets indésirables hors des tissus cibles. Tel est le cas du brentuximab vedotin, indiqué dans le traitement des lymphomes de Hodgkin. Cet anticorps dirigé contre la

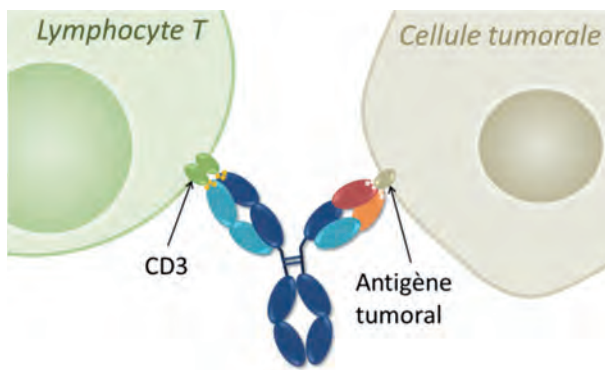
protéine CD30, largement exprimée par les cellules de ce lymphome, est couplé à un agent antimétabolite (monométhyle auristatine E).



8. Anticorps conjugué à une molécule chimique (ADC)

Anticorps bispécifiques

L'ingénierie des anticorps se développant, des anticorps avec deux Fab différents ont pu voir le jour : ce sont les anticorps bispécifiques (figure 9), virent rapidement le jour. Ces anticorps recombinant peuvent se lier à deux cibles différentes. Leur production est plus complexe, puisque ces anticorps « réassemblés » n'existent pas à l'état naturel.



9. Anticorps bispécifique

Quel avenir pour les anticorps thérapeutiques ?

Aujourd'hui en plein essor, les anticorps permettent de traiter de nombreuses maladies pour lesquelles aucun traitement n'existait. Chaque année, les projets de recherche ne cessent de croître, tout comme le nombre d'anticorps autorisés sur le marché. Les prochaines années seront sans doute témoins d'un développement florissant d'anticorps aux formats variés, puisque les projets de recherche sont nombreux, et que le nombre d'antigènes ciblés associé aux différents formats d'anticorps est pratiquement infini.

En retard dans ce secteur, la France fait face à un contexte international extrêmement compétitif. Ainsi, dans le cadre du programme « Investissements d'avenir » lancé par l'Etat, le projet MAbImprove, porté par l'Université François-Rabelais de Tours, a été labellisé laboratoire d'excellence (LabEx) en mars 2011 et a reçu un financement à hauteur de 8 millions d'euros pour 10 ans. Fondé sur un partenariat entre les Universités de Tours et de Montpellier, il associe l'Inserm, le CNRS, l'INRA, le CHRU de Tours et l'Institut de Cancérologie de Montpellier. Le LabEx MAbImprove fédère 19 équipes de recherche et plus de 200 chercheurs autour de quatre grandes thématiques : Comment modifier l'activité d'une cible par fixation de l'anticorps ? Comment optimiser l'activité d'un anticorps en modifiant son format ? Comment améliorer l'administration d'un anticorps ? Comment accroître l'efficacité d'un anticorps par les combinaisons ? L'ambition du laboratoire d'excellence MAbImprove se résume en quelques mots : « de meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés ».

En parallèle la filière industrielle des anticorps s'organise elle aussi sur le territoire national avec la création fin 2014 de la filière MAbDesign.

Bibliographie / sitographie

1. **BERNARD J. & LEEM** - *Biomédicaments en France, état des lieux* - 2014
2. **WATIER H.** - *De la sérothérapie aux anticorps recombinants « nus »* - Med Sci 25, 999 - 1009, 2009
3. **TEILLAUD J.-L.** - *Une histoire de fusion... réussie et non brevetée : les anticorps monoclonaux* - Med Sci 25, 1010 -1010, 2009
4. **ABES R., DUTERTRE C.-A. & TEILLAUD J.-L.** - *Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir* - Med Sci 25, 1011 - 1019, 2009
5. **MAGDELAINÉ-BEUZELIN C., OHRESSER M. & WATIER H.** - *FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes* - Med Sci 25, 1053 - 1056, 2009
6. **BECK A., WAGNER-ROUSSET E., WURCH T. & CORVAIA N.** - *Anticorps thérapeutiques et dérivés : une palette de structures pour une pléthore d'indications* - Med Sci 25, 1024 -1032, 2009

