

*Hâtez-vous lentement ; et, sans perdre courage, Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage : Polissez-le sans cesse et le repolissez; Ajoutez quelquefois, et souvent effacez.*

Nicolas Boileau 1636-1711

# ANTICORPS MONOCLONAUX ET IMMUNOTHÉRAPIE : THÉORIE et APPLICATIONS

---

RÉVISION et MISE A JOUR 2024

Albert Adam PhD

Agrégé de l'enseignement supérieur

Professeur Émérite

**Toute reproduction même partielle de ce document est interdite sans l'accord de l'auteur (albert.adam.88@gmail.com).**

## Table des Matières

<b>AVANT PROPOS</b> .....	<b>ii</b>
<b>PARTIE I</b> .....	<b>5</b>
<b>L'Immunologie fondamentale: Un résumé des connaissances actuelles</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
I. Les barrières physiques de l'organisme.....	7
II.La réaction immune non spécifique.....	8
1. Les facteurs plasmatiques .....	9
2. Les cellules phagocytaires.....	10
III.La réaction immune spécifique.....	19
1. Les lymphocytes et le système immunitaire .....	19
2. Les lymphocytes T et la réaction immune cellulaire .....	20
3. La réaction immune plasmatique.....	23
<b>PARTE II</b> .....	<b>28</b>
<b>RÉACTION IMMUNE et IMMUNOTHÉRAPIE</b> .....	<b>28</b>
I. La réaction antigène-anticorps .....	29
1. Immunogène, antigène et haptène.....	29
2. Spécificité et affinité: deux caractéristiques essentielles de la liaison antigène-anticorps.....	30
II.L'immunothérapie active : la vaccination.....	32
1. Les origines: un bref rappel .....	32
2. La réaction immune et la vaccination .....	32
3. Nature des Immunogènes .....	33
III.L'immunothérapie passive .....	35
1. Les anticorps maternels .....	35
2. La sérothérapie .....	35
IV. L'immunothérapie passive et spécifique : Les anticorps monoclonaux, définition, production, nomenclature. ....	36
1. Définition et production.....	36
2. Utilisation des anticorps monoclonaux.....	37
3. Perfectionnement des anticorps monoclonaux .....	37

4. Nomenclature des anticorps monoclonaux.....	39
V. Les anticorps monoclonaux approuvés par la FDA utilisés pour l'immunothérapie passive : Cibles spécifiques et inventaire.....	42
1. Cible : Le domaine cardiovasculaire (xxCIxxMAB) .....	43
2. Cible : Les interleukines (xxKIxxMAB) .....	54
3. Cible : La réaction immune (xxLIxxMAB) .....	59
4. Cible : La tumeur (xxTUxxMAB).....	84
5. Cible : Une toxine (xxTOXxxMAB).....	109
6. Cible : Un Virus (xxVIxxMAB) .....	111
7. Cible : Le système nerveux (xxNUxxMAB).....	115
8. Cible : Le tissu osseux (xxOSxxMAB) .....	118
CONCLUSIONS GÉNÉRALES .....	121

## **AVANT PROPOS**

Dans un esprit didactique, cette mise à jour du précédent document déposé sur le site Papyrus en juin 2023 tient compte des publications récentes répertoriées sur PubMed, des monographies du site Wikipedia mais aussi et surtout elle présente les anticorps monoclonaux agréés par la FDA en 2023 ainsi que leurs cibles thérapeutiques.

Si la première partie consacrée aux aspects théoriques de la réaction immune reste essentiellement la même dans sa présentation et ses références générales, nous nous sommes efforcés de compléter ces notions par des données récentes, pertinentes pour la compréhension des différents aspects de l'immunothérapie active et passive actuelle mais aussi dans une perspective de nouvelles applications thérapeutiques.

En ce qui concerne l'immunothérapie active, nous avons tenu compte de l'apport de l'ARN messager dans la vaccination prophylactique.

Enfin, pour l'immunothérapie passive utilisant des anticorps monoclonaux nous avons décrit les nouvelles molécules récemment approuvées par la FDA pour des cibles thérapeutiques déjà mentionnées dans la précédente publication mais aussi pour des cibles nouvelles. Nous avons gardé le même schéma de présentation centré sur ces dernières.

## **PARTIE I**

### **L'immunologie fondamentale: Un résumé des connaissances actuelles**

## INTRODUCTION

Le mot immunité origine du latin *immunis* : exempt de ou préservé de. L'immunité regroupe donc l'ensemble des mécanismes innés et acquis dont s'est pourvu l'organisme pour se protéger contre les agressions du milieu environnant et en particulier celles des agents infectieux.

Ces mécanismes protecteurs interdépendants sont de trois types, par ordre de spécificité croissante :

1. Les barrières naturelles de l'organisme : l'épiderme et les muqueuses.
2. L'immunité innée dite aussi non spécifique : elle prend le relai si ces premières lignes de défense sont débordées ou lésées.
3. Enfin, l'immunité acquise et spécifique entre en jeu.

Ces trois niveaux de protection ne sont pas isolés. Bien au contraire, ils interagissent grâce, entre autres, aux médiateurs cellulaires et solubles, principalement les cytokines.

Dans cette première partie nous résumerons les connaissances actuelles relatives à ces trois niveaux de défense, pertinentes à la compréhension de l'efficacité thérapeutique de l'immunothérapie et en particulier celle des anticorps monoclonaux. Cette efficacité thérapeutique repose principalement sur la spécificité de la réaction d'un anticorps avec l'antigène contre lequel il est dirigé.

A cette fin, nous décrirons les cibles moléculaires d'intérêt thérapeutique, sous-tendant la réaction antigène-anticorps. Ce sont :

- Les différentes cellules impliquées dans les réactions immunes non spécifique et spécifique : cellules des lignées myélocytaire et lymphocytaire.
- Les médiateurs solubles et en particulier les interleukines et les chimiokines responsables de l'interaction entre ces différents types cellulaires.
- Les structures membranaires et les récepteurs propres à chaque type cellulaire, cibles spécifiques de l'immunothérapie.
- Les immunoglobulines, pierre angulaire de l'immunothérapie tant active que passive.

*Nous avons indiqué en italique bleu les médiateurs solubles et les structures cellulaires considérés actuellement comme cible spécifique pour un anticorps monoclonal à des fins thérapeutiques.*

## **I. Les barrières physiques de l'organisme**

Les cellules de la peau et des muqueuses avec les constituants chimiques de leurs sécrétions forment la première ligne de défense non spécifique de l'organisme face aux agressions de l'environnement.

Les kératinocytes de l'épiderme ne constituent pas seulement une barrière physique de défense. Ces mêmes kératinocytes possèdent des récepteurs qui une fois activés par un microorganisme par exemple, commandent la synthèse et la sécrétion de substances bactéricides et de différentes cytokines. Grâce au pouvoir bactéricide de ses constituants dont les acides gras et l'acide lactique de la transpiration, l'épiderme exerce aussi une protection de type chimique.

Les muqueuses des surfaces internes constituent une autre porte d'entrée potentielle tant au niveau intestinal que pulmonaire ou génito-urinaire. Au niveau intestinal, il ne faut pas sous-estimer l'antagonisme entre différentes espèces microbiennes du microbiote par l'intermédiaire des produits de leur métabolisme.

Enfin, mentionnons le pouvoir bactéricide de la lactoperoxydase du lait ou encore celui du lysozyme des larmes, une neuraminidase puissante qui hydrolyse les peptidoglycanes microbiens.



### Un rappel : *Les cytokines*

Les cytokines sont des messagers solubles, autocrines ou paracrines, de nature polypeptidique (15-25 kDa), sécrétées par des *cellules* aussi différentes que les cellules phagocytaires, endothéliales, épithéliales et lymphocytaires.

Elles sont actives à concentration très faible (nM, pM) et la spécificité de leur activité dépend du contexte physiopathologique et de la nature des cellules impliquées tant dans leur synthèse qu'au niveau de leur activité. Parmi les cytokines, on distingue les *interleukines* et les *chimiokines* dont l'activité est médiée par des *récepteurs spécifiques*.

Les interleukines (IL) agissent entre 2 cellules de la réponse immune soit innée soit spécifique ou les deux. Elles assurent la communication entre les cellules des différentes lignées. Environ quarante interleukines ont été décrites actuellement.

Les chimiokines sont des cytokines douées de propriétés chimiotactiques. Peptides de faibles poids moléculaire également (8-10kDa), elles assurent que les bonnes cellules soient au bon endroit au bon moment.

Ainsi, les chimiokines ont la capacité d'attirer et de guider d'autres cellules, phagocytes et lymphocytes, vers le foyer inflammatoire, d'induire et d'activer leur différenciation. Entre autres, elles augmentent la réponse immune spécifique qui vient renforcer la réponse innée.

Les chimiokines se subdivisent en deux groupes : homéostatiques et inflammatoires. Ces dernières guident les cellules phagocytaires vers le foyer inflammatoire.

De plus, les chimiokines peuvent agir comme agonistes ou antagonistes en stimulant un ou plusieurs récepteurs sur différents types de cellules.

D'autres cytokines sont des facteurs de croissance (*CSF* : Colony stimulating factor), ont une activité cytotoxique (*TNF $\alpha$* : Tumor necrosis factor  $\alpha$ ) ou interfèrent avec la synthèse protéinique et la division cellulaire (*INF* : Interférons).

Les interleukines et les chimiokines constituent un groupe important de cibles spécifiques pour l'immunothérapie par anticorps monoclonaux.

## II. La réaction immune non spécifique

La réaction immune non spécifique autrefois connue comme la réaction inflammatoire locale est rapide, voire immédiate, elle survient lorsque l'agent d'agression a franchi une des barrières naturelles suite à une blessure, par exemple.

A l'heure actuelle, il est admis que cette réaction innée est démunie de mémoire. Figée dans le temps, elle ne s'améliore donc pas lors de contacts répétés avec le même agent pathogène et ce contrairement à la réaction immune acquise, spécifique.

Pour remplir sa mission, la réaction immune non spécifique dispose de facteurs plasmatiques et de globules blancs de la lignée granulocytaire et monocyttaire, entre autres.

Son rôle principal consiste en une détection, une identification et une destruction éventuelle de structures moléculaires étrangères à notre organisme. La plupart du temps, il s'agit de bactéries ou de virus. Plus rarement, il s'agit de structures

subcellulaires, comme l'ADN mitochondrial, non directement accessibles mais libérées lors de la destruction cellulaire.

## 1. Les facteurs plasmatiques

### 1.1. Les facteurs du complément

#### 1.1.1. Définition

Le système du complément, ainsi défini par l'immunologiste belge Jules Bordet, est un ensemble de plus de vingt protéines numérotées en fonction de la chronologie de leur découverte. Elles sont activées en cascade dans un mécanisme amplificateur.

Lors de leur activation, ces facteurs du complément sont hydrolysés en deux ou plusieurs fragments dont le principal, est doué d'une activité protéasique, activateur du facteur suivant dans cette cascade.

#### 1.1.2. Les voies d'activation

Trois voies connues conduisent à l'activation du facteur C3 qui occupe une place centrale dans ce système:

- Le facteur C1, lui-même composé des facteurs C1q, *C1s* et C1r, est activé par les immunoglobulines G ou M constitutives des complexes antigène-anticorps. Il est responsable du déclenchement de la voie classique.
- D'autres molécules comme la C-réactive protéine (CRP) et certaines lectines capables de lier les polysaccharides microbiens peuvent aussi activer cette voie classique du complément.
- La voie alterne est activée par des polysaccharides de la paroi microbienne ou par l'endotoxine.

#### 1.1.3. Les facteurs du complément d'intérêt physiopathologique

Ces 3 voies d'activation, par l'intermédiaire du facteur C3, pièce centrale du système du complément, répètent le, débouche sur une voie effectrice commune. Celle-ci génère différents fragments protéiniques dotés d'une activité physiologique médiée par des récepteurs cellulaires.

Les produits de ce tronc commun d'activation en cascade contribuent aux mécanismes protecteurs des réactions immunes innée et spécifique. Citons principalement:

- a. Les facteurs C3a, C4a et *C5a* sont des peptides pro- inflammatoires par leur action activatrice des polynucléaires neutrophiles, des cellules endothéliales, mais surtout des mastocytes. Ce sont des *anaphylatoxines*, elles stimulent la libération de différents médiateurs pro inflammatoires dont l'histamine à partir des polynucléaires basophiles et des mastocytes.

- b. Le facteur C3b, un des produits de l'activation du facteur C3 est une *opsonine*. Sa formation lors de l'activation de la voie alterne au contact d'une paroi bactérienne conduit à sa liaison à l'agent microbien par un phénomène de recouvrement appelé *opsonisation* qui en facilite la phagocytose. Opsonisation vient d'ailleurs du mot grec *οπισσωνειν* c'est-à-dire s'approvisionner, en d'autres mots, préparer la table pour ceux qui vont manger (*φαγειν* en grec) soit les phagocytes.
- c. Le MAC (*membrane attack complex*) formé des facteurs C5b-C9 augmente la perméabilité membranaire en la perforant, Ce complexe est responsable de la lyse cellulaire et de l'apoptose.

Différents inhibiteurs cellulaires et plasmatiques régulent l'activation et l'activité des différents facteurs du complément. Parmi ceux-ci, citons le mieux connu, le C1 estérase inhibiteur qui comme son nom l'indique inhibe l'activité protéasique du facteur C1 mais aussi celle de la *kallikréine plasmatique*. Son déficit génétique, quantitatif ou qualitatif, est responsable de l'œdème angioneurotique. Un anticorps monoclonal anti kallikréine a été développé pour le traitement substitutif de ce déficit génétique quantitatif ou qualitatif.

Deux protéines membranaires (CD : *cluster of differentiation*), respectivement *CD 55* et *CD59* jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité du facteur *C5a*, nous en reparlerons.

## 1.2. Les protéines de la phase aigüe de l'inflammation

Ces protéines de la phase aigüe (PPA) sont synthétisées au niveau hépatique sous l'effet des interleukines (IL), en particulier *l'IL-1*, libérées au foyer inflammatoire. Ces PPA contribuent à la régulation de ce même foyer et leurs concentrations plasmatiques reflètent son niveau d'activité.

Parmi ces protéines, la CRP, une pentraxine, se lie aux phospholipides de la paroi microbienne en présence de calcium ( $Ca^{++}$ ), active la voie classique du complément avec comme conséquence, entre autres, la formation des anaphylatoxines.

D'autres facteurs plasmatiques sont impliqués dans le développement et l'évolution du foyer inflammatoire local. Les protéines des cascades de la *coagulation* et du système kallikréine-kininogènes-kinines doivent être mentionnées.

## 2. Les cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires, appartiennent à la lignée myélocytaire qui regroupe les polynucléaires ou granulocytes, les monocytes et les macrophages, mais aussi les mastocytes et les cellules dendritiques.

Les polynucléaires sanguins et les macrophages tissulaires, les deux regroupés sous le vocable de phagocytes sont principalement responsables de la phagocytose, centre de la réaction immune non spécifique.

## 2.1. Les polynucléaires

Parmi les polynucléaires, ce sont les neutrophiles qui sont les plus redoutables, ils sont capables de détruire les bactéries et les levures extracellulaires alors que les parasites (helminthes) sont la proie préférée des éosinophiles et des basophiles.

Après une vasodilatation médiée par les kinines et une augmentation de la perméabilité vasculaire due aux cytokines mais aussi à l'histamine libérée des mastocytes, la production d'anaphylatoxines lors de l'activation du complément (C3a C4a et C5a) et sous l'influence de certaines cytokines chimiotactiques (IL-8) et des chimiokines, les polynucléaires neutrophiles vont gagner le foyer inflammatoire par diapédèse.

Cette diapédèse implique une interaction entre les **intégrines** des cellules endothéliales et les molécules d'adhésion leucocytaires; elle est facilitée par une augmentation de l'adhésivité des cellules endothéliales induite par différentes cytokines dont le *TNF- $\alpha$*  et *l'IL-1 $\beta$* .

Au niveau du foyer inflammatoire, les polynucléaires neutrophiles vont renforcer l'activité phagocytaire des macrophages.

Vient ensuite une vague de recrutement des monocytes sanguins par un mécanisme semblable sinon identique à celui des polynucléaires neutrophiles.

## 2.2. Les macrophages

Contrairement aux polynucléaires qui ont une localisation essentiellement sanguine, les macrophages, cellules mononucléées, ont une localisation tissulaire, même si certains dérivent des monocytes sanguins. Ils sont présents dans la membrane basale des vaisseaux sanguins et dans le tissu conjonctif où ils sont connus sous différents noms, par exemple, cellules de Kupffer au niveau hépatique, cellules mésangiales du rein ou encore ostéoblastes de l'os, entre autres.

## 2.3. Les cellules dendritiques

### 2.3.1. Définition

a. Cellules mononucléées, elles originent aussi de la moelle osseuse, les cellules dendritiques sont proches des macrophages avec lesquels elles partagent une fonction principale: la phagocytose.

Leur nom, cellules dendritiques, origine d'une caractéristique morphologique particulière, la présence de dendrites ou projections membranaires qui leur permettent un contact étroit avec le milieu environnant.

b. Les cellules dendritiques immatures sont ubiquitaires, particulièrement présentes au niveau des épithéliums, porte d'entrée des agents infectieux ou elles jouent le rôle de sentinelles. Au niveau de la peau par exemple, elles sont appelées cellules de Langerhans.

c. Les cellules dendritiques capturent des agents infectieux, des cellules néoplasiques et préparent leurs antigènes (Ag) pour les présenter aux *lymphocytes T* après avoir migré dans les ganglions lymphatiques, d'où leur nom cellules présentant l'antigène (CPA).

La présentation des Ag aux lymphocytes T est une étape charnière de la réaction immune, une anomalie quantitative ou qualitative est associée à une maladie autoimmune ou immunodéficiente.

Les CPA jouent donc un rôle essentiel dans la relation entre la réaction immune innée et la réaction immune spécifique.

### 2.3.2. Quelles sont les cellules susceptibles de présenter un antigène?

Au sens large, les cellules munies du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I, en théorie toutes les cellules à l'exception des hématies, peuvent présenter un antigène. Au sens plus restreint et spécifique, ce sont les CPA issues des cellules dendritiques pourvues non seulement du CMH de type I mais aussi du CMH de type II qui sont les cellules préparant l'Ag au niveau de la réaction immune non spécifique pour le présenter aux cellules effectrices de la réaction immune spécifiques, les lymphocytes T.

Nous verrons que les lymphocytes B sont aussi munis de telles capacités présentatrices mais cette fois au niveau de la réaction immune spécifique.

Dans un but didactique, nous allons centrer le reste de notre exposé sur les CPA issues des cellules dendritiques.

### 2.3.3. Quelles sont les différentes étapes de la préparation d'un antigène par une CPA en vue de sa présentation aux lymphocytes T?

La préparation d'un antigène en vue de sa présentation aux lymphocytes T est un phénomène complexe qui comprend plusieurs étapes : reconnaissance, capture, métabolisme et finalement présentation de l'antigène aux lymphocytes T sous une forme qu'ils puissent reconnaître, associé à une molécule du CMH. En effet, contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne peuvent pas reconnaître un antigène sous sa forme native, mais bien de courtes séquences peptidiques issues de cet antigène natif.

### a. La reconnaissance d'un agent pathogène

Après avoir franchi une barrière naturelle de l'organisme, un Ag sanguin est pris en charge par la rate. S'il a pénétré un tissu, il est transporté dans la lymphe par les cellules dendritiques vers un ganglion lymphatique.

Cette prise en charge est effectuée par des récepteurs membranaires, les PRR (*pattern recognition receptors*) qui identifient la structure chimique de l'intrus, du non moi.

Grâce à ces récepteurs, les cellules dendritiques peuvent reconnaître des structures, des molécules microbiennes ou virales connues sous le nom de PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*). Elles peuvent aussi détecter des DAMP (*damage-associated molecular patterns*) résultant d'une lésion tissulaire ou d'un phénomène néoplasique. Ces récepteurs fournissent donc des informations quant à la nature de la structure étrangère, du non moi, d'une part et à sa localisation extra ou intracellulaire, d'autre part.

Un certain nombre de ces récepteurs ont été identifiés parmi lesquels les récepteurs d'endocytose et les récepteurs de signalisation. Ces récepteurs ont été caractérisés et classifiés. Parmi les récepteurs de signalisation, citons les TLR (*toll-like receptors*).

### b. L'activation cellulaire

La liaison d'un ligand à une mais de préférence à plusieurs molécules de PRR facilitée par son opsonisation préalable par le facteur C3b déclenche une cascade de signaux intracellulaires. Ces phénomènes d'activation cellulaire peuvent être ainsi résumés:

- Formation de pseudopodes et engouffrement de l'intrus dans une vacuole (phagosome pour une protéine extracellulaire, endosome pour une protéine intracellulaire).
- Déversement des hydrolases lysosomales dans ces phagosomes. Celles-ci participent à la destruction de l'intrus par les dérivés réactionnels de l'oxygène et de l'azote formés dans la flambée respiratoire oxydative. Dans le cas d'une protéine intracellulaire, celle-ci, après ubiquitination, est métabolisée par le protéasome dépendant du système de Golgi.
- L'activation d'un TLR déclenche un signal de transduction qui via une cascade de seconds messagers intracellulaires, induit le facteur de transcription NF- $\kappa$ B qui entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci amplifient la réaction immune non spécifique. Elles modifient la perméabilité vasculaire facilitant ainsi la diapédèse de cellules sanguines et l'exsudat des protéines plasmatiques. De plus, elles préparent la réaction immune spécifique en stimulant la sécrétion de *l'IL-12*.

### c. La présentation de l'Ag

- Une fois la préparation de l'Ag terminée, ces cellules dendritiques migrent vers un ganglion lymphatique et subissent un phénomène de transformation qui diminue leur fonction phagocytaire au profit de la présentation de l'Ag aux lymphocytes T. Elles deviennent ainsi des CPA, elles expriment les molécules du CMH et un certain nombre de récepteurs pour les chimiokines.
- Ce sont ces cellules dendritiques interdigitées devenues CPA qui jouent un rôle central de coordination et de contact avec les lymphocytes T. Les molécules du CMH-I lient et présentent des antigènes endogènes issus de cellules tumorales, virus ou bactéries de localisation intracellulaire. Les molécules de CMH-II par contre ont comme ligands des peptides issus d'antigènes extracellulaires ou exogènes métabolisés par la voie endocytosique.

Ce changement de fonction en CPA est associé à la surexpression de 2 ligands B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) à la surface des CPA, surexpression contrôlée par NF- $\kappa$ B.

- Certaines cytokines (*IL-1*, *TNF- $\alpha$*  ou encore *GM-CSF* : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) produites par les macrophages et les polynucléaires peuvent aussi induire ce changement de fonction.

#### Références utiles pour en savoir plus :

- Stagg, A.J., Hornsby, E. and Knight, S.C. In: John Wiley & Sons online library. Encyclopedia of life sciences (2020). doi:10.1002/9780470015902.a0029138.
- Gaudin J. and Kumar P. Front Immunol. March 06, 2019. Volume 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00360.
- Schuijs M.J., Hammad H. and Lambrecht B.N. Trends in Immunology; 2019, 22-44. doi:10.1016/j.it.2018.11.001.
- Cabeza-Cabrerizo M., Cardoso A. et al. Annu Rev Immunol. 2021;39:131-166. doi:10.1146/annurev-immunol-061020-053707.

### **Un rappel : Le complexe majeur d'histocompatibilité**

Les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II sont formés de glycoprotéines transmembranaires, hétérodimères présentant un polymorphisme génétique important. Leurs mécanismes de synthèse ont été décrits. L'un et l'autre ont la même fonction : présenter un peptide aux lymphocytes T cytotoxiques ou helper, nous y reviendrons.

Le CMH de classe I est composé d'une chaîne polypeptidique de poids moléculaire (PM) égal à 44 kDa uni à une molécule de  $\beta$ 2 microglobuline (PM 12kDa).

Le CMH de classe I est ubiquitaire, il est exprimé à la surface de très nombreuses cellules nucléées comme les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes et les cellules de nombreux organes. Il est codé, chez l'homme, par les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C.

Le CMH de classe II quant à lui est aussi une glycoprotéine transmembranaire composée de 2 chaînes, l'une  $\alpha$  (34kDa) et l'autre  $\beta$  (29 kDa). Il est encodé par 3 gènes polymorphiques, HLA DR, HLA DQ et DP. L'expression du CMH de classe II est plus restreinte comme nous venons de le voir.

Différentes cytokines augmentent l'expression des molécules du CMH de classe I et de classe II en activant leur synthèse.

Les molécules des CMH-I et II des CPA ont comme fonction de présenter un peptide aux lymphocytes T. Le complexe CMH-peptide est formé avant son expression à la surface de la CPA. La longueur de ce peptide, sa formation à partir d'une protéine endo ou exocellulaire de même de la nature des liaisons impliquées dans ce complexe peptide-CMH ont été identifiées.

Les CMH de classe I et de classe II, synonyme chez l'homme de système HLA (Human leukocyte Antigen), sont surtout connus pour leur importance dans la compatibilité de greffe d'organes. Leur polymorphisme explique pourquoi il est difficile lors d'une greffe de trouver une harmonie parfaite entre le greffon et son receveur.

Les deux complexes jouent aussi un rôle important dans la réponse immune spécifique. En effet, les molécules des CMH de classes I et II tirent la sonnette d'alarme pour le déclenchement de la réaction immune spécifique et la destruction de la cellule infectée soit par apoptose soit par phagocytose par deux types de cellules cytotoxiques: les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T cytotoxique.



## 2.4. Les cellules Natural Killer (NK)

### 2.4.1. Définition

a-Tout comme les lymphocytes B et T, les cellules NK constituent une population, la troisième, de cellules lymphocytaires ou lymphoïdes selon les auteurs. Elles dérivent d'un précurseur lymphoïde commun présent dans la moelle osseuse, organe lymphocytaire primaire, mais aussi dans les organes lymphocytaires secondaires tels la rate et les ganglions lymphatiques.

De grande taille, les cellules NK sont présentes dans le sang, le foie, en particulier la rate et les muqueuses associées. Les cellules NK représentent 5-15 % des cellules mononucléées circulantes.

Différents sous-types de cellules NK ont été décrits en fonction de leur localisation tissulaire et de leurs marqueurs membranaires. Les cellules NK ne constituent donc pas une population cellulaire homogène.

b-Identifiées par Herberman en 1976, les cellules NK ne sont pas des cellules immunocompétentes proprement dites, elles sont démunies de spécificité et peut-être de mémoire. Cependant, comme les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK sont munies d'un pouvoir cytotoxique contre les cellules tumorales, inhibant leur migration,

c-La présence de différents marqueurs membranaires dont le CD56 (*CD* : cluster de différenciation) et le CD16 permet de les identifier. Contrairement aux lymphocytes T, les cellules NK sont démunies de CD3 et de TCR (T cell receptor). De plus, la membrane des cellules NK exhibe des récepteurs inhibiteurs et activateurs de leur activité cytotoxique.

### 2.4.2. Les NK : cellules cytotoxiques

Au sein du système immunitaire inné, les cellules NK jouent un rôle primordial dans la réponse cytotoxique aux bactéries, virus et cellules tumorales. Elles jouent aussi un rôle protecteur dans le développement de maladies autoimmunes dont le lupus érythémateux, par exemple.

Ce rôle cytotoxique est médié par des récepteurs membranaires qui détectent les anomalies cellulaires induites par le développement tumoral, l'infection ou le stress. Contrairement aux lymphocytes T, les propriétés cytotoxiques des cellules NK ne dépendent pas de récepteurs spécifiques mais bien de récepteurs constitutifs. Ces derniers ne résultent pas d'une réorganisation génique comme c'est le cas pour la spécificité de la réaction immune.

Les récepteurs membranaires des cellules NK sont de deux types : inhibiteurs et activateurs de la cytotoxicité. Lors du contact avec une cellule normale, les récepteurs inhibiteurs de la cytotoxicité prennent le dessus sur les récepteurs activateurs.

### 2.4.3. Cibles privilégiées des cellules NK

Les récepteurs activateurs de la cytotoxicité sont stimulés par un changement, une anomalie de la membrane cellulaire manquant en tout ou en partie des molécules du CMH, Cette anomalie signe une mutation induite lors d'une transformation néoplasique, suite à la présence d'une protéine étrangère comme l'hémagglutinine du virus de l'influenza, ou encore toute infection virale intracellulaire accompagnée de la production d'*IFN $\gamma$*  qui interfère dans la traduction des protéines.

### 2.4.4. Les mécanismes cytotoxiques redoutables

Pour tuer les cellules infectées par un virus ou en voie de transformation néoplasique, les cellules NK possèdent 2 armes particulièrement efficaces :

- a. La mort de la cellule cible par apoptose. Celle-ci est médiée par les récepteurs de mort à la surface de la cellule cible. Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs TNF. Si un de ces récepteurs rencontre son ligand (*TNF- $\alpha$* , Trail ou Fas), cette liaison entraîne l'activation de la voie des caspases et la mort de la cellule cible par apoptose.
- b. Le deuxième mécanisme de cytotoxicité implique la formation d'une synapse entre la cellule cible et la cellule NK. Cette synapse permet à la cellule NK de déverser le contenu de ses granules cytotoxiques, perforine et protéases (granzyme) dans le court espace séparant les deux types de cellules. Il s'en suit la mort de la cellule cible par apoptose après perforation de sa membrane et protéolyse des structures cellulaires.

### 2.4.5. Cellules NK et réponse immune

Les cellules NK peuvent amplifier la réponse immune par différents mécanismes :

- a. La production d' *IFN $\gamma$* . Celui-ci augmente l'activité des phagocytes accompagnée de la synthèse et de la sécrétion de cytokines pro inflammatoires comme l' *IL-12* qui façonne la réponse des lymphocytes T et la présentation de l'Ag par les CPA.

Le NK libère aussi d'autres cytokines citons entre autres l'*IL-10*, le *GM-CSF* qui recrutent d'autres cellules vers le foyer inflammatoire.

- b. Les cellules NK ont la capacité de présenter aux lymphocytes T cytotoxiques des Ag associés au CMH de classe I.
- c. Les cellules NK possèdent un système cytotoxique anticorps dépendant contre des complexes Ag-Ac, Ag étant de nature soluble ou cellulaire. Le récepteur CD16a(Fc $\gamma$ RIIIA) pour les fragments Fc des Ac permet aux cellules NK de tuer leur cible au moyen de l'antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC). Nous y reviendrons plus en détail dans la seconde partie.

## 2.5. Un mot des cellules iNKT ou NK1.1

Ces cellules partagent des caractères morphologiques et métaboliques tant avec les cellules NK qu'avec les lymphocytes T.

Elles expriment faiblement le récepteur des lymphocytes T conventionnels. À la différence de ceux-ci cependant, ce récepteur est de spécificité restreinte, il ne reconnaît que les molécules lipidiques et glycolipidiques présentées par le récepteur CD1d, différent des molécules du CMH membranaires des CPA.

### **En conclusion**

Grâce à ses protéines, ses cellules, ses médiateurs solubles, la réaction immune innée prépare la table pour la réponse immune spécifique dite acquise qui elle comble ses lacunes de non spécificité.

Par leurs récepteurs, leurs mécanismes cytotoxiques et les médiateurs qu'elles synthétisent, les cellules CPA et NK participent à l'efficacité des réactions immune innée et spécifique et donc à l'efficacité de l'immunothérapie active et passive. Nous illustrerons cette double participation par des exemples pertinents.

#### **Références utiles pour en savoir plus :**

- Samg-Young W., Fu T. et al. Mol Cancer 19: article number120;2020 (open access). doi :10.1186/s12943-020-01238 PMC7409673.
- Crinier A. et al. Immunity 2018; 20 : 971-986. doi:10.1016/j.immuni.2018.09.009. Ep.
- Paul S, and Lal G. Front Immunol. 2017 ;8:1124. doi:10.3389/fimmu.2017.01124.

### **III. La réaction immune spécifique**

Contrairement à la réaction immune non spécifique, innée, la réponse immune spécifique, dite acquise ou adaptative, est non figée dans le temps, elle se bonifie au cours de contacts répétés avec le même agent pathogène, avec la même structure antigénique.

Elle est centrée principalement sur deux types de cellules de la lignée lymphocytaire: les lymphocytes T et les lymphocytes B. Ces lymphocytes sont cependant secondés dans leurs activités spécifiques par d'autres cellules principalement les cellules NK, les CPA, ainsi que par les interleukines et chimiokines synthétisées et sécrétées au cours de la réaction immune non spécifique.

Même si la spécificité est la caractéristique principale voire essentielle de la réaction immune acquise, d'autres particularités la différencient de la réponse immune innée. Citons par exemple:

- La chronologie: elle est plus tardive, environ une semaine après le déclenchement de la réaction immune non spécifique, le temps nécessaire pour activer les lymphocytes et pour synthétiser les anticorps (Ac) spécifiques.
- Elle est modulable et adaptée de façon spécifique à un agent pathogène particulier et non plus à une classe de ces mêmes agents pathogènes.
- Elle a la capacité de mémoire. Elle se souvient (réponse anamnésitique) d'un premier contact et s'amplifie, se bonifie à chaque nouveau contact avec le même agent pathogène.

Spécificité et réponse anamnésitique sous-tendent le principe de vaccination.

#### **1. Les lymphocytes et le système immunitaire**

1.1. Il existe deux types de lymphocytes, respectivement les lymphocytes T et B, acteurs centraux de l'immunothérapie tant active que passive.

Ils dérivent d'une même cellule souche de la moelle osseuse. Les précurseurs des lymphocytes T migrent vers le thymus ou ils se différencient en lymphocytes T matures. C'est dans la moelle osseuse que se développent les lymphocytes B, en étroit contact avec les glycoprotéines du stroma cellulaire non lymphocytaire.

Ces processus de maturation et de différenciation cellulaires sont accompagnés de la synthèse des protéines à la surface de la membrane cellulaire: récepteurs et marqueurs, entre autres les CD.

Thymus et moelle osseuse sont les organes lymphoïdes primaires à partir desquels migrent les lymphocytes T et B vers les organes lymphoïdes secondaires: les ganglions lymphatiques, la rate, et les tissus lymphoïdes associés à la peau et aux

muqueuses. Les lymphocytes circulent entre ces différents tissus en empruntant les circulations sanguine et lymphatique.

1.2. Dans les ganglions lymphatiques, on distingue 3 régions, respectivement corticale, paracorticale et médullaire, soutenues par une trame de cellules stromales et de fibres de collagène. Les lymphocytes B et T sont séquestrés dans deux régions différentes. D'une part, les lymphocytes B sont organisés en follicules corticaux, associés à des cellules dendritiques folliculaires. D'autre part, les lymphocytes T sont principalement retrouvés dans le paracortex proche de la zone médullaire.

Les antigènes capturés par les cellules dendritiques sont acheminés par la lymphe dans le sinus sous- capsulaire des ganglions lymphatiques.

## **2. Les lymphocytes T et la réaction immune cellulaire**

Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité spécifique dite cellulaire qui a la capacité de sélection, de prolifération clonale et de mémoire tout comme l'immunité humorale dont sont responsables les lymphocytes B.

La nature de leur CD permet de classer les lymphocytes T en deux grands groupes : les lymphocytes T  $CD4^+$  et les lymphocytes T  $CD8^+$ . Les lymphocytes T  $CD4^+$  sont les principaux lymphocytes du sang circulant.

### **2.1. Les récepteurs membranaires des lymphocytes T (TCR : *T cell receptors*).**

#### 2.1.1. TCR vs BCR (B cell receptors)

*Les lymphocytes T se différencient des lymphocytes B par la nature de leurs récepteurs membranaires, respectivement les TCR(T cell receptors) et les BCR (B cell receptors).*

Contrairement aux BCR des lymphocytes B, les TCR ne sont pas des immunoglobulines (Ig) quoique présentant un certain degré d'homologie de structure avec ces dernières. Autre différence également, ces récepteurs ne sont pas présents sous une forme soluble dans le plasma sanguin.

Cependant, les mécanismes de recombinaison conduisant à leur synthèse sont semblables à ceux qui seront décrits pour la synthèse des BCR.

#### 2.1.2. Structure des TCR

Ces TCR sont composés de 2 chaînes peptidiques unies par un pont disulfure. La nature de ces 2 chaînes peptidiques permet de subdiviser ces récepteurs en  $\gamma\delta$  (TCR1) et  $\alpha\beta$  (TCR2). Les lymphocytes munis de ces TCR2 sont majoritaires alors que les premiers minoritaires (1-5%) sont surtout présents au niveau des lymphocytes épithéliaux.

Les deux chaînes  $\gamma\delta$  et  $\alpha\beta$  sont constituées d'une partie variable extra membranaire et d'une partie constante transmembranaire. De même, la partie variable des TCR comprend 3 régions hypervariables responsables de la liaison du lymphocyte T avec un antigène de nature peptidique complexé à une molécule du CMH membranaire d'une CPA.

### 2.1.3. Fonctions des TCR

Les TCR des lymphocytes  $CD4^+$  ont comme rôle de reconnaître et de se lier à un peptide présenté par le CMH de classe II à la surface des CPA. Ce peptide est issu d'une protéine extracellulaire préalablement métabolisée par les enzymes lysosomales de cette même CPA.

Les TCR des lymphocytes  $CD8^+$  ont une fonction semblable. Cependant, ils ne reconnaissent que les peptides présentés par le CMH de classe I. Ces peptides sont d'origine intracellulaire, issus du métabolisme endosomal d'une protéine bactérienne, virale ou tumorale.

## 2.2. Activation des lymphocytes T et réponse immune cellulaire

2.2.1. Les lymphocytes T du paracortex des ganglions lymphatiques entrent en contact avec les CPA qui leur présentent l'Ag complexé aux molécules du CMH. Rappelons que cet antigène est une séquence peptidique issue du métabolisme intracellulaire d'une protéine par cette même CPA. En effet, contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne peuvent ni reconnaître, ni réagir avec une protéine native.

2.2.2. Si le lymphocyte T reconnaît ce complexe par son TCR, il y a liaison. La liaison du récepteur lymphocytaire avec le complexe peptide-CMH est de faible affinité. Elle doit donc être consolidée par la formation d'une synapse immune à laquelle participent :

- a. Le *CD3* et la protéine  $\zeta$  formant le complexe TCR. Ce complexe consolidé par un corécepteur ( $CD4$  ou  $CD8$ ) constitue le centre de cette synapse. Ces corécepteurs interagissent avec la partie constante du complexe peptide-CMH à la surface des CPA.
- b. D'autres protéines s'ajoutent au pourtour de ce complexe, le consolident et complètent la formation de la synapse immune. Parmi ces protéines, citons :
  - Des intégrines des lymphocytes T interagissent avec les molécules d'adhésion des CPA.
  - La liaison du  $CD28$  lymphocytaire au récepteur  $B7.1$  ( $CD-80$ ) et  $B7.2$  ( $CD-86$ ) sur les CPA fournit un second signal nécessaire à l'activation des lymphocytes T.

La consolidation de la liaison du récepteur lymphocytaire avec le complexe peptide-CMH d'une CPA conduit à la formation d'un *supramolecular activation cluster*

(SMAC) avec comme conséquence la prolifération clonale des lymphocytes T et leur activation en cellules effectrices.

2.2.3. Cette activation entraîne un phénomène de polarisation c'est-à-dire une différenciation des lymphocytes T.

- a. Les lymphocytes CD8<sup>+</sup> donnent naissance aux lymphocytes T cytotoxiques (Tc) qui ont la capacité de tuer de façon spécifique les cellules infectées par un virus, une bactérie ou en voie de transformation néoplasique par un mécanisme semblable à ceux des cellules NK.

Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques sécrètent aussi l'*IFN $\gamma$*  et l'*IL17*, contribuant à l'activation des phagocytes.

- b. Sous l'influence des signaux décrits ci-dessus mais aussi celle des cytokines sécrétées par les cellules de la réaction innée, les lymphocytes CD4<sup>+</sup> se différencient en lymphocytes T helper (Th) respectivement:
  - CD4<sup>+</sup>Th1: sécrètent l'*IFN $\gamma$*  et contrôlent l'activation des cellules CD8<sup>+</sup>(Tc) et des macrophages.
  - CD4<sup>+</sup>Th2: sécrètent les *IL-4*, *IL-5* et *IL-13* et activent la réponse Ac des lymphocytes B, en particulier la synthèse des *IgE*.
  - CD4<sup>+</sup>Th17: sécrètent l'*IL-17* nécessaire à l'activation des polynucléaires neutrophiles.
- c. Enfin, les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont aussi des lymphocytes CD4<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup>CD25). Ils contrôlent la réponse immune évitant qu'elle ne devienne aberrante comme c'est le cas dans les réactions auto-immunes.

### 2.3. Les points de contrôle de la réaction immune cellulaire

Deux protéines membranaires parmi d'autres présentent un intérêt particulier car elles constituent la cible d'anticorps monoclonaux utilisés à des fins d'immunothérapie passive en oncologie, nous en reparlerons.

#### 2.3.1. CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4)

Le *CTLA-4* est structurellement apparenté au CD28 des lymphocytes T. Il lie les ligands B7.1 et B7.2 (CD80, CD86) des CPA.

Le *CTLA-4* n'est pas détectable sur les lymphocytes T au repos mais est exprimé dans les 3-4 heures qui suivent l'activation induite par le complexe TCR-CD28. Le *CTLA-4* a une affinité 10-20 fois supérieure pour B7.1 et B7.2 et donc entre en compétition avec CD28 pour la liaison avec B7. à la surface des CPA.

Alors que le complexe CD28-B7 est co-stimulant, celui CTLA4-B7 contribue à bloquer l'activation des TCR. Donc, le CTLA-4 tempère ou empêche la stimulation des lymphocytes T.

### 2.3.2. PD-1 (Programmed Death 1)

Comme le CTLA-4, le *PD-1* appartient aussi à la famille des co-récepteurs CD28. Il est activé par un de ses deux ligands *PD-L1* ou PD-L2, exprimés à la surface des CPA et sur les cellules tumorales (*PD-L1*).

*PD1* médie son effet inhibiteur subséquent en interférant dans la voie de signalisation intracellulaire.

L'intérêt thérapeutique du *CTLA-4* et du *PD-1* réside dans leur inhibition qui réactive la réponse immune anti-tumorale, nous en reparlerons.

## 3. La réaction immune plasmatique

### 3.1. Les lymphocytes B et la réaction immune plasmatique

3.1.1. Les lymphocytes B sont responsables de la synthèse des anticorps (**Ac**), glycoprotéines aussi appelées immunoglobulines (Ig), récepteurs de ces mêmes lymphocytes B (BCR).

Les lymphocytes B2 ou lymphocytes B folliculaires, présents dans les follicules lymphoïdes de la rate et des ganglions, sont principalement impliqués dans la réponse immune dite plasmatique et ce grâce à leurs BCR, Ig qui reconnaissent spécifiquement un seul épitope d'un antigène natif. Les lymphocytes B porteurs de tels récepteurs sont activés par cette liaison. Ils subissent la prolifération clonale en plasmocytes producteurs d'Ac solubles dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires, contrairement aux TCR. Ces lymphocytes B peuvent aussi se transformer en cellules à mémoire, responsable de la réponse anamnésitique.

3.1.2. Ces lymphocytes B, pour leur prolifération clonale et leur transformation en cellules à mémoire dépendent de cytokines, des lymphocytes Th et plus particulièrement des lymphocytes Th présents dans les follicules des ganglions lymphatiques (Thf).

Certains lymphocytes B ne nécessitent pas l'aide des lymphocytes Th pour produire des anticorps. Leur BCR reconnaît un Ag de nature linéaire (endotoxine ou polysaccharide microbien, p.ex.) présentant le même épitope de façon répétitive qui peut se lier simultanément à plusieurs Ig de surface. En fait, ils assurent une couverture large de protection (sentinelle) avant que les lymphocytes B2 spécifiques entrent en jeu.

### 3.2. Structure des Ig, récepteurs membranaires des lymphocytes B (BCR)

3.2.1. La molécule d'Ig est constituée de 2 chaînes lourdes (H, PM : 50kDa) et de 2 chaînes légères (L, PM : 25kDa) identiques deux à deux:



- a. Les chaînes L sont de nature (*isotype*)  $\lambda$  ou  $\kappa$ . L'isotype des chaînes H, respectivement  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  définit les 5 grandes familles (isotypes) d'Ig: IgG, IgM, IgA, IgD et IgE.
- b. Chaque isotype comprend des variants génétiques appelés *haplotypes*. La chaîne lourde des IgG permet d'identifier 4 *isoformes* numérotées de 1 à 4 (IgG1-IgG4), douées de propriétés effectrices variables.
- c. Des liaisons de nature diverse entre les chaînes L et H d'une part et entre H et H d'autre part assure la stabilité de la structure moléculaire.
- d. Enfin, les Ig peuvent exister sous différentes formes. C'est le cas des IgM de nature pentamérique alors que les IgA sont présentes sous forme de dimères.

3.2.2. Les chaînes L et H des Ig sont constituées de deux parties. L'une variable (V), NH<sub>2</sub> terminale et l'autre constante (C), COOH terminale. La partie variable (VH et VL) des chaînes H et L correspond aux 100 derniers acides aminés de leur partie NH<sub>2</sub> terminale. Leur association (VH et VL) constitue le fragment Fab capable de reconnaître et de lier l'Ag. Ainsi une molécule d'Ig possède 2 fragments Fab.

3.2.3. Ces parties variables, respectivement VH et VL, renferment 3 séquences hypervariables qui forment les CDR1, 2 et 3 (CDR: *complementary determining region*) responsables de la liaison de l'Ac à un épitope constitutif d'un Ag. Ces CDR assurent la spécificité de la liaison de l'anticorps avec son antigène. Dans ce cas, on parle de *l'idiotypie* de l'anticorps.

3.2.4. La partie constante, c'est-à-dire COOH terminale des deux chaînes H forme le fragment Fc (c pour cristallisable) responsable des fonctions effectrices de l'Ig, c.-a-d. les activités biologiques autres que celles du fragment Fab.

Les fonctions effectrices des différentes Ig varient en fonction de leur isotype:

- a. Les IgM pentamériques et les IgD constituent les récepteurs pour les antigènes à la surface des lymphocytes B.
- b. Les récepteurs cellulaires pour les fragments Fc des IgG, A et E, ont été caractérisés. Ils diffèrent par leur distribution et leur affinité. Il faut faire une place spéciale au récepteur *FcRn* (Fc récepteur néonatal) qui médie, entre autres, le transport des IgG maternelles vers le fœtus via le placenta.
- c. Les IgG polymérisées de même que les IgM associées à un antigène peuvent activer le complément. Dans les mêmes conditions, les IgE activent les mastocytes et les polynucléaires basophiles, phénomène de dégranulation conduisant à la réaction anaphylactique.

### Rappel : L'IgG, archétype des Ig

La molécule d'IgG est la plus étudiée à cause de son rôle physiopathologique, mais aussi parce qu'elle est la plus utilisée, comme réactif d'une part et comme médicament, d'autre part.

Sa structure comprend 12 domaines homologues munis de ponts disulfure: 2 domaines forment la chaîne L soit VL et CL, et 4 domaines constituent la chaîne H soit un domaine pour la partie VH et 3 domaines (CH1-CH2-CH3) pour la partie carboxy-terminale respectivement. Les deux parties V et C de l'Ig sont reliées par une région charnière entre les domaines CH1 et CH2. Elle est responsable, par exemple, de la forme flexible de l'IgG dont l'écartement des fragments Fab peut varier entre 0° (forme en Y) et 180° (forme en T)

Le fragment Fc de l'IgG joue un rôle aussi important que le fragment Fab dans l'immunité acquise. En effet, après avoir réagi avec un Ag (virus, bactérie, toxine, allergène, cellule tumorale...) par ses fragments Fab, l'IgG soustrait cet Ag de l'organisme en activant la voie classique du complément, la phagocytose ou la cytotoxicité par son fragment Fc. Nous y reviendrons dans la deuxième partie.

Le domaine CH2 des IgG opsonisant une particule est le site de liaison au C1q et aux récepteurs cellulaires pour le fragment Fc.

Les récepteurs cellulaires pour ce fragment Fc se distinguent, d'une part, par leur expression différente à la surface des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules dendritiques et NK) mais aussi par leur affinité pour les quatre isoformes de la chaînes  $\gamma$  (IgG1-IgG4). La différence d'affinité pour le fragment Fc des chaînes  $\gamma$  permet de distinguer 3 types (Fc $\gamma$ R I-II-III) de récepteurs cellulaires. A titre d'exemple, Fc $\gamma$ R1, exprimé à la surface des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, a une affinité particulièrement élevée pour les IgG1 et IgG3. Ces dernières jouent donc le rôle d'opsonine activant la phagocytose.

Les cellules NK sont aussi pourvus de récepteurs pour les fragments Fc des IgG (principalement CD16a, Fc $\gamma$ RIIIA) leur permettant de tuer leur cible au moyen de l'ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), suivie de la libération de cytokines dont *IFN  $\gamma$* .

Comme nous le verrons également, la structure du fragment Fc par ses fonctions effectrices joue un rôle primordial dans l'efficacité thérapeutique des Ac monoclonaux et en particulier ceux utilisés en cancérologie.

### 3.3. La synthèse des Ig.

Chaque lymphocyte B peut synthétiser un seul Ac, de spécificité bien définie (idiotype) en réponse à un épitope présent sur un antigène.

3.3.1. Après contact avec l'Ag, ce lymphocyte est activé, il se divise et se transforme en plasmocytes tous identiques formant un clone. C'est ce qu'on appelle la *sélection clonale*. La formation d'un clone nécessite la division d'une cellule en milliers d'autres. Ceci explique le temps de latence nécessaire à la détection des anticorps circulants lors d'un premier contact avec un immunogène.

Par contre, un second contact avec le même immunogène s'accompagne d'une réponse immunitaire plus rapide et plus importante tant pour les lymphocytes B que T. C'est l'*effet mémoire* qui sous-tend la notion de rappel en vaccination.

3.3.2. L'information génique nécessaire à la synthèse des chaînes L et H d'une Ig est présente dans les cellules lymphocytaires germinales. Cependant, cette information est dispersée sous forme de multiples segments de gènes sur 3 chromosomes différents; respectivement le chromosome 2 pour la chaîne  $\kappa$ , le chromosome 22 pour la chaîne  $\lambda$  et le chromosome 14 pour la chaîne H.

La lymphopoïèse s'accompagne d'un réarrangement (une recombinaison) somatique des différents segments de gènes, ce réarrangement est nécessaire à la formation d'un exon final, la transcription en RNA et donc à la synthèse de l'Ac. Cette recombinaison somatique explique pourquoi la réaction immune spécifique est acquise et non innée.

C'est la diversité du processus combinatoire entre différents segments de gènes qui explique la diversité du répertoire des Ig. Une diversité supplémentaire est obtenue en combinant les différentes chaînes H avec les chaînes  $\lambda$  ou  $\kappa$ .

### **3.4. Activation des lymphocytes B folliculaires et réaction immune plasmatique.**

Cette réaction concerne les antigènes de nature protéinique. Elle se produit en deux temps et à deux niveaux.

Comme pour l'activation des lymphocytes T, deux signaux sont requis pour l'activation des lymphocytes B, limitant ainsi les phénomènes de réaction erronée dont celle dirigée contre le moi : deux précautions valent mieux qu'une.

3.4.1. Le premier de ces 2 signaux est fourni par le complexe corécepteur du BCR.

- a. Les lymphocytes sont stimulés à la surface des follicules dits primaires ou les cellules dendritiques hyperdigitées présentent l'Ag aux BCR des lymphocytes B.

Un épitope de cet Ag, protéine à l'état natif, réagit avec le paratope du BCR membranaire, IgM ou IgD monoclonale. Ainsi, contrairement aux récepteurs des lymphocytes T, ces BCR peuvent reconnaître un épitope d'un antigène à l'état natif.

- b. Par analogie avec les TCR, ces BCR sont associés à des co-récepteurs; dans ce cas  $Ig\alpha$  (*CD79a*) et  $Ig\beta$  (*CD79b*) responsables de la transmission du signal de transduction intracellulaire. Ce dernier est nécessaire à l'activation du lymphocyte B.
- c. Ce complexe BCR est associé à d'autres protéines membranaires dont CD21, un récepteur pour le fragment C3d avec lequel il pourra interagir en cas d'activation du complément par les complexes immuns.

Le complexe Ag-BCR est internalisé et digéré en peptides dans un endosome.

3.4.2. Le deuxième signal est déclenché au niveau du centre germinatif, partie centrale du follicule, siège d'une activité métabolique importante.

- a. Un peptide, issu de la protéolyse du complexe Ag-BCR réapparaît à la surface du lymphocyte B associé à une molécule du CMH de classe II. Le lymphocyte B agit donc comme une CPA et présente le complexe peptide-CMH à un lymphocyte Th folliculaire (Thf). Ce dernier, dérivé d'un lymphocyte T CD4+ reconnaît le complexe peptide-CMH à la surface du lymphocyte B si ce

peptide est identique à celui présenté par une CPA dans la phase d'activation de la réaction immunitaire cellulaire. Lors de cette rencontre, il y a formation d'une synapse et liaison du complexe peptide-CMH du lymphocyte B au TCR du lymphocyte Thf.

- b. Ce contact cellulaire entraîne la liaison du ligand B7 du lymphocyte B au CD28 du lymphocyte Thf et la surexpression du **CD40L** à la surface du lymphocyte Thf permettant sa liaison avec le CD40 à la surface du lymphocyte B, et complétant ainsi la synapse immunitaire.

Celle-ci est responsable de la prolifération du lymphocyte B et de sa différenciation en plasmocytes et en cellules à mémoire de longue vie. Ces dernières, lors de contacts répétés avec le même antigène (réponse anamnésique du rappel lors de la vaccination) sont le siège du changement d'isotype (*isotype switching*) et d'hypermutations somatiques conduisant à la synthèse d'anticorps d'affinité accrue (*affinity maturation*).

- c. Différentes cytokines dont IL-21 apportent aussi leur aide aux lymphocytes B dans leur prolifération, la synthèse d'anticorps de haute affinité, la différenciation et le changement d'isotype de l'Ig synthétisée. A titre d'exemple, la synthèse d'IgG est induite par *IFN- $\gamma$*  du moins chez la souris, celle de *IgE* est médiée par *IL-4* des lymphocytes Th2, et la synthèse des IgA mucoales est stimulée par transforming growth factor - $\beta$  (*TGF- $\beta$* ).

Contrairement aux TCR, ces différentes molécules d'Ig peuvent être scindées du support membranaire des plasmocytes médullaires et libérées sous forme soluble dans le plasma ou elles vont participer à la réaction antigène-anticorps.

**En conclusion**, la réponse immunitaire spécifique n'est pas un phénomène isolé mais un aboutissement complexe préparé par la réaction immunitaire innée. En effet, les deux réactions immunitaires sont en contact principalement par deux types de cellules de la réaction innée, les cellules NK et les CPA, qui collaborent avec les lymphocytes T et avec les lymphocytes B. De plus, des médiateurs solubles comme les interleukines et les chimiokines assurent le contact entre ces différentes cellules et participent à leur activation.

#### Références utiles pour en savoir plus :

- La treizième édition (2017) de : Roitt's Essential Immunology publié chez Wiley Blackwell par P.J. Delves, S.J. Martin, D.R. Burton, I. M. Roitt.
- La neuvième édition (2018) de : Cellular and Molecular Immunology publié chez Elsevier par A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S.Pillai.

**PARTE II**  
**RÉACTION IMMUNE et IMMUNOTHÉRAPIE**

# I. La réaction antigène-anticorps

## 1. Immunogène, antigène et haptène

### 1.1. Définition

Nous avons déjà défini la nature des anticorps (Ac) et en particulier celle des anticorps d'utilité thérapeutique soit les immunoglobulines G (IgG).

Mais au fait qu'en est-il de l'antigène (Ag) qui a servi à induire la synthèse d'un ou plusieurs anticorps?

1.1.1. En effet, étymologiquement parlant, l'Ag est celui qui génère (-gène) un Ac (anti-). À l'heure actuelle, cette fonction antigénique, celle de générer un anticorps est remplacée par le terme *immunogène*. Ceci semble logique puisque cette fonction génératrice d'anticorps, de déclencher une réaction immune n'est qu'une étape de la réaction immune spécifique proprement dite.

Un Ag se définit donc comme une molécule pouvant réagir avec un récepteur des lymphocytes T et B, donc avec un Ac dans ce dernier cas.

1.1.2. Les immunogènes sont, rappelons-le, des molécules complexes porteuses d'*épitopes*. Ces épitopes sont des structures tridimensionnelles reconnues par le *paratope* de l'Ac c'est-à-dire les CDR de l'Ig formés des séquences hypervariables des chaînes H et L.

Dans les faits, un immunogène peut renfermer plusieurs épitopes différents capables de stimuler la synthèse de plusieurs anticorps monoclonaux de spécificité différente qui forment un antisérum polyclonal.

### 1.2. Quelle subtilité cette définition cache-t-elle?

1.2.1-En fait un immunogène est un antigène alors que l'inverse n'est pas nécessairement vrai. En effet, certaines molécules peuvent réagir avec un anticorps mais ne peuvent en induire la synthèse. Ces molécules sont des *haptènes*.

Pour être immunogène, une molécule doit posséder une certaine complexité de structure, une masse moléculaire élevée, ordinairement supérieure à 1kDa, et être génétiquement étrangère à l'espèce animale réceptrice c.-à-d. celle qui reçoit l'immunogène ordinairement par voie sous cutanée.

1.2.2. Illustrons ce propos par un exemple: le clenbutérol qui en plus de son usage vétérinaire est utilisé comme agent dopant mais aussi pour structurer la masse musculaire.

a. Ce clenbutérol (masse moléculaire de 277 Da) n'est pas immunogène, heureusement pour les sportifs! C'est un haptène qui peut devenir immunogène une fois couplé par méthode chimique à l'albumine du sérum bovin (BSA), par exemple. Cette dernière de masse moléculaire élevée et de structure complexe

est un immunogène pour différentes espèces animales autres que les bovidés, par exemple la souris.

- b. Si l'immunogène clenbutérol-BSA est injecté par voie sous-cutanée à une souris, les lymphocytes B ganglionnaires de celle-ci en collaboration avec les CPA et les lymphocytes T CD4+ helper vont d'abord synthétiser des IgM et ensuite des IgG lors d'injections de rappel et ce contre différents motifs antigéniques, les épitopes de la BSA mais aussi contre le clenbutérol que le système immunitaire de la souris a reconnu comme un épitope faisant partie de l'immunogène (clenbutérol-BSA). Cet haptène peut donc être considéré comme un épitope pouvant réagir avec un paratope spécifique.

## **2. Spécificité et affinité: deux caractéristiques essentielles de la liaison antigène-anticorps**

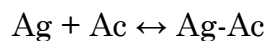
### **2.1. La spécificité**

La spécificité ou plus exactement le manque de spécificité d'un anticorps est la capacité de celui-ci à reconnaître une structure moléculaire proche de celle contre laquelle il a été synthétisé. On parle alors de réaction croisée. Prenons comme exemple les anticorps anti-clenbutérol, ils peuvent aussi reconnaître d'autres  $\beta_2$  agonistes comme le salbutamol de structure chimique proche.

### **2.2. L'affinité**

L'affinité désigne l'intensité de la liaison de nature non covalente qui unit l'épitope au paratope. Il est évident que l'affinité dépend en partie du moins de la spécificité.

Cette réaction de l'épitope avec son paratope correspondant est une réaction réversible:



Cette équation est régie par une constante d'équilibre ou constante d'affinité:

$$K_a = (\text{Ag-Ac}) / (\text{Ag}) \cdot (\text{Ac})$$

Cette constante de liaison est exprimée en  $M^{-1}$ . Pour un Ac d'affinité élevée nécessaire à la formation d'un complexe immun (Ag-Ac) stable, l'équilibre est déplacé vers la droite. C'est le cas pour les Ac monoclonaux utilisés en immunothérapie dont la  $K_a$  est égale à  $10^8$ - $10^{10} M^{-1}$ .

Une autre façon d'exprimer l'affinité d'une liaison Ag-Ac est d'utiliser l'inverse de  $K_a$  c'est-à-dire la constante de dissociation ( $K_d$ ): un anticorps de haute affinité possède une  $K_d = 10^{-8}$ - $10^{-10} M$ , donc  $1/K_d = 10^9 M = 1 nM$ .

Enfin, l'affinité caractérise l'intensité de la liaison d'un seul fragment Fab avec son épitope correspondant. Lorsque on considère les 2 fragments Fab d'un Ac, on parle plutôt d'avidité qui est supérieure à la somme des affinités des deux Fab, c'est l'effet

bonus, la rupture des 2 liaisons simultanément est moins probable que celle d'une seule liaison.

**En conclusion**, les notions d'affinité et de spécificité, d'abord définies et utilisées pour les dosages immunologiques in vitro constituent, aussi et principalement à l'heure actuelle les pierres angulaires de l'immunothérapie qui fait l'objet de cette seconde partie.



## II. L'immunothérapie active : la vaccination

### 1. Les origines: un bref rappel

1.1. La pratique empirique de la vaccination est ancienne, bien plus ancienne que l'objectivation de son efficacité par les travaux scientifiques des deux siècles passés. Elle met à profit les 2 caractéristiques principales de la réaction d'un antigène avec son anticorps correspondant: la spécificité et l'affinité.

1.2. Mais au fait, pourquoi ce terme vaccination? Il ne suggère nullement une réaction immune, une réaction antigène-anticorps. Le mot vaccin et donc vaccination vient du mot *vaccine*, la variole de la vache, en latin *vacca*. Variole origine lui-même de deux mots latins: *varus* et *varius* signifiant la pustule et moucheté, respectivement. En effet, la vaccine chez la vache mais aussi d'autres espèces animales et la variole chez l'homme sont toutes deux caractérisées par des pustules mouchetées.

1.3. En 1796, un médecin anglais, Edward Jenner, objectiva le phénomène de variolisation connue depuis le moyen âge, l'antiquité peut-être. Il inocula un jeune garçon avec le pus d'une pustule prélevée chez une fermière infectée par la vaccine, la variole de la vache, bénigne chez l'homme. Il observa que ce garçon était ultérieurement protégé contre la variole humaine.

Vacca, varius, variole, vaccine: la vaccination était née.

1.4. Cette expérience d'Edward Jenner vieille de plus de deux siècles est à l'origine des travaux de Louis Pasteur qui en 1855 met au point un vaccin contre la rage. Comme pour la découverte de Jenner, celle de Louis Pasteur repose sur la réaction immunologique croisée due à un épitope identique commun à deux souches microbiennes: l'une virulente, l'autre pas.

1.5. Ainsi, les travaux de ces bienfaiteurs de l'humanité au XVIII<sup>ème</sup> et au XIX<sup>ème</sup> siècles ouvraient la voie à l'immunisation prophylactique contre les maladies infectieuses dont l'efficacité a conduit à l'éradication presque complète au XXI<sup>ème</sup> siècle de nombreuses affections bactériennes et virales, jadis mortelles.

### 2. La réaction immune et la vaccination

2.1. L'efficacité d'un vaccin, par l'administration d'un immunogène, repose sur une réaction à deux niveaux, mais interdépendants comme vu précédemment. Tout d'abord, le déclenchement de la réponse immune innée, dite naturelle. Ensuite et principalement, la prolifération clonale et l'effet de mémoire qui caractérisent les phases cellulaire et plasmique de la réponse immune spécifique, dite acquise.

Un premier contact avec l'immunogène, dont les caractéristiques ont été décrites, conduit à la synthèse des IgM (les récepteurs à la surface des lymphocytes B) suivie

d'une synthèse discrète des IgG sous tendue par la prolifération clonale des plasmocytes et la mémoire des lymphocytes T et B.

2.2. Lors d'un rappel avec le même immunogène, le temps de latence nécessaire à la synthèse des IgG est plus court (effet de mémoire) alors que le profil des IgM reste semblable. La prolifération clonale des plasmocytes est responsable d'une synthèse des IgG plus soutenue, plus importante et d'affinité améliorée. Ces différentes caractéristiques concourent à une protection optimale lors de contacts répétés avec l'agent pathogène de notre environnement ou à l'occasion des rappels dans un processus de vaccination.

Cette synthèse des IgG, nous l'avons décrit ne dépend pas seulement des lymphocytes B mais aussi des lymphocytes T et des CPA supports de la réaction immune cellulaire. Ainsi, la présence d'un adjuvant stimule la phase cellulaire de la réaction immune.

### **3. Nature des Immunogènes**

#### **3.1. Les microorganismes inactivés**

Après culture sur différents types de milieux, les microorganismes, virus ou bactéries, sont inactivés par un agent chimique (ex: la formaldéhyde) ou physique (ex: la chaleur). Ce processus d'inactivation entraîne une perte de la virulence mais non de l'immunogénicité qui reste semblable ou identique à celle des agents pathogènes vivants.

À titre d'exemple, parmi les vaccins disponibles au Canada, citons le vaccin Salk anti-poliomyélite, le vaccin anti-choléra et antirabique.

#### **3.2. Les microorganismes vivants atténués**

Dans ce cas, le vaccin est un microorganisme vivant d'un pouvoir immunogène semblable voire identique à la souche pathogène mais dépourvu de virulence.

Plusieurs méthodes d'atténuation existent pour la préparation de tels vaccins. Citons 2 exemples:

- L'utilisation d'une souche hétérogène virulente pour une autre espèce mais non pour l'homme. C'est le cas du virus de la vaccine bovine (cowpox) efficace pour éradiquer la variole.
- Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), du nom de leurs découvreurs, est une souche de *Mycobacterium bovis* rendue non virulente par les conditions de culture.

Le vaccin au moyen d'une souche vivante atténuée provoque une réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>) et une stimulation antigénique soutenue principalement au niveau de la mémoire.

Le problème majeur mais rare associé à une souche microbienne atténuée est la possibilité, minime sans doute, que cette souche retrouve sa virulence par une rétro-mutation, ce qui fut le cas avec le vaccin Sabin anti-poliomyélite.

### **3.3. Les anatoxines**

Les anatoxines sont des toxines inactivées. C'est le cas du vaccin contre le tétanos et contre la diphtérie. Les anatoxines utilisées sont démunies de toxicité mais ont un pouvoir immunogène identique à la toxine native.

### **3.4. Les oligosaccharides bactériens**

Les polysaccharides de *Hemophilus influenza* et de *Streptocoque pneumoniae* sont utilisés pour vacciner contre ces 2 souches microbiennes.

Comme mentionné précédemment, les polysaccharides capsulaires sont peu immunogènes. Afin de pallier cette lacune, ces structures sont donc couplées à une protéine (anatoxine tétanique, CRM 197 p. ex.) qui sert de vecteur. Ce type de vaccin n'est cependant pas reconnu par le complexe CMH classe I-lymphocyte T CD8<sup>+</sup>.

### **3.5. Vaccins produits par ADN recombinant**

Des vaccins synthétisés par la méthode de l'ADN recombinant sont utilisés pour prévenir l'hépatite B et le cancer associé aux infections à papillomavirus.

Le vaccin anti-hépatite B consiste en l'antigène de surface recombinant du virus (Ag HBs) produit dans des cellules de levures.

Le vaccin contre le papillomavirus (HPV, human papillomavirus) développé pour prévenir le cancer de l'utérus utilise lui aussi des protéines virales recombinantes représentatives de différentes souches de HPV.

Cette approche a ouvert un champ de recherche visant à développer des vaccins utilisant des virus ou des plasmides comme vecteurs de l'ADN codant pour l'antigène d'intérêt.

### **3.6. Les vaccins utilisant l'ARNm**

L'injection de l'ARN messenger codant pour une protéine spécifique induit in vivo la synthèse de cet immunogène protéinique.

Cette façon de faire court-circuite l'ADN nucléaire et met à profit la traduction protéinique de l'ARNm injecté dans le cytoplasme des CPA de l'hôte.

Contrairement aux vaccins traditionnels décrits ci-dessus, l'obtention d'un vaccin utilisant un ARN messenger est rapide. Celle-ci explique le succès des campagnes de vaccination anti *SARS-CoV-2* dans la lutte contre le COVID 19.

Cependant, la rapidité de la confection d'un tel vaccin n'est pas le fruit d'une sérendipité. Bien au contraire, elle repose sur de nombreux travaux de recherche de

trois décennies consacrées principalement aux défis suivants. D'une part, la synthèse et la purification d'une séquence d'ARNm spécifique et fonctionnel, résistant au métabolisme *in vivo*. D'autre part la vectorisation de cette molécule d'ARNm pour sa capture par les CPA le plus souvent par des nanoparticules chargées négativement, vers les CPA, relai indispensable vers la réaction immune spécifique.

Le lecteur intéressé trouvera l'information pertinente complémentaire dans :

Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 ;586:516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.

### **III. L'immunothérapie passive**

#### **1. Les anticorps maternels**

Pendant la grossesse, le transport placentaire des IgG maternelles via les récepteurs *FcRn* présents à la surface des syncytiotrophoblastes du placenta confèrent au fœtus une immunoprotection passive. Un phénomène semblable, médié par les mêmes récepteurs, se poursuit après la naissance par absorption intestinale des IgG du cholostrum maternel. Les IgA du lait maternel, par contre, présentes sous forme d'IgA sécrétoire (IgAS) assurent une protection intestinale au nouveau-né.

#### **2. La sérothérapie**

En 1888, Émile Roux et Alexandre Yersin isolent la toxine diphtérique qu'ils utiliseront pour développer un immun sérum chez le cheval.

En 1890, Emil von Behring et Danshaku Kitasato montrent que le pouvoir protecteur d'un sérum immun développé chez le cheval contre la toxine diphtérique ou tétanique est transférable et ce grâce aux anticorps qu'il contient.

Ces expériences ouvrent la voie à l'immunothérapie passive. Celle-ci consiste à administrer des anticorps spécifiques qui confèrent au patient une protection momentanée et passagère associée à la demi-vie des IgG. Ces anticorps sont fournis par un sérum humain ou animal (cheval) hyper immun.

L'administration de ces sérums immuns n'est pas démunie d'effets secondaires dont principalement les réactions d'hypersensibilité de type I également connue comme l'hypersensibilité immédiate ou anaphylactique, et de type III dite l'hypersensibilité à complexes immuns.

À l'heure actuelle on privilégie les IgG d'origine humaine ou des anticorps monoclonaux humanisés.

## **IV. L'immunothérapie passive et spécifique : Les anticorps monoclonaux, définition, production, nomenclature.**

### **1. Définition et production**

#### **1.1. Définition**

Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline, le plus souvent une IgG, dont le paratope a une spécificité et une affinité bien définie pour un seul épitope de l'immunogène. Cette IgG monoclonale est elle-même produite par un clone de plasmocytes tous identiques, dérivé d'un seul lymphocyte B.

#### **1.2. Production**

Il est pratiquement impossible d'isoler une Ig monoclonale à partir des Ig polyclonales d'un immun sérum. Donc, si isoler un anticorps monoclonal n'est pas possible, il faut le produire.

Deux techniques sont principalement utilisées dans la plupart des laboratoires producteurs d'anticorps monoclonaux: la technique des hybridomes et la technique de transformation lymphoblastoïde par le virus d'Epstein Barr (EBV). Nous décrirons la méthode des hybridomes, la plus utilisée.

Cette méthode a été mise au point par George Köhler et César Milstein en 1975. Elle permet de produire des anticorps monoclonaux (Monoclonal antibody : mab) *in vitro* à partir d'un hybridome résultant de la fusion entre une cellule myélomateuse immortelle et un plasmocyte B murin. Cette démarche expérimentale comporte les étapes suivantes:

La première étape, *in vivo*, consiste en une immunisation (une vaccination) d'une souris au moyen de l'immunogène contre lequel on veut l'obtention d'un ou plusieurs anticorps monoclonaux dépendamment du nombre d'épitopes de cet immunogène. Cette immunisation fait d'ordinaire appel à un adjuvant qui potentialise la présentation de l'immunogène et la prolifération des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.

La deuxième étape, après un ou plusieurs rappels, consiste à réaliser *in vitro* la fusion des différents plasmocytes B isolés de la rate avec les cellules d'une lignée myélomateuse. Les cellules fusionnées hybrides sont appelées hybridomes. Ceux-ci sont sélectionnés dans des conditions de culture spécifiques qui élimine les deux types de cellules parentales.

La troisième étape est le clonage par dilution limite. Il permet d'isoler un hybridome d'intérêt c.-a.-d. celui sécrétant l'IgG de spécificité et d'affinité recherchées.

Cet hybridome immortel est amplifié soit en le cultivant *in vitro* en système bioréacteur pour l'obtention d'un concentré de l'anticorps monoclonal ou en

l'injectant dans l'abdomen de la souris Balb/c pour l'obtention d'un liquide d'ascite riche en ce même anticorps monoclonal.

Cet hybridome peut être congelé en vue d'une production future.

## **2. Utilisation des anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux ont d'abord été produits à des fins diagnostiques. Ils sont un outil analytique puissant *in vitro* pour les dosages immunologiques de molécules exogènes (ex: médicaments) ou endogènes (ex: hormones, cytokines, marqueurs tumoraux). *In vivo*, ils ont permis les méthodes de ciblage telles l'immunoscintigraphie.

L'utilisation thérapeutique de ces mêmes anticorps constitue un champ d'application en plein développement. D'abord utilisés pour prévenir les réactions de rejet après une greffe d'organe, ils représentent à l'heure actuelle une avancée majeure dans le traitement de plusieurs pathologies comme les cancers ou les maladies auto immunes, nous allons les décrire.

Cependant, l'IgG monoclonale de souris injectée à un patient est reconnue comme étrangère, comme le non-moi, par le système immunitaire du patient. En d'autres termes, cet anticorps monoclonal, outre son effet thérapeutique recherché, se comporte comme un vaccin stimulant la synthèse d'IgM humaines et ensuite d'IgG anti-IgG de souris (HAMA: Human Anti-Mouse Antibody) lors d'injections subséquentes dans un traitement chronique, par exemple. Ces HAMA sont présents chez quelque 80% des patients traités avec les anticorps monoclonaux de souris.

Ces phénomènes d'immunisation s'accompagnent de la formation de complexes Ag-Ac qui sous-tendent des réactions d'hypersensibilité.

## **3. Perfectionnement des anticorps monoclonaux**

Les avancées technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire et la bioinformatique ont permis de développer rapidement de nouveaux types d'immunoglobulines plus proches des anticorps humains et donc de biocompatibilité accrue associée à une incidence moindre des HAMA.

Les anticorps monoclonaux de souris ont donc été progressivement modifiés en anticorps chimériques, humanisés et enfin humains.

### **3.1. Anticorps monoclonaux chimériques**

Comme son nom l'indique, un anticorps chimérique est composé de deux parties issues de deux espèces animales différentes. La combinaison des domaines variables murins et des domaines constants humains est la plus répandue mais d'autres combinaisons sont également réalisables.

Les anticorps chimériques sont obtenus en greffant les parties constantes H et L de l'IgG humaine sur les parties variables H et L d'un anticorps monoclonal de souris.

Dans ce cas la partie variable (30% de l'Ig) qui renferme le fragment Fab est d'origine murine alors que la partie effectrice ou constante (Fc, 70% de l'Ig) est humaine. Cet anticorps monoclonal conserve donc la spécificité et l'affinité de l'anticorps murin obtenu tel que décrit ci-dessus.

L'obtention de tels anticorps fait appel aux techniques de biologie moléculaire : clonage et fusion des ADN codant respectivement pour les parties V murines et C humaines avant l'expression de l'IgG monoclonale chimérique *in vitro*.

### **3.2. Anticorps monoclonaux humanisés**

La synthèse d'anticorps monoclonaux humanisés constitue une autre avancée dans la recherche de la biocompatibilité. En effet, non seulement les parties C des chaînes H et L sont humaines, mais aussi la charpente des parties variables, c.-à-d. les séquences d'acides aminés entourant les parties hypervariables lesquelles forment les CDRs. Dans ce cas, plus de 90% de la structure est d'origine humaine.

Ces régions hypervariables sont d'origine murine. Les CDRs de l'anticorps humanisé ont, en théorie, une spécificité et une l'affinité pour l'épitope choisi identiques à celles de l'anticorps monoclonal de souris dont ils sont issus.

Suite à l'isolation des gènes d'intérêt codant pour les régions CDRs des chaînes L et H de l'anticorps monoclonal de souris, il est possible de cloner ces régions dans un vecteur d'expression possédant les gènes codant pour les parties constantes de l'anticorps humain. Ce vecteur est utilisé pour transférer une lignée cellulaire de mammifère qui produira l'anticorps monoclonal humanisé.

Outre les techniques de biologie moléculaires, la synthèse de tels anticorps humanisés nécessite également des outils informatiques permettant la modélisation en structure 3D du futur anticorps humanisé pour optimiser les propriétés des CDRs tout en tenant compte de la nature des acides aminés adjacents (SDR: specificity determining residues) qui contribuent à la stabilité des fragments Fab.

### **3.3. Anticorps monoclonaux humains**

Plus récemment, deux nouvelles techniques ont permis de s'affranchir totalement de la part murine des anticorps monoclonaux et d'obtenir des anticorps monoclonaux totalement humains. Deux techniques ont été introduites : les souris transgéniques et le « phage display ».

La méthode la plus fréquemment utilisée est celle des «XenoMouse», autrement dit de souris transgéniques qui expriment des IgG humaines.

D'une façon schématique, la première étape consiste à inactiver les gènes codant pour les Ig murines dans une cellule souche embryonnaire de souris et à transférer cette cellule avec l'ADN codant pour les IgG humaines.

Les étapes suivantes sont similaires à celles décrites ci-dessus pour l'obtention des anticorps monoclonaux : immortalisation de la cellule transférée par fusion avec

une cellule myéломateuse, mise en culture, sélection du clone d'intérêt par dilution limite, mise en expansion pour la production de l'Ac humain et conservation par congélation.

La technique du phage display consiste à exprimer (display) les fragments d'anticorps à la surface d'un phage filamenteux en fusion à une protéine de la capsidie de ce dernier.

Le point de départ de la technique du phage display est un schéma classique d'immunisation in vivo. Il conduit à la production de plasmocytes à partir desquels l'ARNm est extrait. Il est utilisé pour la synthèse d'ADNc.

Ces ADNc sont intégrés dans l'ADN d'un phage filamenteux M13. Les fragments d'anticorps sont coexprimés à la surface du phage avec la protéine capsidienne pIII.

Une souche d'E Coli est alors transfectée avec la banque de bactériophages ce qui permet la multiplication de ces derniers.

Les phages d'intérêt c.-a.-d. exprimant le fragment d'anticorps d'affinité désirée sont alors détectés et sélectionnés par une réaction anticorps-antigène de type ELISA en phase hétérogène.

#### **4. Nomenclature des anticorps monoclonaux**

4.1. La nomenclature des anticorps monoclonaux a donné lieu à plusieurs révisions et a été arrêtée par deux directives de l'OMS, l'une en 2014 (<http://www.who.int/medicines/Services/inn/BioRev2014.pdf>), l'autre en 2017 (<http://www.who.int/medicines/Services/inn/meetings/eng/>). Deux révisions plus récentes respectivement en 2021 et 2022 ont apporté des modifications supplémentaires à cette nomenclature.

Dans un souci de clarté, nous nous limiterons aux recommandations des deux directives de 2014 et 2017. Le cas échéant et pour les cas spécifiques, nous ferons appel aux recommandations adoptées dans les révisions de 2021 et 2022.

4.2. La nomenclature arrêtée en 2014 nous renseigne sur la nature de l'anticorps monoclonal, son origine et sa cible thérapeutique.

Dans l'ordre, de la droite vers la gauche, nous pouvons distinguer:

- Le suffixe « mab » pour monoclonal antibody. Ce suffixe est le même pour tous les anticorps monoclonaux, chimériques, humanisés ou humains.
- Le premier préfixe, à gauche du suffixe mab indique l'origine de ce mab, la façon dont il a été synthétisé.



Préfixe	Pour
-o-	Souris
-u-	Humain
-xi-	Chimérique
-zu-	Humanisé
-axo-	Hybride rat/souris

Exemples :

- o-mab : anticorps monoclonal (mab) de souris.
  - xi-mab: anticorps monoclonal (mab) chimérique (xi).
  - zu-mab: anticorps monoclonal (mab) humanisé (zu).
  - u-mab : anticorps monoclonal (mab) humain (u).
- En vue de développements futurs, cette nomenclature internationale a prévu d'autres préfixes.
  - Le deuxième préfixe à gauche de mab indique la cible thérapeutique de cet anticorps monoclonal, par exemple :

Préfixe	Cible
-tu-	Tumeur
-li-	Système immunitaire
-ci-	Système cardiovasculaire
-ki-	Interleukine
-vi-	Virus
-so-	Os

- Le troisième préfixe est laissé à la discrétion du fabricant.

#### 4.3. La directive de 2017 apporte des modifications à cette nomenclature.

- Le suffixe mab est conservé.
- Les nouveaux anticorps monoclonaux non encore enregistrés sont dispensés du premier préfixe, leur origine.
- Cette directive précise le deuxième préfixe de la façon suivante :

Préfixe	Cible
-ami	Serum amyloid protein (SAP, amyloïdose)
-ba-	Bactérie
-ci-	Système cardiovasculaire
-fung-	Champignon ( fungal)
-gros-	Facteurs de croissance musculosquelettique et leurs récepteurs
-ki-	Interleukine
-li-	Système immunitaire
-ne-	Système nerveux

-os-	Os
-toxa-	Toxine
-tu-	Tumeur
-vet-	Vétérinaire
-vi-	Virus

Exemples :

- tuximab: anticorps monoclonal (mab) chimérique (xi) ayant pour cible une tumeur (tu)
  - lizumab: anticorps monoclonal (mab)humanisé (zu) ayant pour cible le système immun(li)
- Le troisième préfixe dit préfixe fantaisiste (sic!) est laissé à la discrétion du fabricant.

Exemples :

- Cé-tu-xi-mab: anticorps monoclonal (mab) chimérique (xi) ayant pour cible une tumeur (tu).
- Toci-li-zu-mab: anticorps monoclonal (mab) humanisé (zu) ayant pour cible le système immunitaire (li).

## V. Les anticorps monoclonaux approuvés par la FDA utilisés pour l'immunothérapie passive : Cibles spécifiques et inventaire

C'est dans un souci didactique que cet inventaire a été dressé.

Pour tenter d'atteindre cet objectif, nous nous sommes basés sur les notions théoriques et sur la nomenclature définie ci-dessus, nous avons classé ces anticorps en fonction de leur cible thérapeutique, de leur *spécificité idiotypique*. La *constante de dissociation (Kd)*, inverse de la *constante d'affinité*, du complexe Ag-Ac formé par l'Ac monoclonal et *un épitope* de sa cible thérapeutique est de l'ordre de la nM.

Pour chaque idiotype, nous avons défini les différents isotypes agréés par la FDA. L'isotype de la chaîne légère ne semble pas influencer les propriétés effectrices de l'anticorps. Dans la majorité des cas, il est de type  $\kappa$  et ne sera pas mentionné.

L'isotype de la chaîne lourde des anticorps agréés à ce jour est de type  $\gamma$ .

La sous classe (IgG1-IgG4) et ses modifications éventuelles (mutations, délétions) sont sélectionnées par le fabricant en fonction de l'efficacité thérapeutique recherchée pour chaque anticorps monoclonal. Elles sont mentionnées dans le texte.

Enfin, les anticorps monoclonaux de même que les cibles nouvelles ayant reçu le **feu vert** de la FDA en 2023 sont indiqués en **vert**.

## 1. Cible : Le domaine cardiovasculaire (xxCIxxMAB)

Anti VEGF-A <sup>1, 2, 3, 4</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Vascular endothélium growth factor A (VEGF-A) communément dénommé VEGF est un des 7 membres de la famille du même nom.

VEGF-A est un facteur de croissance produit par différents types de cellules dont, par exemple, les macrophages, les plaquettes et certaines cellules tumorales. Il agit principalement mais non exclusivement au niveau de l'endothélium, stimulant la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales.

Le VEGF-A dont il existe différentes isoformes issues d'un épissage alternatif de son pré-ARNm est un homodimère qui exerce ses activités vasodilatatrices et angiogéniques en stimulant principalement deux types de récepteurs endothéliaux, respectivement VEGFR1 et VEGFR2 doués de propriétés tyrosine kinase. C'est principalement VEGFR2 qui médie les propriétés anti apoptotiques du VEGF-A et son rôle essentiel dans l'angiogenèse des tissus normaux mais aussi néoplasiques.

Ainsi, le VEGF-A de même que ses récepteurs jouent un rôle central dans la néovascularisation tumorale mais aussi rétinienne. Cette néovascularisation de la macula à partir de vaisseaux préexistant, stimulée par l'hypoxie, est associée à la rétinopathie diabétique et à la dégénérescence maculaire liée à l'âge, caractérisées par une perte de la vision centrale.

Les stratégies anti VEGF-A dans le cancer visent à inhiber les fonctions angiogéniques dans la croissance tumorale et la production de métastases. Elles sont indiquées dans les adénocarcinomes gastriques et gastrointestinaux avancés après chimiothérapie de première ligne.

Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge mais aussi la rétinopathie diabétique, l'inhibition ou l'antagonisme du VEGF-A a pour but de freiner l'angiogenèse oculaire et l'œdème rétinien et donc d'améliorer la vision chez les patients atteints d'une affection chorioretinienne.

### Anticorps monoclonaux

- Ramucirumab (Cyramza, Eli Lilly), IgG1 humanisée.  
Il antagonise le VEGF-A en se liant au domaine extravasculaire du VEGFR2 avec une affinité de l'ordre de la picomole.
- Bevacizumab (Avastin, Roche), IgG1 humanisée, le premier inhibiteur de VEGF-A.
- Biosimilaire : Bevacizumab (MVASI, Amgen), IgG1 humanisée.
- Ranibizumab (Lucentis, Genentech Novartis), Fragment Fab du bevacizumab.

- Brovacizumab (Beovu, Novartis), ScFv de type κ humanisée.
- Un *single chain variable fragment* (ScFv) est en fait une protéine monocaténaire résultant de la fusion des séquences VH et VL d'une Ig, connectées par une séquence peptidique de 25 AA. Ce n'est donc pas un fragment d'anticorps dépourvu du fragment Fc. Sa masse moléculaire de seulement 26 kDa en facilite la pénétration intra tissulaire.

### Un peu d'histoire

Dans un article intitulé: *Therapeutic antibodies in ophthalmology old is new again (mabs 2010; 22: 176-180)* Charlotte Magdelaine-Beuzelin nous rappelle que Henri Coppez, ophtalmologiste belge, a été le premier en 1895 à utiliser l'immunothérapie pour traiter une infection oculaire. Il a mis à profit l'antisérum antidiphtérique développé par Pierre Paul Émile Roux en 1894 pour traiter la diphtérie de la conjonctive et ce par voie systémique mais aussi locale par infusion conjonctivale.

Le même Henri Coppez, avec son collègue Marcel Danis, fut aussi le premier en 1923, il y a un siècle, à décrire la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge. En 2006, le premier anticorps monoclonal anti VEGF-A était agréé par la FDA.

## Anti VEGF-A et anti ANGIOPOIÉTINE <sup>5, 6</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Angiopoïétine 2 (Ang-2) est un des membres de la famille des angiopoïétines qui en compte 4. C'est un facteur de croissance jouant un rôle important dans l'angiogenèse. Les isoformes 1 et 2, les plus étudiées sont respectivement agoniste et antagoniste pour un récepteur endothélial de type tyrosine kinase (Tie- 2).

De concert avec VEGF-A, Ang-2 contribue au développement, à la maturation et à la perméabilité de l'endothélium vasculaire. Elle joue aussi un rôle primordial dans l'angiogenèse pathologique et l'altération de la perméabilité vasculaire caractéristiques de la rétinopathie diabétique et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Comme VEGF-A, Ang-2 est exprimée par les cellules musculaires lisses et les péricytes entourant l'endothélium vasculaire et régule la vasculogenèse. Elle agit de façon paracrine sur ce dernier.

L'anticorps monoclonal *bispécifique* est un hétérodimère capable de se lier simultanément à Ang-2 et VEGF-A. Il est utilisé pour prévenir et supprimer la prolifération de l'endothélium, la néovascularisation et la perméabilité vasculaire associée à un épaissement de la rétine dans l'ADM (Age Related Macular Degeneration) et le DME (Diabetic Medular Edema).

### Anticorps monoclonal

- Faricimab-svoa (Vabysmo, Genentech) IgG1 humanisée bispécifique.

## **Anti GPIIb/IIIa** <sup>7, 8</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

La glycoprotéine (GP) IIb/IIIa (CD41/CD61) est une intégrine exprimée à la surface des plaquettes.

Elle est responsable de l'agrégation plaquettaire lorsque celles-ci sont soumises à l'action de différents activateurs (thrombine, collagène, ADP par exemple). Cette activation conduit à la liaison de différents facteurs de la coagulation dont le fibrinogène responsable de la formation du caillot après transformation en fibrine.

L'inhibition de la glycoprotéine GPIIb/IIIa est utilisée pour prévenir les complications cardiaques lors d'angioplasties percutanées. Chez les patients instables, cette inhibition réduit le taux d'infarctus du myocarde et de la mortalité.

### **Anticorps monoclonal**

- Abciximab (Reopro, Janssen Biologic BV Eli Lilly), IgG1 chimérique.

Le fragment Fab d'un anticorps monoclonal de souris anti-glycoprotéine GPIIb/IIIa thrombocytaire a été obtenu par immunisation au moyen de plaquettes humaines. Ceci explique le manque de spécificité de cet anticorps lorsque comparé aux inhibiteurs de synthèse non peptidique (Ex : tirofiban).

### Les IgG1 et le récepteur FcRn

Vous le remarquerez, bon nombre des anticorps monoclonaux utilisés pour fins thérapeutiques appartiennent à l'isoforme IgG1.

Comment expliquer ce succès?

Tout d'abord, par différentes caractéristiques propres à cet isotype qui en facilitent la production et la purification à partir des milieux de culture.

Ensuite, par son efficacité biologique :

- Capacité d'activer la voie classique du complément et donc la CDC (complement dependent cytotoxicity via le MAC) et l'ADCP (antibody dependent cell phagocytosis via le C3b).
- Capacité d'activer l'ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity) médiée par l'interaction du fragment Fc avec le FcγRIIIA des cellules NK.

Enfin, par sa longue demi-vie :

En effet, l'isotype IgG1 possède une demi-vie proche ou égale à 21 jours. La longueur de celle-ci contraste avec la brièveté de la demi-vie d'autres Ig, citons IgG3 : 7 jours et IgE : quelques heures.

Comment expliquer cette demi-vie égale à 3 semaines?

Par l'affinité de IgG1 pour le récepteur FcRn.

Qu'est-ce à dire?

Le récepteur FcRn dit néonatal est différent, tant par sa structure que par sa fonction, des autres récepteurs FcγR. Il n'est pas seulement responsable de l'immunoprotection passive du fœtus et du nouveau-né à partir du sang maternel. Il est aussi présent la vie durant au niveau des cellules endothéliales mais aussi au niveau des cellules épithéliales dans de nombreux tissus. FcRn est donc un récepteur ubiquitaire responsable de la transcytose de certaines Ig, tout particulièrement les IgG1, mais aussi les IgG2, IgG4 et l'albumine. L'affinité de IgG1 pour ce récepteur est de loin supérieure à celle de certains autres isotypes et isoformes.

Le récepteur FcRn a une structure semblable à celle des molécules du CMH de type I, un hétérodimère constitué d'une molécule de β2 microglobuline associée à une protéine de 40kDa. Il ne peut cependant présenter l'antigène comme une CPA.

Une fois la molécule d'IgG1 plasmatique absorbée par pinocytose endothéliale, elle est prise en charge par le récepteur FcRn endosomal. Cette liaison via l'interface entre les domaines CH2 et CH3 de la chaîne H de IgG1 est pH dépendante. En effet, le pH endosomal inférieur à 6,5 est indispensable à la protonisation de 2 résidus histidine (His 310 et His 435) responsable de la liaison de IgG1 avec le récepteur FcRn. Cette liaison a deux conséquences. D'une part, elle préserve l'IgG1 de la dégradation lysosomale; d'autre part, elle recycle cette même IgG1. En effet, après une transcytose, la molécule d'IgG1 retourne au compartiment plasmatique dont le pH supérieur à 7 ne permet plus cette protonisation des 2 résidus histidine de la molécule d'IgG1.

Ce récepteur FcRn trouve tout son intérêt d'une part dans le développement d'anticorps monoclonaux dont le fragment Fc présente une affinité accrue pour ce récepteur et ce afin d'en augmenter la demi-vie et d'en espacer l'administration. (J. Immunol.2015; 194 : 4595- 4603)

D'autre part, il est actuellement la cible pour un anticorps monoclonal utilisé pour le traitement de la myasthénie gravis. Nous en reparlerons à la page 79.



**Anti PCSK** <sup>9, 10, 11, 12</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

La proprotéine convertase subtilisine / hexine type 9 (PCSK9) est une protéase à sérine impliquée dans l'activation et l'inactivation d'autres enzymes et facteurs de croissance.

Elle est exprimée principalement mais non exclusivement au niveau du foie et sécrétée dans le sang circulant.

PCSK9 joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale. En effet, une mutation autosomale dominante associée à un gain de fonction est supposée être responsable de l'anomalie de son fonctionnement. PCSK9 se lie aux récepteurs pour lipoprotéines de faible poids moléculaire (Low density lipoprotein receptors :LDL-R) entraînant la dégradation lysosomale de ce complexe (PCSK9-LDL-R) au niveau des hépatocytes. Il s'en suit un recyclage nul ou diminué de ces récepteurs et donc une clearance moindre du cholestérol et une hypercholestérolémie associée aux LDL circulantes.

L'anticorps monoclonal anti PCSK9 se fixe à cette convertase dans le plasma empêchant la formation du complexe PCSK9-LDL-R au niveau hépatique. Il est utilisé pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, maladie autosomale dominante, associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires précoces.

### **Anticorps monoclonaux**

- Evolocumab (Repatha, Amgen), IgG2  $\lambda$  humaine.
- Alirocumab (Praluent, Sanofi- Aventis), IgG1 humaine.

## **Anti Angioprotéine –like 3** <sup>13, 14, 15</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Angiopietine-like 3 (ANGTL3) est un membre de la famille du même nom qui compte à l'heure actuelle 8 ANGTL : ANGPL1 à ANGPTL8 de structure semblable à celle des angiopoiétines décrites précédemment.

L'ANGPTL3 est une protéine synthétisée au niveau du foie. Elle est constituée de 3 domaines distincts. Avec ANGTL4 et ANGTL8, elle joue un rôle important dans le métabolisme lipidique. En effet, elle inhibe la lipoprotéine lipase et la lipoprotéine lipase endothéliale, enzymes impliquées dans la lipolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL. Par son inhibition des lipoprotéine lipases, ANGPTL3 est responsable d'une hypertriglycémie plasmatique. Un déficit génétique de ANGPTL3 chez l'homme et l'animal de laboratoire s'accompagne d'une hypotriglycéridémie et d'une baisse significative des taux de cholestérol total et LDL plasmatiques accompagnées d'un risque d'affections cardiovasculaires moindre sans effet apparent sur le CHO-HDL.

La formation d'un immun complexe entre ANGPL3 et l'anticorps monoclonal conduit en un métabolisme lipidique accru. Cet anticorps monoclonal est utilisé chez les patients homozygotes souffrant d'une hypertriglycéridémie familiale.

### **Anticorps monoclonal**

- Evinakumab (Evkeeza, Regeneron pharmaceutica) IgG4 humaine.

## Traitement prophylactique de l'hémophilie A <sup>16, 17, 18</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

*L'hémophilie A, maladie héréditaire transmise par le chromosome X est due à un déficit congénital en facteur VIII responsable d'une anomalie de l'hémostase primaire caractérisée par des hémorragies pouvant être mortelles.*

Le facteur VIII de la coagulation est une glycoprotéine plasmatique synthétisée principalement par le foie. Au cours de la coagulation, il est activé par la thrombine en facteur VIIIa, cofacteur du facteur IXa dans l'activation du facteur X en présence de phospholipides. Le facteur Xa à son tour transforme la prothrombine en thrombine qui elle-même génère la fibrine à partir du fibrinogène.

L'anticorps monoclonal de substitution au facteur VIII a pour rôle d'amener le facteur IXa (enzyme) en contact du facteur X (substrat) et donc de corriger le déficit en facteur VIII et de prévenir les hémorragies.

### Anticorps monoclonal

- Émicizumab (Hemlibra, Roche), IgG4 humanisée. Bispécifique, le fragment Fab anti FIXa est de rat, l'autre, anti-facteur X, est de souris.

## **Anti Dabigratan** <sup>19,20</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le dabigratan est un médicament anticoagulant qui agit directement en inhibant la thrombine.

Le fragment Fab d'un anticorps monoclonal se lie au dabigratan avec une affinité supérieure à celle pour la thrombine inhibant de la sorte son pouvoir anticoagulant et prévenant les hémorragies, en cas de surdosage, par exemple.

### **Anticorps monoclonal**

- Idarucizumab (Praxbind, Boehringer Ingelheim), fragment Fab d'une IgG1 humanisée.

Par sa masse moléculaire (471 Da), le dabigratan est un haptène, dépourvu de pouvoir immunogène, l'obtention d'un anticorps monoclonal spécifique a donc nécessité son couplage à une protéine vectrice immunogène, l'albumine bovine, par exemple.
---

## **Anti-facteur de von Willebrand** <sup>21, 22, 23</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le facteur de von Willebrand (FvW) est une glycoprotéine multimérique synthétisée par les cellules endothéliales, les mégakariocytes et les tissus sous-endothéliaux. Chaque monomère, de poids moléculaire variable, est constitué de plusieurs domaines (A-E).

Le FvW interagit avec le récepteur GPIb à la surface des plaquettes. Il est donc indispensable à leur adhésion et à leur agrégation pour former le clou plaquettaire au contact des vaisseaux sanguins lésés en plus que d'amener le facteur VIII de la coagulation au niveau de la lésion.

L'anticorps monoclonal, *un nanobody*, est utilisé dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique causé par un déficit d'activité de l'ADAM ST 13, métalloprotéase responsable de la protéolyse du FvW multimérique. Ce déficit enzymatique de nature auto immune entraîne la formation de microthrombi plaquettaires dans les artérioles et les capillaires en absence de lésion vasculaire. L'anticorps monoclonal dirigé contre le domaine A du FvW multimérique inhibe son interaction avec les plaquettes.

### **Anticorps monoclonal**

- Caplacizumab (Cabliivi. Ablynx, Sanofi), nanobody humanisé.

### Faire plus avec moins...

Le nanobody (ex.: caplacizumab) est, par sa masse moléculaire (12-15 kDa) inférieure à celle des fragments Fab (50kDa) et des scFv (27kDa), le plus petit fragment d'anticorps monoclonal thérapeutique actuellement agréé par la FDA.

Ces différents fragments obtenus par bioengineering ont été développés pour augmenter d'une part leur pénétration tissulaire mais aussi la réaction de leur paratope avec un épitope cryptique, difficilement accessible pour une IgG monoclonale. Démunis du fragment Fc, ils ne peuvent bénéficier de l'ADCC pour leur efficacité thérapeutique. De plus, leur faible masse moléculaire, en tout cas pour les scFv et les nanobodies, permet leur filtration glomérulaire et leur excrétion rénale responsables d'une concentration sanguine et tissulaire moindre et donc d'administrations plus rapprochées.

Un petit mot maintenant des nanobodies

Ces nanobodies sont le fruit d'une sérendipité un peu comme la découverte de la pénicilline.

En effet, il y a 30 ans, le Dr Hamers-Casterman et ses collaborateurs à la Vrije Universiteit te Brussels en Belgique (Nature 1993; 363 :446-448) montrent que le plasma des Camélidés (chameau, dromadaire, lama...) renferme bien sûr les Ig classiques de nature tétramérique mais aussi des Ig de masse moléculaire moindre, démunies de chaînes légères et composées uniquement de deux chaînes lourdes. Ces chaînes lourdes sont elles-mêmes composées de deux domaines constants (CH2 et CH3), d'une région charnière et d'une partie variable appelée VHH. Cette dernière comprend 3 CDR capables de se lier à un épitope spécifique.

Ainsi les nanobodies humanisés, dont le caplacizumab, sont constitués des CDR de lama humanisés. Leur obtention constitue une application du phage display. (Front Immunol. 2017;8:1589)

## 2.Cible : Les interleukines (xxKIxxMAB)

**Anti IL-1bêta** <sup>24, 25, 26, 27</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Avec l'interleukine 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), l'IL-1 $\beta$  est la plus étudiée et la plus connue parmi les 11 membres de la famille des IL-1. IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  présentent un haut degré d'homologie quant à leur structure et leur activité; cependant, la plus importante d'un point de vue physiopathologique est l'IL-1 $\beta$ .

Elle est libérée à partir d'un précurseur membranaire, la pro IL-1 $\beta$ , par la caspase 1 des monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques en réponse à une stimulation par un DAMP ou un PAMP. TNF $\alpha$  peut aussi stimuler la formation et la sécrétion de l' IL-1 $\beta$ .

IL-1 $\beta$  (17 kDa), aussi connue comme pyrogène endogène, est un médiateur important de la réaction inflammatoire (réponse immune non spécifique) tant au niveau local que systémique. Son profil d'activités est similaire à celui du TNF $\alpha$ .

IL-1 $\beta$  est un médiateur essentiel de la réponse immune non spécifique tant par ses propriétés pro inflammatoires semblables à celles du TNF $\alpha$  que par son récepteur analogue des récepteurs Toll, exprimé à la surface de différentes cellules, cellules endothéliales ou leucocytes, par exemple. Comme l'IL-6 et le TNF $\alpha$ , elle augmente l'expression de E sélectine à la surface des cellules endothéliales post capillaires, les intégrines et les chimiokines leucocytaires favorisant ainsi l'adhésion, le chimiotactisme et la transmigration des polynucléaires et des monocytes sanguins vers le foyer inflammatoire.

IL-1 $\beta$  joue un rôle central dans les maladies auto-inflammatoires regroupées sous le vocable cryopyrinopathies héréditaires ou syndrome périodique héréditaire associé à la cryopyrine (CAPS), maladies auto-inflammatoires sans infection ni auto-immunité.

L'anticorps monoclonal anti IL-1 $\beta$  est utilisé dans le traitement des maladies auto inflammatoires comme l'arthrite juvénile idiopathique, mais aussi les CAPS et les crises de goutte aiguës. Son efficacité est objectivée par la normalisation des paramètres sanguins dont la CRP et la diminution des taux circulants d'IL-6.

### Anticorps monoclonal

- Canakinumab (Ilaris, Novartis), IgG1 humanisée.

## Anti IL-12 et anti IL-23 <sup>28, 29, 30</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Les Interleukines 12 (IL-12) et 23 (IL-23) sont deux membres de la famille IL-12.

IL-12 est une cytokine, hétérodimère composée de 2 sous-unités protéiniques, p35 et p40. Elle partage cette dernière sous-unité avec IL-23, hétérodimère également, avec la sous-unité p19. Elles sont synthétisées et sécrétées principalement par les cellules dendritiques et les macrophages stimulés par un DAMP ou un PAMP.

Par leur sous-unité commune, p40, les IL-12 et -23 activent un récepteur hétérodimérique commun IL-12Rβ1 et β2. Par sa sous-unité p19, IL-23 active aussi un récepteur qui lui est propre : IL-23Ra. La présence de ces récepteurs à la surface des cellules NK et des lymphocytes T déclenche ainsi la cytotoxicité et la différenciation des lymphocytes CD4+ et CD8+. A titre d'exemple, IL-12 stimule la production d'INFγ et de TNFα par les lymphocytes CD4+Th1 alors que IL-23 stimule la production de l' IL-17 par les lymphocytes CD4+Th17.

IL-12 et IL-23 contribuent donc de façon directe ou indirecte au recrutement et à l'activité de différentes cellules de la réaction immune (lymphocytes CD4+, CD8+, cellules NK) dont le dysfonctionnement caractérise les maladies auto immunes. Dans ces affections, la concentration de la sous-unité p40 plasmatique commune aux IL-12 et IL-23 corrèle avec la gravité de la maladie.

L'anticorps anti IL-12 se lie à sa sous-unité p40, commune avec l'IL-23. L'inhibition de ces deux cytokines bloque la formation des lymphocytes Th1 (IL-12) et Th17 (IL-23).

L'anticorps anti IL-23 se lie à sa sous-unité spécifique p19.

Ces anticorps monoclonaux sont utilisés pour le traitement des maladies auto immunes, maladie de Crohn, colite ulcéraire, psoriasis et arthrite psoriasique.

### Anticorps monoclonaux

- Anti IL-12 et IL-23 : Ustekinumab (Stelara, Centrocort Ortho), IgG1 humanisée.
- Anti IL 23:
  - Guselkumab (Tremfya, Janssen), IgG1λ humaine.
  - Rizankizumab (Skyrizi, AbbVie), IgG1 humanisée.
  - Tildrakizumab (Ilumya, Merck), IgG1 humanisée.
  - **Mirikizumab (Omnicep, Eli Lilly) IgG4 humanisée. La région charnière a été stabilisée par mutation S228P. Les fonctions effectrices du fragment Fc ont été supprimées par mutation et délétion.**



### A propos des IgG4...

Les IgG4 plasmatiques représentent la sous classe (isoforme) la moins abondante des 4 sous classes de l'isotype IgG; elles ont cependant une t<sub>1/2</sub> semblable à celle des IgG1 et IgG2, les plus abondantes.

La nature de son fragment Fc explique le choix potentiel d'une IgG4 monoclonale dans la construction de différents anticorps monoclonaux. Un anticorps monoclonal de type IgG4 est choisi lorsque les fonctions effectrices du fragment Fc ne sont pas requises pour l'efficacité thérapeutique. En effet, le fragment Fc d'une IgG4 n'a que peu d'affinité pour différents types de récepteurs cellulaires ni pour le facteur C1q du complément. La sous-classe IgG4 est donc utilisée lorsqu'une ADCC, une ADCP ou une activation du complément avec formation du CAM ne sont pas souhaitées ou requises pour l'efficacité thérapeutique.

Cependant, IgG4 est une Ig de nature dynamique. Elle possède la capacité d'échanger la moitié de sa structure (une chaîne légère et une chaîne lourde : FAb arm exchange). Ainsi, et à titre d'exemple, en solution dans le plasma, une molécule de mirikizumab dont nous venons de parler, a la capacité d'échanger de façon aléatoire un de ses deux bras formés des fragments Fc et Fab avec une autre molécule d'IgG4, présente dans le sang circulant du patient.

Cet échange a deux conséquences. La première consiste à transformer la molécule de mirikizumab bivalente et monospécifique (deux fragments Fab de même affinité et spécificité) en une molécule d'IgG4 hybride bivalente et bispécifique (deux fragments Fab d'affinité et de spécificité différentes). La deuxième conséquence et la plus importante pour l'efficacité de l'immunothérapie est une perte d'avidité. Nous l'avons vu, celle-ci est due aux deux paratopes de la molécule mirikizumab natif et est supérieure à la somme des affinités de chacun des paratope (effet bonus).

Ce phénomène d'échange est du à la nature et la position de certains acides aminés dans la région charnière, responsables de la rupture des ponts disulfure interchaîne entre les deux chaîne H. Pour palier cet inconvénient, les IgG4 monoclonales thérapeutiques, dont le mirikizumab, sont munies entre autres (nous y reviendrons) d'une mutation S228P présente chez les IgG1 et 2 ne présentant pas cette particularité dynamique de FAb arm exchange.

Pour en savoir plus : Rispens T. and Huijbers M.G. Nat Rev Immunol. 2023; 23: 763-778. doi: 10.1038/s41577-023-00871-z.

## **Anti IL-17A et anti récepteur de l'IL-17 (IL-17 R)** <sup>31, 32, 33</sup>

### **Définition et cible thérapeutique**

L'interleukine 17 (IL-17 ou IL-17A) est une cytokine pro-inflammatoire, membre de la famille des IL-17 qui en compte six (A à F). Ces cytokines présentent un certain degré d'homologie, plus élevé pour IL-17A et F. Les formes circulantes de IL-17 sont soit des homodimères constitués de deux chaînes IL-17A ou IL-17F soit un hétérodimère composé d'une chaîne IL-17A et IL-17F.

Leur synthèse principalement par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th17 est stimulée par IL-23.

IL-17 stimule le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages au niveau du foyer inflammatoire. Elle agit en activant son récepteur transmembranaire dimérique exprimé à la surface de nombreuses cellules, déclenchant ainsi la sécrétion de l'IL-8, chimiokine impliquée dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles. La concentration de l'IL-17 est élevée dans le sang des patients atteints de psoriasis chez lesquels elle contribue à la symptomatologie inflammatoire.

Les anticorps inhibants IL-17A ou antagonisant son activité (IL-17RA) au niveau de son récepteur inhibent le recrutement des leucocytes vers le foyer inflammatoire. Ils sont utilisés pour le traitement des maladies qui servent aussi de cible aux anticorps anti IL-23 et anti IL-12, comme le psoriasis par exemple.

### **Anticorps monoclonaux**

- **Anticorps antagoniste :**
  - Brodalumab (Siliq, Valeant), IgG2 humaine.
- Anticorps inhibiteurs :
  - Ixekizumab (Talz, Eli Lilly), IgG4 humanisée.
  - Secukinumab (Cosentix, Novartis), IgG1 humaine.
  - Bimekizumab (Bimzelx, UCB pharma), IgG1 humanisée.

### **Définition de la cible thérapeutique**

TSLP (Thymic stromal lymphoprotein) est une cytokine pleiotropique pro-inflammatoire de 157 acides aminés paralogue de l'IL-7 impliquée dans la physiopathologie des affections atopiques telles dermatites, asthme et allergies alimentaires.

Elle agit via un récepteur hétérodimère formé d'une chaîne IL-7R $\alpha$  (CD127) et d'une chaîne TSLPR $\gamma$  exprimé sur la membrane de différents types de cellules. Citons : cellules dendritiques, mastocytes, macrophages, polynucléaires éosinophiles et basophiles, lymphocytes T et B, cellules musculaires lisses, cellules cancéreuses et NKT.

Les cellules épithéliales et les cellules stromales sont la principale source de TSLP au niveau pulmonaire, gastrointestinal et cutané lorsque soumises à l'action d'agents pro-inflammatoires de nature chimique, microbiologique ou virale. Dans ce dernier cas, le virus respiratoire syncytial (VRS) par exemple. D'autres cellules peuvent produire la TSLP, entre autres les fibroblastes, les polynucléaires basophiles et les mastocytes stimulés. Sa synthèse est elle-même régulée par IL-4, IL-13, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IgE, via la voie NF $\kappa$ B.

La TSLP est une alarmine, elle promeut et amplifie l'immunité médiée par les lymphocytes Th2. Elle stimule les cellules dendritiques porteuses du CMH de classe II, induit la synthèse de CD80, CD86 et du ligand OX40 qui à leur tour induisent la prolifération des lymphocytes T CD4+ naïfs et leur différenciation en lymphocytes Th2 producteurs de cytokines allergènes : IL-4 et IL-5, IL-13 et TNF $\alpha$  responsables de la synthèse de IgE. IL-10 comme les corticoïdes inhibent sa libération.

La TSLP est fortement exprimée dans les lésions de la dermatite atopique. Les patients souffrant d'asthme atopique ont des taux élevés de TSLP et de cytokines dans les voies respiratoires corrélant avec la gravité de l'affection.

L'anticorps monoclonal bloque la liaison de TSLP à son récepteur réduisant l'inflammation associée aux polynucléaires eosinophiles permettant de diminuer l'exacerbation de la maladie chez les patients asthmatiques et de contrôler les crises d'asthme.

### **Anticorps monoclonal**

- Tezepelumab (Tespire, Astra Zeneca), IgG2 $\lambda$  humaine.

### 3. Cible : La réaction immune (xxLIxxMAB)

**Anti TNF alpha** <sup>38, 39, 40</sup>

#### Définition de la cible thérapeutique

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), est une cytokine puissante pro-inflammatoire et pluripotente, membre de la superfamille TNF. Il est synthétisé sous une forme transmembranaire (26 kDa) par des cellules très différentes : macrophages, cellules NK activées, certains lymphocytes T, kératinocytes, cellules microgliales du système nerveux central. Cette forme de TNF $\alpha$  est libérée de son support membranaire par différentes enzymes dont le TACE (métalloprotéinase TNF $\alpha$  converting enzyme).

Les deux formes transmembranaire et circulante sont biologiquement actives.

Elles exercent leurs activités en stimulant deux types de récepteurs : CD120a (TNFR1) et CD120b (TNFR2). Ils possèdent une certaine homologie de structure et appartiennent à la superfamille des TNFR qui en compte 40. TNFR1 est constitutif et ubiquitaire alors que TNFR2 a une localisation plus restreinte au niveau endothélial, neuronal et immun. TNFR1 est activé par l'une et l'autre forme de TNF $\alpha$ ; TNFR2, dont le rôle reste peu connu, est activé par la forme transmembranaire.

La liaison de TNF $\alpha$  à son récepteur entraîne le recrutement de TRAF (TNF receptor associated factor) qui stimule l'activation des facteurs NF $\kappa$ B, la voie des caspases, ce qui conduit à l'apoptose.

Le TNF $\alpha$  possède une dualité d'action. A faible concentration, seul ou en collaboration avec d'autres interleukines et chimiokines, il joue un rôle régulateur au niveau des deux réactions immunes non spécifique et spécifique et de leurs interrelations mais aussi dans la réparation tissulaire. A concentration élevée, synthétisé par les monocytes et les macrophages, localement et systématiquement, il a une action délétère.

L'activation prolongée et excessive des cellules immunes dont les lymphocytes B et T de même qu'une synthèse accrue et continue de TNF $\alpha$  et d'autres cytokines dont les IL-1 et -6 jouent un rôle central dans la pathogenèse de la réaction inflammatoire de nature auto-immune. Par ses propriétés pro-inflammatoires, le TNF $\alpha$  joue donc un rôle important dans la progression de l'arthrite rhumatoïde (ex : sécrétion de métallopeptidases par les macrophages, les fibroblastes, les ostéoblastes et les chondrocytes) et de la maladie de Crohn. Des concentrations élevées de TNF $\alpha$  ont été mesurées dans les selles de patients atteints de la maladie de Crohn et dans les articulations et le liquide synovial au cours de l'arthrite rhumatoïde.

Au niveau systémique, il agit sur l'hypothalamus pour induire la fièvre et au niveau du foie ou il augmente la synthèse des APP dont la CRP.

Les inhibiteurs du TNF $\alpha$  sont prescrits pour le traitement de différentes affections rhumatismales (arthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, arthrite psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite ankylosante), la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Leur efficacité est évaluée par des signes cliniques et s'objective par des tests de laboratoire.

Les rares effets secondaires (infections, lymphomes, complications neurologiques) des anticorps monoclonaux anti TNF $\alpha$  s'expliquent par le rôle ubiquitaire de cette cytokine dans la réaction immunitaire.

### **Anticorps monoclonaux**

À l'heure actuelle, plusieurs anticorps monoclonaux anti TNF $\alpha$  ont été agréés par la FDA. Leur affinité a été définie. La cristallographie a permis d'identifier l'épitope reconnu par ces différents anticorps. Leur efficacité est semblable dans le traitement des affections rhumatismales mais non dans le traitement de la maladie de Crohn. Ils présentent aussi des différences quant à leur mode d'administration.

Les anticorps sont :

- Adalimumab (Humira, Abbott), IgG1 humanisée.

Cet anticorps se lie au TNF $\alpha$  circulant et transmembranaire. Il inhibe l'interaction du TNF $\alpha$  avec ses récepteurs, bloquant ainsi la synthèse des cytokines médiées par le NF- $\kappa$ B.

Sa demi-vie est semblable à celle des IgG1 naturelles plasmatiques. Son affinité est subnanomolaire. Du point de vue de spécificité, il ne reconnaît pas le TNF $\beta$ .

Biosimilaires : Amjévita (Amgen), IgG1 humaine; Hadima (Samsung Bioepis), IgG1 humaine.

- Infliximab (Inflacra, Hospitera), (Remicade, Centrocort OrthoBiotech, Johnson et Johnson), IgG1 chimérique.

Les indications sont semblables à celles de l'adalimumab.

Deux biosimilaires ont été développés : Remsima (Biogaran, Servier), Inflectra (Hospitera Pfizer) et Renflexis (Merck), IgG1 chimérique.

- Golimumab (Simponi, Centrocort Ortho Biotech – Johnson et Johnson), IgG1 humaine.

Son affinité est supérieure à celle de infliximab et de adalimumab. Également, son affinité pour le TNF $\alpha$  soluble est supérieure à celle pour le TNF $\alpha$  membranaire.

- Certolizumab (Cimzia, UCB), fragment Fab d'un anticorps humanisé dépourvu de son fragment Fc.

Le fragment Fab par sa région charnière est pégilé c.-a-d. reliée à 2 chaînes de polyéthylène glycol (PEG) de 20kDa pour en augmenter la demi-vie.

Il n'active ni le facteur C1q, ni l'ADCP ni l'ADCC ni la CDC, par manque de fragment Fc et ce contrairement aux anticorps monoclonaux complets.

Note : L'étanercept n'est pas un anticorps monoclonal mais une molécule de fusion génétique de type immunoadhésine. Contrairement aux anticorps monoclonaux, l'étanercept reconnaît aussi la lymphotoxine TNF $\beta$  et forme un complexe instable avec TNF $\alpha$ .

## **Anti récepteur de IL-2** <sup>41</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interleukine 2 (IL-2) est une cytokine auto- et paracrine sécrétée principalement par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>helper mais aussi de façon moindre par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, les cellules dendritiques, NK et NKT.

Elle est un facteur de croissance pour les lymphocytes.

IL-2 exerce ses activités physiologiques en stimulant son récepteur IL-2R présent à la surface des lymphocytes T activés et en particulier T reg. IL-2R est composé de 3 sous unités :  $\alpha$  (CD25),  $\beta$  (CD122) et  $\gamma$  (CD132). La liaison de IL-2 à CD25, spécifique pour IL-2 conduit au recrutement des chaînes  $\beta$  et  $\gamma$ , et à la formation d'un récepteur trimérique de haute affinité, capable de signalisation intracellulaire.

L'antagonisme de la chaîne  $\alpha$  (CD25) du récepteur IL-2R des lymphocytes T entraîne une suppression de la réaction immunitaire inopportune responsable des phénomènes auto-immuns et du rejet de greffe.

### **Anticorps monoclonaux**

- Basilixumab (Simulect, Novartis), IgG1 chimérique.

## **Anti récepteur de IL-4** <sup>42, 43, 44, 45</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interleukine 4 (IL-4) est une cytokine pleiotropique impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire spécifique.

Elle est sécrétée principalement par les lymphocytes CD4<sup>+</sup>Th2, mais aussi par les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et basophiles.

Proche de l'IL-13, IL-4 participe avec d'autres cytokines, à la polarisation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> en Th2 en réponse à un allergène ou un parasite. Ces lymphocytes activés prolifèrent et produisent à leur tour les IL-4, IL-5 et IL-13 responsables de l'éosinophilie et de la différenciation des lymphocytes B activés en plasmocytes producteurs d'IgE et IgG4.

Sous l'effet de IL-4, la chaîne  $\alpha$  de son récepteur (IL-4R $\alpha$ ) se dimérise avec une chaîne  $\gamma$  formant un complexe de signalisation de type I ((IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ ). Cette même chaîne  $\alpha$  peut aussi se dimériser avec une chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-13 pour produire un complexe de type II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) exprimé aussi sur des cellules non hématopoïétiques, et responsable de la réponse non immunitaire aux IL-4 et IL-13 comme l'hyperactivité bronchique et la production de mucus par exemple.

L'anticorps monoclonal vise à antagoniser la liaison de IL-4 au récepteur de type I mais aussi la liaison de IL-4 et IL-13 au récepteur de type II. Il est utilisé dans le traitement des allergies, eczéma et dermatite atopique.

### **Anticorps monoclonal**

- Dupilumab (Dupixent, Regeneron Pharm), IgG4 humaine.



## **Anti IL-13** <sup>46, 47</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'IL-13 est une cytokine synthétisée et sécrétée majoritairement par les lymphocytes CD4+Th2 mais aussi par d'autres cellules comme les polynucléaires basophiles, éosinophiles et les cellules NK.

Sa structure secondaire mais non primaire présente une analogie avec celle de IL-4.

IL-13 se lie à la sous unité IL-13R $\alpha$ 1 de ses récepteurs à la surface des lymphocytes B et des monocytes. Cette liaison est suivie du recrutement de la chaîne IL-4R $\alpha$ , s'en suit une dimérisation responsable de la transduction d'un signal intracellulaire aboutissant à la différenciation des lymphocytes CD4+Th2 et d'un changement d'isotype (IgE) produit par les lymphocytes B.

Une variante circulante du IL-13R $\alpha$ 1 est le IL-13 R $\alpha$ 2 qui est un récepteur leurre.

La surproduction de l'IL-13 joue un rôle central semblable à celui de IL-4 dans le déclenchement et l'entretien de la réaction inflammatoire associée aux lymphocytes Th2 et au dysfonctionnement de l'épiderme caractéristiques de la dermatite atopique. Des concentrations élevées d'IL-13 ont été mesurées dans les lésions caractéristiques de cette dermatite. Elles sont responsables d'un remodelage de l'épiderme et augmentent la susceptibilité aux infections cutanées.

L'anticorps monoclonal anti IL-13 inhibe la liaison de l'IL-13 à son récepteur.

### **Anticorps monoclonal**

Tralokinumab (Adtralza, Medimmune et Léo Pharma), IgG4 humaine.

## **Anti IL-5 et anti récepteur de IL-5** <sup>48, 49, 50</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interleukine 5 (IL-5), homodimère de 134 acides aminés, est produite principalement par les lymphocytes CD4<sup>+</sup>Th2, mais aussi par les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes.

L'IL 5 active les lymphocytes T et B et en particulier stimule la production d'IgE. IL5 est la principale cytokine impliquée dans la survie et l'activation des polynucléaires éosinophiles, jouant un rôle dans la pathogenèse des maladies allergiques.

Le récepteur membranaire de IL-5 (IL-5R) est exprimé à la surface des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Hétérodimère, il est composé de deux sous-unités :  $\alpha$ , spécifique pour IL-5 et  $\beta$  commune avec les récepteurs de IL-3 et du granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). La liaison de IL-5 à la sous-unité  $\alpha$  entraîne la dimérisation du récepteur, la transduction de signaux intracellulaires, l'inhibition de l'apoptose et donc la survie et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

L'anticorps monoclonal inhibe ou antagonise le pouvoir facteur de croissance de IL-5 vis-à-vis des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles pour prévenir l'asthme éosinophilique et la dermatite atopique.

### **Anticorps monoclonaux**

- Inhibiteurs de IL-5.
  - Reslizumab (Cinqair, Teva), IgG4 humanisée.
  - Mepolizumab (Nucala, GlaxoSmithKline), IgG1 humanisée.
- Antagoniste de IL-5 (anti IL-5R).
  - Benralizumab (Fasenra, AstraZeneca), IgG1 humaine.

## **Anti récepteur de IL-6** <sup>51, 52, 53</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interleukine 6 (IL-6) est une autre cytokine pleiotropique proinflammatoire.

Homodimère, elle est synthétisée par différentes cellules en réponse aux PAMP, à IL-1 et au TNF $\alpha$  : macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales. Elle exerce ses activités pro-inflammatoires en stimulant un récepteur (IL-6R, CD126) et une protéine transmembranaire gp 130.

IL-6 est douée d'effets locaux et systémiques. Elle est impliquée dans la polarisation des lymphocytes CD4+ en Th17 et Th reg, Elle stimule la sécrétion de cytokines par les cellules endothéliales et active les ostéoblastes et l'expression de RANKL. Avec d'autres cytokines (IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), elle est présente dans le liquide synovial prélevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'anticorps monoclonal a d'abord été utilisé dans le traitement de la maladie lymphoproliférative de Castlemann. Il est aussi utilisé dans différentes formes d'arthrite rhumatoïde.

Plus récemment un anticorps monoclonal a été développé contre le récepteur de IL-6. Il est utilisé pour le traitement des troubles de la neuromyélie optique (*Neuromyelitis optica spectrum disorder* : NMOSD), affection autoimmune du SNC affectant le nerf optique associée à la présence d'autoanticorps anti aquaporine -4.

### **Anticorps monoclonaux**

- Tocilizumab (Actemra, Roche), IgG1 humanisée.
- Sarilumab (Kevzara, Regeneron Sanofi), IgG1 humanisée.
- Siltuximab (Sylvant, Janssen), IgG1 chimérique.
- Satralizumab (Enspryng, Roche). IgG2 humanisée.

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le B lymphocyte stimulator (BLyS) est une cytokine, membre de la famille des ligands TNF, il est aussi connu sous l'acronyme BAFF (B-lymphocyte activating factor).

Il est libéré lors de l'activation de différentes cellules impliquées dans les réactions immunes : les monocytes et macrophages, mais aussi les lymphocytes T et les cellules dendritiques.

Seule la forme soluble de BLyS est active. Elle se lie à 3 types de récepteurs membranaires conduisant à l'activation de NF-κB et à l'expression des gènes impliqués dans la survie des lymphocytes B.

Ainsi, BLyS est un stimulateur des lymphocytes B. Il joue un rôle important dans le développement et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et donc dans la production d'anticorps.

Des taux élevés de BLyS sanguin sont retrouvés dans le lupus érythémateux disséminé (LED) ou il est impliqué dans l'activation des lymphocytes B et la formation d'autoanticorps.

L'inhibition de BLyS empêche sa liaison avec son récepteur et limite la vie des lymphocytes B, leur différenciation en plasmocytes et la production d'autoanticorps. Il est utilisé comme immunomodulateur dans le traitement du LED, le taux des anticorps anti DNA circulant reflète son efficacité thérapeutique.

### **Anticorps monoclonal**

- Belimumab (Benlysta, GlaxoSmithKline), IgG1 humaine.

## **Anti IL-36** <sup>56</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interleukine 36 (IL-36) est une cytokine inflammatoire membre de la famille des IL-1, IL 36 possède 4 isoformes : 3 agonistes respectivement  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  et un antagoniste IL-36Ra

IL-36 est synthétisée et exprimée principalement par les lymphocytes T mais aussi d'autres cellules, entre autres les kératinocytes, sous forme inactive avant d'être activée par les protéases leucocytaires.

L'IL-36 induit la synthèse de cytokines pro inflammatoires et de chimiokines (IL-17C, G-CSF, IL-8 et TNF $\alpha$ ) en activant un IL-36R.

IL-36R est un récepteur dimérique déclenchant une réaction inflammatoire via l'activation de la voie MAPK et NF $\kappa$ B des cellules dendritiques et des kératinocytes.

En synergie avec d'autres cytokines, IL-36 est impliquée dans la physiopathologie du LED et du psoriasis, sa concentration sérique corrèle avec le niveau d'activité de la maladie.

L'anticorps monoclonal antagonise l'action de IL-36 au niveau de son récepteur.

### **Anticorps monoclonal**

- Spezolimab ( Spevigo, Boehringer Ingelheim), IgG1 humanisée munie de deux mutations L234A et L235 A ( mutation LALA). Cette mutation LALA est une alternative au choix d'une IgG4 lorsque les fonction effectrices de Fc $\gamma$  ne sont pas requises pour l'efficacité thérapeutique.

## **Anti CD20** <sup>57, 58</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le CD20 est une phosphoprotéine, marqueur de différenciation des lymphocytes B. Canal calcique transmembranaire, le CD20 est un homotétramère présent au niveau de la membrane des lymphocytes pré-B (mais non de leurs précurseurs dont les cellules souches), des lymphocytes B matures et lymphocytes B à mémoire mais non sur les plasmocytes. Il est impliqué dans la différenciation, l'activation et la prolifération des lymphocytes B normaux et malins. On ne lui connaît pas de ligand endogène, du moins à l'heure actuelle.

L'anticorps monoclonal est utilisé pour cibler le CD20 et dépléter les lymphocytes B après opsonisation. Il trouve son application dans le traitement de maladies auto-immunes caractérisées par la présence d'auto-anticorps comme le LED et la sclérose en plaques. Dans ce dernier cas, les bandes monoclonales d'IgG détectées dans le liquide céphalorachidien permettent d'évaluer l'efficacité du traitement.

### **Anticorps monoclonal**

- Ocrelizumab (Ocrevus, Genentech), IgG1 humanisée.

## Anti points de contrôle : CTLA4, PD1 et PDL1 <sup>59, 60, 61, 62</sup>

### Définition de la cibles thérapeutiques

Deux types de récepteurs, points de contrôle de l'activation des lymphocytes T parmi les nombreux autres décrits, sont actuellement d'un intérêt thérapeutique: CTLA-4 et PD-1, nous les avons déjà décrits.

CTLA-4 et PD-1 constituent deux cibles d'intérêt pour lever la tolérance de la tumeur à la réaction immune dépendante des lymphocytes T. Le blocage des récepteurs CTLA-4 et PD-1 ou l'inhibition de PD-L1 sont à l'origine de la *check point therapy*.

L'injection des anticorps monoclonaux anti CTL-4, anti PD-1 ou anti PD-L1 entraîne une déplétion des lymphocytes Treg favorisant ainsi l'action des lymphocytes T cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>) sur les néoantigènes tumoraux.

Les blocages simultanés des 2 cibles (PD-1 et CTLA-4) sont complémentaires et efficaces dans le traitement de différents types de cancers dont les mélanomes, carcinomes pulmonaires et lymphomes hodgkiniens. Cependant, un certain nombre de patients ne répondent pas à de tels traitements anti PD-1 ou/et CTLA-4.

Les effets secondaires de type auto-immuns sont prévisibles à cause du rôle de PD-1 et CTLA-4 dans l'auto-tolérance et la régulation de la réponse des lymphocytes T.

### Anticorps monoclonaux

- Anti CTLA-4
  - Ipilimumab (Yervoy, Bristol Mayers Squibb), IgG1 humaine.
  - Tremelimumab (Imjudo, Pfizer), IgG2 humaine, seul ou en association avec durvalumab.
- Anti PD-1
  - Pembrolizumab (Keytruda, Merck), IgG4 humanisée seul ou en association avec enfartumab vedotin (Padcev, Astellas pharma), IgG1 humaine anti nectine 4, ADC.
  - Nivolumab (Opdivo, Bristol Myers Squibb), IgG4 humaine.
  - Cemiplimab (Libtayo, Sanofi), IgG4 humaine.
  - Dostarlimab (Jemperli, GSK), IgG4 humanisée.
  - Retifanlimab dlwz (Zynyz Incyte corp, Macrogenics, Zailab) IgG4 humanisée.
  - Toriplomab tpzi (Loqtorzi, Shanghai Junshi Inc et Coherus Biosciences) IgG4 humanisée.

- Anti PD-L1
  - Avelumab (Bavencio, Merck, Pfizer, Eli Lilly), IgG1 humaine.
  - Durvalumab (Imfinzi, Astrazeneca), IgG1 humaine.
  - Atezolizumab (Tecentriq, Genentech Roche), IgG1 humanisée munie d'une mutation N297A responsable d'une absence de glycosylation du fragment Fc.



## **Anti LAG-3** <sup>63, 64, 65</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

LAG-3 est un inhibiteur des points de contrôle et fait partie de la superfamille des immunoglobulines avec une certaine homologie avec CD4. LAG-3 est exprimé sur les lymphocytes T et les cellules NK mais aussi sur les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les lymphocytes Treg. Lorsque lié à son ligand fibrinogen-like protein 1 (FGL1) à la surface des cellules MHC classe II, LAG-3 régule négativement l'activation des lymphocytes T et des cellules NK permettant aux cellules tumorales d'échapper à la réponse immune en combinaison avec d'autres points de contrôle comme PD1.

LAG-3 corrèle négativement avec la prolifération de cellules cancéreuses : lymphome folliculaire, leucémie myéloïde aigüe ou encore leucémies lymphoïdes chroniques.

L'anticorps monoclonal est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du mélanome (en combinaison avec nivolumab).

### **Anticorps monoclonal**

- Relatimab (Opdualag, Bristol Myers Squibb), IgG4 humaine.

**Anti CD11a** <sup>66, 67, 68</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD11a est la chaîne  $\alpha$  de l'intégrine  $\alpha L\beta 2$  aussi connue sous : leucocyte function associated antigen 1 (LFA-1). Présente à la surface des leucocytes, cette intégrine interagit avec la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) présente à la surface des cellules endothéliales et des cellules présentant l'antigène.

CD11a est indispensable à la lymphopoïèse et en particulier à la différenciation des lymphocytes T en CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>.

L'anticorps monoclonal empêche l'interaction de CD11a avec ICAM-1. Il bloque ainsi plusieurs étapes du processus immunologique impliqué dans la pathogenèse du psoriasis. Son efficacité cependant est moindre que celle des anticorps monoclonaux anti TNF $\alpha$ .

### **Anticorps monoclonal**

- Efalizumab (Raptiva, Genentech), IgG1 humanisée. Retiré du marché canadien pour cause d'effets secondaires.

## Anti FcRn <sup>69</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Nous en avons déjà parlé à la page 50. Le récepteur FcRn membranaire est un hétérodimère de structure semblable à celle des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I : une chaîne  $\alpha$  et une molécule de  $\beta 2$  microglobuline. Présent au niveau des cellules endothéliales et hématologiques, ce récepteur est responsable du recyclage et donc de la longue  $t_{1/2}$  de certaines IgG, particulièrement les IgG1, IgG2 et IgG4 mais aussi de l'albumine. Il est donc responsable de la longue  $t_{1/2}$  des autoanticorps circulants associés à la pathologie autoimmune de la myasthénie gravis.

L'anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur FcRn est utilisé dans le traitement de la myasthenia gravis. Il bloque son accès aux auto-anticorps, réduit leur recyclage, potentialise leur métabolisme lysosomal et donc diminue leur  $t_{1/2}$  plasmatique et leur rôle pathogène.

L'anticorps monoclonal se lie à la sous-unité  $\alpha$  des récepteurs FcRn. Il est préconisé dans le traitement de la myasthénie gravis.

### Anticorps monoclonal

- Rozanolixizumab noli (Rystiggo, UCB) IgG4P chimérique humanisée avec une mutation S241P. Cette mutation est destinée à supprimer le Fab arm exchange, comme nous l'avons vu.

## **Anti VLA-4** <sup>70, 71, 72, 73</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Comme son nom l'indique, Very late integrin 4 (VLA-4) est une intégrine. Sa structure dimérique ( $\alpha 4\beta 1$ ) est composée du CD49d ( $\alpha 4$ ) et du CD29 ( $\beta 1$ ).

Elle est exprimée à la surface de différentes cellules des lignées myélocytaire et lymphocytaire dont les lymphocytes T et B mais aussi les cellules NK.

Cette intégrine se lie à VCAM-1 (vascular cell adhesion molécule 1, CD106) surexprimée au niveau endothélial sous l'action de différentes cytokines pro-inflammatoires. VLA-4 est nécessaire à la diapédèse des leucocytes activés vers le foyer inflammatoire mais aussi à l'adhésion des cellules myélomateuses dans le stroma de la moelle osseuse.

L'anticorps monoclonal est dirigé contre le CD49d. Il empêche l'interaction intégrine-molécule d'adhésion au niveau endothélial limitant la diapédèse des lymphocytes T à travers la barrière hémato-encéphalique vers le foyer inflammatoire.

L'inhibiteur de VLA-4 est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque, il a également été proposé pour le traitement de la maladie de Crohn.

### **Anticorps monoclonal**

- Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec), IgG4 humanisée.

## **Anti $\alpha 4\beta 7$** <sup>74, 75, 76</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

$\alpha 4\beta 7$ , *lymphocyte Peyer patch adhesin molecule 1 (LPAM)* est une intégrine proche de VLA-4, une des nombreuses intégrines exprimées à la surface des lymphocytes de la muqueuse intestinale. Elle médie leur migration et leur résidence dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin, les plaques de Peyer et la lamina propria intestinale.

Par ses sous-unités transmembranaires, elle se lie aux adressines MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule*) et VCAM exprimées à la surface endothéliale des veinules du tractus gastrointestinal.

L'anticorps monoclonal bloque l'interaction de  $\alpha 4\beta 7$  avec MadCAM-1, inhibe la migration des lymphocytes vers la muqueuse intestinale dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

### **Anticorps monoclonal**

- Vedolizumab (Entyvio, Takeda Pharm.), IgG1 humanisée.

Contrairement au natalizumab dirigé contre  $\alpha 4$  commune à  $\alpha 4\beta 1$  et à  $\alpha 4\beta 7$ , vedolizumab se lie à un épitope structurel unique au complexe  $\alpha 4\beta 7$ .

### **Définition de la cible thérapeutique**

Les IgE sont les Ig dont la concentration plasmatique est la plus faible de tous les isotopes. La partie constante des chaînes H comprend 4 domaines (Cε1- Cε4) .

Elles sont synthétisées par les plasmocytes des ganglions lymphatiques et des muqueuses des voies respiratoires. Cette synthèse est sous le contrôle étroit des lymphocytes Th2 et de différentes cytokines dont principalement les IL-4 et 13.

IL-4 stimule la maturation des lymphocytes B en plasmocytes synthétisant IgE et ensuite en cellules à mémoire synthétisant des quantités accrues d'IgE dirigée contre le même antigène.

La production anormalement élevée d'IgE en réponse à un allergène (immunogène ou haptène lié à une protéine) signe donc une affection de nature allergique dite atopique.

Les IgE exercent leur activité en se liant, par leur Cε3 à deux types de récepteurs, l'un est de haute (FcεRI) et l'autre de faible (FcεRII/CD3) affinité, leur structure est connue. Ils sont présents à la surface de différentes cellules immuno-inflammatoires dont les polynucléaires basophiles, éosinophiles et les mastocytes. Les cellules épithéliales et musculaires lisses expriment aussi les récepteurs de haute affinité au niveau membranaire.

La réaction allergique atopique se produit en deux temps. Une première étape consiste en une sensibilisation au cours de laquelle les IgE se lient par leur fragment Fc aux récepteurs FcεRI des mastocytes. Un second contact avec le même antigène multivalent entraîne le pontage de 2 molécules d'IgE à la surface des mastocytes entraînant la libération de différents médiateurs inflammatoires préformés dont l'histamine, la néosynthèse d'autacoïdes dont les leucotriènes mais aussi nombre de cytokines concourant à l'exacerbation de la réaction asthmatique atopique.

Un anticorps monoclonal se lie à 2 domaines C3ε des IgE circulantes et empêche ainsi leur interaction avec leurs récepteurs cellulaires. Ils inhibent de la sorte la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles et préviennent ainsi la crise d'asthme et l'urticaire idiopathique chronique atopique.

### **Anticorps monoclonal**

- Omalizumab (Xolair, Novartis), IgG1 humanisée. Une combinaison de 2 mutations (SELF : S267E/L328F) augmente significativement l'affinité pour les récepteurs inhibiteurs FCγRIIB et diminue la liaison au récepteurs activateurs FcγRIIIA.

**Anti C5** 80, 81, 82, 83, 84

## Définition de la cible thérapeutique

Nous avons vu à la page 10 que le facteur C5 du complément est, avec les facteurs C3 et C4, une des protéines de la voie métabolique effectrice sur laquelle débouche les trois voies d'activation de ce système.

L'activation du facteur C3, par une C3 convertase génère le C3a et C3b. C3b, une opsonine, est aussi une C5 convertase. Elle se fixe à la surface de la cellule à lyser conduit à l'hydrolyse des facteurs C4 et C5 en métabolites doués de propriétés inflammatoires, parmi ceux-ci le facteur C5b qui se lie à C6 et C7 pour former avec les facteurs C8 et C9 le complexe d'attaque membranaire (CAM) responsable de la lyse cellulaire dont l'hémolyse,

L'activité enzymatique de C5b est contrôlée par 2 protéines membranaires de nature GPI de type I : l'une, CD55 ou complément decay accelerating factor (DAF) et l'autre, CD59 toutes deux présentes à la surface de différentes cellules dont les cellules endothéliales et les hématies.

CD55 et CD59, limitent l'activité du CAM, en agissant cependant à deux niveaux différents. CD55 (DAF) limite sa formation en inhibant l'activité des C3 et C5 convertases. Par contre, C59, limite la polymérisation de C9 dans la formation du CAM et donc sa stabilité.

Un déficit génétique de CD55 conduit à une activité C3 convertase incontrôlée, caractéristique du Chapel disease, maladie héréditaire autosomale récessive.

Par contre, une anomalie acquise du pont GPI des CD55 et CD59 est responsable de l'hémoglobininurie paroxystique

Ces différentes affections génétiques pour lesquelles est préconisée l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti C5 sont caractérisées par une activité incontrôlée du CAM responsable, entre autres, d'une hémolyse et une hémoglobininurie.

## Anticorps monoclonal

- Eculizumab (Soliris, Alexion Pharma), IgG2 humanisée.
- Ravulizumab (Ultomiris, Alexion Pharma), IgG2/4 humanisée avec mutations LS(M428L/N434S) pour augmenter la t1/2 jusque 50 jours.
- Pozelimab bbfq (Veopoz, Regeneron pharma): IgG4 humaine.

## **Anti C1s** <sup>85</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

La protéine C1s est un des 3 constituants, avec C1r et C1q, formant le facteur C1 du complément.

L'interaction de ce facteur avec des complexes Ag-IgM conduit à l'activation de la voie classique du complément, C'est ce mécanisme d'activation qui sous-tend la physiopathologie de la maladie associée aux agglutinines froides primaires mais le plus souvent secondaires accompagnant un syndrome lymphoprolifératif.

En effet, le sang circulant de ces patients renferme des agglutinines froides ou cryoglobulines c.-a-d. le plus souvent des auto-anticorps d'isotype IgM capables de former des complexes immuns avec des antigènes saccharidiques type I des globules rouges sanguins à température inférieure à 30°C. Ces complexes immuns se lient aux complexes C1 du complément, déclenchent l'activation de la voie classique et la formation, entre autres, de l'opsonine C3b responsable de l'hémolyse.

L'anticorps monoclonal est utilisé pour bloquer cette activation de la voie classique du complément par les cryoglobulines.

### **Anticorps monoclonal**

- Sutimlimab (Enjaymo, Sanofi), IgG4 humaine.



### **Définition de la cible thérapeutique**

La drépanocytose ou anémie falciforme (*sickle cell anemia*) est un type d'anémie caractérisée par des globules rouges en forme de faucille. Cette anomalie est due à la présence d'hémoglobine S. Cette hémoglobine anormale résulte d'une mutation au niveau du gène codant pour sa chaîne  $\beta$ .

Cette hémoglobine S, sous forme désoxygénée, précipite et est responsable de différentes complications dont une vaso-occlusion résultant en une infarction tissulaire associée à des douleurs et un manque d'apport en oxygène.

Cette occlusion vasculaire est médiée par l'interaction entre la P sélectine endothéliale et plaquettaire, glycoprotéine mono caténaire transmembranaire, membre des molécules d'adhésion cellulaire (CAM), et son ligand leucocytaire (P sélectine ligand-1, PSGL-1).

L'anticorps monoclonal est dirigé contre la P sélectine endothéliale et plaquettaire empêchant son interaction avec son ligand leucocytaire et donc prévenant l'occlusion vasculaire.

### **Anticorps monoclonal**

- Crizanlizumab (Adakveo, Novartis), IgG2 humanisée.

#### **Un petit mot des chimiokines...**

Difficile de faire simple quand c'est compliqué !

Nous en avons déjà parlé, les chimiokines sont des cytokines de masse moléculaire avoisinant 10kDa.

Leur structure moléculaire, sur base de deux résidus cystéine en position N terminale, permet de les classer en 4 familles.

A l'heure actuelle, 47 chimiokines ont été répertoriées. Elles agissent via 23 récepteurs. Certaines chimiokines peuvent être agonistes pour certains récepteurs et antagonistes pour d'autres. De plus, plusieurs chimiokines peuvent stimuler le même récepteur et plusieurs récepteurs peuvent être stimulés par la même chimiokine.

D'une façon générale, les chimiokines, en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, peuvent être classées en deux grands groupes : les chimiokines inflammatoires d'une part et les chimiokines homéostatiques d'autre part. Les premières régulent les mouvements cellulaires lors de la mise en place des deux types de réaction immune. Les secondes régulent les interactions lymphocytaires en dehors de conditions inflammatoires...à suivre.

### **Définition de la cible thérapeutique**

CCR4 ou CC chimiokine récepteur 4 est comme son nom l'indique un récepteur, à 7 passages transmembranaires couplé à la protéine G, qui médie les effets des chimiokines CCL17 et CCL22. Ces cytokines chimiotactiques sont produites par des cellules aussi différentes que les cellules endothéliales, épithéliales, les fibroblastes et les macrophages stimulés par un DAMP ou un PAMP ou encore par des interleukines inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$  ou le TNF $\alpha$ . Elles jouent un rôle essentiel dans le recrutement, la migration et la résidence de cellules dans des processus inflammatoires, angiogéniques et néoplasiques

CCR4 est exprimé principalement par les lymphocytes CD4<sup>+</sup>Th2 mais aussi Th17, Treg et les cellules NK.

L'anticorps monoclonal anti récepteur CCR4 trouve son intérêt dans le traitement des leucémies et de certains lymphomes à lymphocytes T. Il antagonise l'effet des chimiokines au niveau de leur récepteur exprimé par les cellules tumorales mais aussi par les lymphocytes Treg qui inhibent la réaction immune antitumorale.

### **Anticorps monoclonal**

- Mogamulizumab (Poteligeo, Kyowa Amgen), IgG1 humanisée de type II.

#### **IgG1 de type II, glycosylation du fragment Fc et efficacité thérapeutique**

Différentes études non seulement cliniques mais aussi fondamentales ont montré que l'efficacité de l'ADCC des cellules NK médiée par une IgG1 de spécificité déterminée dépend étroitement de l'affinité du fragment Fc de cette IgG1 pour son récepteur Fc $\gamma$ RIIIA, le récepteur des IgG à la surface de ces mêmes cellules NK. Cette affinité dépend elle-même et en particulier de la nature d'une chaîne oligosaccharidique greffée sur le résidu Asn 297 du domaine CH2 de cette IgG1 de type I. Ainsi, la présence d'un résidu fucose (6-désoxy glucose de configuration L) sur cette chaîne N glycane diminue de 10 à 100 fois l'affinité de l'IgG1 pour son récepteur Fc $\gamma$ RIIIA et donc l'efficacité de l'ADCC des cellules NK dans l'élimination de cellules dont les épitopes sont liés aux paratopes de cette IgG1.

Ces observations ont débouché sur un champ d'investigations nouvelles et le développement des IgG1 de type II, démunies de résidu fucose au niveau de la chaîne polyglycosidique en position Asn 297, par exemple le mogamulizumab. Le fragment Fc de cet anticorps de type II a une affinité accrue pour les récepteurs Fc $\gamma$ RIIIA des cellules NK, responsable d'une ADCC plus efficace.

Une autre stratégie consiste à modifier la chaîne glycosylée en remplaçant le fucose par un autre sucre, le galactose par exemple. Ou encore, supprimer cette glycosylation du fragment Fc en y remplaçant Asn 297 par Ala.

Pour un complément d'information utile : Abdeldaim DT and Schindowski K. *Pharmaceutics*. 2023;15:2402.doi: 10.3390/pharmaceutics15102402.

## **Anti Interféron gamma** <sup>90, 91, 92</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) est un peptide de 143 acides aminés, le seul membre des IFN de type II. Il est sécrété par les cellules NK, les lymphocytes CD4<sup>+</sup>Th1 et CD8<sup>+</sup>.

Cytokine pro-inflammatoire, il est le principal activateur des macrophages. Il est aussi doué de propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices pour différentes cellules des réactions immunes, propriétés médiées par un récepteur constitué de deux chaînes peptidiques, respectivement IFN  $\gamma$  R1 et R2.

L'anticorps monoclonal est utilisé chez les patients atteints de lymphocytose hémophagocytaire primaire aussi appelée syndrome d'activation macrophagique chez lesquels les concentrations d'IFN  $\gamma$  sont élevées.

### **Anticorps monoclonal**

- Emapalumab (Gamifant, Novimmune, Swedish Orphan Biovitrum), IgG1 humaine.

## **Anti Interféron alpha** <sup>93, 94, 95</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

L'interféron alpha (IFN $\alpha$ ) est un membre de la famille des IFN de type I qui en compte 13.

IFN $\alpha$  active ses récepteurs IFNAR1 et IFNAR2 responsables de la phosphorylation des résidus tyrosine de STAT1 et 2 qui entraîne la translocation du IFN *regulatory factor 9* vers le noyau suivie de la synthèse de protéines proinflammatoires et immunomodulatrices impliquées dans la réponse de l'hôte à l'infection virale, y compris l'amplification de la sécrétion d'IFN de type I.

L'anticorps monoclonal se lie aux IFNAR1 inhibant ainsi son activation par IFN $\alpha$ . Il est utilisé dans le traitement du lupus érythémateux disséminé.

### **Anticorps monoclonal**

- Anifrolumab (Saphnelo, Medimmune Astra Zeneca), IgG1 humanisée.

Cette Ig comporte 3 mutations (FES) dans la chaîne lourde : L234F/ L235E/ P331S. Ces modifications diminuent l'interaction avec les Fc $\gamma$ R réduisant ainsi l'ADCC et la CDC.

#### 4. Cible : La tumeur (xxTUxxMAB)

##### **Efficacité des anticorps monoclonaux anti-tumoraux**

Le but premier de l'immunothérapie anti cancer est de tuer spécifiquement les cellules cancéreuses tout en sauvegardant les cellules saines.

Les anticorps monoclonaux utilisés pour éliminer les cellules tumorales peuvent agir par un mécanisme direct et/ou indirect :

-Directement, ces anticorps, par la réaction de leur paratope avec un épitope, inhibent ou antagonisent l'action d'une cytokine ou d'un facteur de croissance interrompant la signalisation intracellulaire.

- Indirectement, l'anticorps monoclonal interagissant avec un épitope (ex. : un CD) de la cellule cible peut, en théorie, déclencher par son fragment Fcγ la CDC, l'ADCP ou l'ADCC. Cependant, ce dernier mécanisme (ADCC) médié par les cellules NK semble être le plus important.

In vivo, les cellules tumorales expriment CD59, CD55 et CD46 qui limitent la formation du MAC et la lyse cellulaire lors de l'activation du complément.

Les récepteurs Fcγ (FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32a), FcγRIIB (CD 32b), FcγRIIC(CD32c), FcγRIIIA(CD16a) et FcγRIIIB(CD16b) sont présents sur plusieurs types de cellules (cellules NK, monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et cellules dendritiques) avec une répartition différente. La cytotoxicité d'une IgG monoclonale dépend cependant de la différence entre l'affinité de son fragment Fc pour le récepteur activateur (FcγRIIIA) présent sur les cellules NK et l'affinité pour le récepteur inhibiteur, FcγRIIC présent sur d'autres types cellulaires.

Ainsi, le rôle et le nombre des cellules NK semble déterminant dans l'immunothérapie anticancéreuse. De nombreuses études montrent que les cellules NK sont in vivo les principales cellules effectrices. En effet, les cellules NK ne possèdent pas le récepteur inhibiteur FcγRIIB, mais seulement le récepteur FcγRIIIA, activateur de l'ADCC.

De plus et nous y reviendrons, il ne faut pas non plus négliger l'importance de l'isotype de type II.

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD3 est un complexe protéinique transmembranaire commun aux lymphocytes T. Il est constitué de 4 chaînes polypeptidiques : une chaîne CD3 $\gamma$ , une chaîne CD3 $\delta$  et deux chaînes CD3 $\epsilon$ .

Ces protéines transmembranaires, nous l'avons décrit, s'associent avec le récepteur des lymphocytes T (TCR) et une chaîne  $\zeta$  pour former le « complexe TCR », partie centrale de la synapse immune, et générer les signaux intracellulaires responsables de l'activation des lymphocytes T. CD3 est donc indispensable à l'activation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> lors du contact avec un complexe peptide-CMH I ou II à la surface d'une CPA.

Le premier anticorps monoclonal anti-CD3 (OKT3, autorisé par la FDA en 1986) dirigé contre la chaîne  $\epsilon$  du complexe CD3-TCR a été utilisé avec succès pour prévenir le rejet de greffe de différents organes. Cependant, cet anticorps développé chez la souris est très immunogène pour l'homme par la production de HAMA. Pour pallier ces effets secondaires, d'autres anticorps monoclonaux anti CD3 ont été développés, ils seront décrits ci-après.

### **Anticorps monoclonal**

- Muromomab (OKT3, Janssen), IgG2 de souris.
- Teplizumab (Tziel, Lilly), IgG1 humanisée dont le récepteur Fc a été modifié par la mutation LALA pour diminuer son affinité pour les récepteurs Fc $\gamma$  et réduire sa liaison au C1q.

Il est utilisé pour retarder le déclenchement du stade 3 du diabète de type 1 médié par les lymphocytes T avec destruction des lymphocytes B.

## **Anti EpCAM et anti CD3 <sup>100</sup>**

### **Définition de la cible thérapeutique**

Epithelial cell adhesion molecule (EpCam) connue aussi comme CD326, est une glycoprotéine transmembranaire. Molécule d'adhésion, elle est exprimée uniquement sur les cellules épithéliales normales et les cellules épithéliales tumorales. Elle est indispensable à la différenciation, la prolifération et l'adhésion de ces cellules normales et pathologiques.

EpCAM est un marqueur de différenciation de certains cancers de pronostic défavorable.

L'anticorps monoclonal est utilisé chez les patients atteints d'ascite sévère associée à un carcinome épithélial (ovaire, intestin, estomac...) pour détruire les cellules épithéliales néoplasiques présentant EpCAM, cause de l'ascite.

### **Anticorps monoclonal**

- Catrumaxomab (Removab, Frezenius Biotech, TRiOn Pharma), Anticorps bifonctionnel, hybride souris- rat. Le fragment IgG2 de souris se lie à CD3 sur les lymphocytes alors que IgG2 de rat se lie à EpCam sur la cellule tumorale.

## **Anti CD3 et anti GPRC5D** <sup>101</sup>

### **Cible thérapeutique**

CD3 a déjà été défini page 95. GPRC5D (G protein coupled receptor classe C groupe 5 member D) est un récepteur orphelin codé par le gène éponyme peu exprimé dans différents types de cellules normales mais surexprimé sur les plasmocytes malins.

L'anticorps monoclonal est utilisé dans le traitement des myelomes multiples.

### **Anticorps monoclonal**

- Talquetamab tgvs (Talvey, Johnson et Johnson) IgG4 humanisée bifonctionnelle avec fragment Fc modifié par 3 mutations (PAA) : S228P / F234A / L235A.



### **Définition de la cible thérapeutique**

CD-19 est un marqueur membranaire des lymphocytes B. Glycoprotéine (95KDa) transmembranaire, elle appartient à la superfamille des Ig. CD19 est associé à CD21 et CD81, formant le corécepteur des lymphocytes B. Son activation conduit à la phosphorylation de résidus tyrosine cytoplasmiques. Il est indispensable au développement des lymphocytes B et à leur activation lors du contact d'un Ag avec le BCR.

CD19 est exprimé à tous les stades du développement des lymphocytes B normaux et néoplasiques, plasmocyte y compris. Il est aussi présent à la surface des cellules dendritiques folliculaires.

CD19 est présent à la surface des cellules des patients souffrant d'un lymphome non Hodgkinien (LNH) une leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC). A la différence de CD20, il est exprimé de façon plus uniforme à la surface des cellules néoplasiques. Le CD19 est aussi présent sur les cellules CD20 négatives.

### **Anticorps monoclonaux**

- Loncastuximab-Tésirine ipil (Zynlonta, ADC Therapeutics SA) , IgG1 humanisée et ADC (Antibody drug conjugate).

Tésirine est un agent alkylant, il se lie à l'ADN, interfère dans sa replication et bloque la division cellulaire. Utilisé pour le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules.

- Tafasitamab (Incyte, Morphosys US Inc) hétérodimère IgG1/IgG2 humanisées pour les domaines CH2 et CH3. La région charnière et le Fab sont de nature IgG1.

Le récepteur Fc a été modifié (S239D/I332E) pour augmenter l'affinité avec le récepteur FcγRIII et donc l'ADCC.

Il est utilisé avec le lénalidomide, un analogue de la talidomide qui inhibe l'angiogenèse tumorale et la sécrétion d'interleukines par la tumeur.

Cette combinaison conduit à l'apoptose et inhibition de prolifération cellulaire.

- Inebilizumab (Uplizna, Medimmune), IgG1 humanisée de type II dont la chaîne glycosilée du fragment Fc a été privée de son résidu fucose pour augmenter la liaison au FcγRIII conduisant à l'activation des cellules NK et des macrophages.

Cet anticorps monoclonal a été développé pour le traitement de la neuromyélie optique séropositive pour les auto-anticorps de type IgG contre l'aquaporine 4 (AQP4) Ces auto anticorps activent le C responsable d'une lésion des astrocytes et d'une réaction inflammatoire.

## **Anti CD19 et anti CD3** <sup>105,106, 107</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD19 et CD3 viennent d'être définis.

### **Anticorps monoclonal**

- Blinatumomab (Blincyto, Amgen).

Cet anticorps monoclonal est en fait un BiTE (Bispecific T lymphocyte Engager). Protéine de fusion monocaténaire (single chain bispecific antibody) de faible poids moléculaire (54,1 kDa), elle possède deux sites Fab. L'un se fixe au CD19 sur les lymphocytes B, l'autre au CD3 des lymphocytes T cytotoxiques entraînant la cytolysse des lymphocytes B néoplasiques. Ce BiTE a une certaine efficacité dans le traitement des leucémies lymphoïdes aiguës.

## **Anti CD3 et anti BCMA** <sup>108, 109, 110, 111</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

BCMA (B cell maturation antigen) est une glycoprotéine transmembranaire, membre de la super famille des TNF récepteurs (TNFRSF 17) qui reconnaît le B cell activating factor (BAFF) homologue du TNF- $\alpha$ .

La liaison du BAFF au BCMA conduit à l'activation de MAPK 8/JNK et du NF  $\kappa$ B responsable de la prolifération cellulaire.

BCMA est exprimé à la surface des cellules myélomateuses et de certains lymphocytes B sains. La forme soluble du BCMA est présente dans le sang circulant, à concentration élevée dans le myélome multiple.

L'anticorps monoclonal bispécifique est utilisé dans le traitement des myélomes multiples récidivant ou réfractaires.

### **Anticorps monoclonal**

- Teclistamab (Tecvayli, Jansen, Johnson et Johnson), IgG4 humanisée.
- Elranatamab bcmm (Elrexflo, Pfizer), IgG2 humanisée.

## **Anti CD3 et anti GP100** <sup>112, 113</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Gp100 ou mélanoprotéine PEML est une glycoprotéine transmembranaire des mélanosomes qui produisent la mélanine dans les mélanocytes.

### **Anticorps monoclonal**

- Febentafusp (Kimmtrack, Immunocore) est une protéine de fusion bispécifique (BiTE) utilisée dans le traitement du mélanome uvéal.

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le CD20, déjà défini page 75, est surexprimé à la surface des cellules de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) qui originent de lymphocytes B. CD20 a une expression plus restreinte que CD19. Il est exprimé à la surface des pré-B lymphocytes et des lymphocytes matures de même que par les lymphocytes B à mémoire mais non sur les stades plus précoces de lymphopoïèse, ni sur les plasmocytes.

Les anticorps monoclonaux sont utilisés pour le traitement de première ligne mais aussi pour les LNH CD20<sup>+</sup> réfractaires. La liaison d'un anticorps monoclonal au CD20 interrompt les signaux de transduction intracellulaires.

### **Anticorps monoclonaux**

- Rituximab (Rituxan, Biogen Idec, Genentech), IgG1 chimérique.
- Ibritumomab (Zevalin, Biogen Idec), IgG1 chimérique, marquée à l'<sup>90</sup>Yttrium, émetteur β. La structure de cet anticorps est la suivante : IgG1- tiuxetan-Yttrium.

Après liaison de l'anticorps au CD20, le chélateur (tiuxetan) est hydrolysé et l'Yttrium libéré est internalisé. Le rayonnement β de 2,3 Mev a une pénétration de 5-10mm, ce qui entraîne peu d'effets collatéraux sur les cellules voisines saines.

- Ofatumumab (Arzerra, Genmab , GlaxoSmithKline), IgG1 humaine de type II.
- Obinutuzumab (Gazyva, Roche), IgG1 humanisée de type II marquée à l' <sup>131</sup>I.
- Tositosumab (Bexxar, GlaxoSmithKline), IgG2λ de souris marquée à l' <sup>131</sup>I.

## **Anti CD3 et anti CD20** <sup>117, 118, 119</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD3 et CD20 ont déjà été définis.

### **Anticorps monoclonaux**

- Mosunetuzumab (Rylase, Lunsumio, Roche Genentech), IgG1 humanisée bispécifique utilisée dans le traitement des lymphomes non Hodgkiniens.
- Glofitamab gxbm (Columvi, Hoffman-Laroche) IgG1 lambda/kappa bispécifique. Se lie à CD3ε. Le fragment Fc a une mutation P239G-LALA, résultant dans la perte de liaison aux récepteurs Fc-FcγR sans affecter sa stabilité ni sa liaison au récepteur FcRn, responsable de sa longue t<sub>1/2</sub>.
- Epcoritamab bysp (Epkinly, Genmab, Abbvie) IgG1 humanisée kappa/lambda bispécifique.

## **Anti CD22** <sup>120</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD22 est une sialoglycoprotéine membranaire, une lectine membre des SIGLEC (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins). Elle est exprimée sur les lymphocytes B et leurs précurseurs, mais non sur les plasmocytes. Au cours de l'ontogenèse, CD22 apparaît avant CD20 et accompagne l'expression des IgD et IgM et son niveau d'expression augmente avec le degré de maturation des lymphocytes B. Ses propriétés de tyrosine phosphatase lui confèrent un rôle répresseur lors de l'activation du BCR par l'antigène.

Il est surexprimé par plus de 90 % des lymphocytes B malins dans la leucémie lymphoblastique aigüe, la leucémie lymphoïde chronique ou encore les lymphomes non hodgkiniens.

L'anticorps monoclonal couplé à un antibiotique cytotoxique, l'ozogamicine, se lie à CD22. Ce complexe est internalisé avant d'être hydrolysé par les enzymes lysosomales. La cytotoxine libérée dénature l'ADN ce qui conduit à l'apoptose.

### **Anticorps monoclonal**

- Inotuzumab ozogamicine (Besponsa, Pfizer), IgG4 humanisée.

## **Anti CD30** <sup>121, 122</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD30 aussi connu comme TNFRSF8 est un récepteur transmembranaire, membre de la famille des récepteurs TNF. Il est peu exprimé de façon restreinte sur certains lymphocytes T et B mais surexprimé dans différents néoplasmes lymphocytaires.

L'anticorps monoclonal est efficace dans différents types de lymphomes dont les primary effusion lymphoma (PEL).

### **Anticorps monoclonal**

- Brentuximab-vedotin (Adcetris, Seattle gen), IgG1 chimérique ADC conjuguée à 4 molécules d'un agent antinéoplasique (monométhyle auristatine E).

Il provoque la mort par apoptose des cellules exprimant le CD30. Le complexe CD30-brentuximab-vedotin est internalisé par endocytose, le ligand est digéré dans les lysosomes. L'agent antinéoplasique vedotin est libéré. Il se lie au réseau microtubulaire, conduisant à l'interruption du cycle cellulaire. Ainsi, brentuximab-vedotin est un *microtubule disrupting agent*.



## **Anti CD33** <sup>123</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD33 ou SIGLEC-3 (Sialic acid binding Ig-like lectin 3) est, par sa structure, un membre de la superfamille des Ig. Il est exprimé, entre autres, à la surface des cellules précurseurs de la lignée myélocytaire ce qui en fait un marqueur diagnostique mais non exclusif de la leucémie myéloïde aigüe.

L'anticorps monoclonal anti CD33 est utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe.

### Anticorps monoclonal

- Gemtuzumab (Mylotarg, Pfizer), IgG4 humanisée couplée à l'ozogamicine cytotoxique (voir CD22).

### **Définition de la cible thérapeutique**

CD 38 est une ectoenzyme membranaire multifonctionnelle qui catalyse la synthèse et l'hydrolyse de cyclic adénosine-5-diphosphoribose (cADPR) impliqué dans la régulation du métabolisme et des fonctions du Ca<sup>++</sup> intracellulaire.

CD38 est faiblement exprimé à la surface des cellules des lignées lymphocytaire et myélocytaire mais surexprimé par les cellules du myélome multiple. Dans la leucémie lymphoïde chronique, cette surexpression en fait un marqueur défavorable quant à la progression de la maladie.

L'anticorps monoclonal, utilisé dans le traitement du myélome multiple, se lie à un épitope de CD38, il entraîne la mort de la cible par ADCC mais aussi en supprimant l'activité enzymatique de CD38.

### **Anticorps monoclonaux**

- Daratumumab (Darzalex, Janssen), IgG1 humanisée.
- Isatuximab en combinaison avec dexaméthasone et pomalidomide (Sarclisa, Immunogen, Sanofi Aventis), IgG1 humanisée.

**Anti CD52** <sup>127, 128</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Séquence de 12 acides aminés accrochée à la membrane cellulaire par un pont GPI, l'antigène CAMPATH1 (Cambridge pathology I) a une fonction inconnue. Elle est exprimée sur plus de 95 % de lymphocytes circulants, davantage sur les lymphocytes T. Sa surexpression est associée à certains types de lymphomes.

L'anticorps anti CD52 est préconisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques à lymphocytes B.

### **Anticorps monoclonal**

- Alemtuzumab (Lemtrada, Sanofi Genzyme), IgG1 de rat humanisée.

## **Anti facteur tissulaire** <sup>129, 130</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le facteur tissulaire (FT, CD142, facteur III ou platelet tissue factor) est une glycoprotéine transmembranaire.

FT est exprimé à la membrane des cellules endothéliales et des leucocytes. Il est aussi exprimé par les fibroblastes et les cellules musculaires lisses sous endothéliales. Doué d'une activité sérine protéase, il active le facteur VII de la coagulation conduisant à l'activation de la voie intrinsèque via le facteur X et la thrombine.

FT joue un rôle dans l'angiogenèse associée aux tumeurs, la propagation des métastases. FT est surexprimé dans différentes tumeurs solides. L'expression de FT corrèle avec la présence de métastases, l'angiogenèse et les thromboses associées aux tumeurs dont le cancer cervical et certains cancers de mauvais pronostic.

L'anticorps monoclonal est utilisé pour le traitement de cancers cervicaux récurrent ou métastatiques.

### **Anticorps monoclonal**

- Tisotumab-vedotin (Tivdak, Genmab) IgG1 humaine. La liaison de l'anticorps ADC au FT est suivie de l'internalisation du vedotin qui inhibe la polymérisation de la tubuline avec arrêt de la division cellulaire conduisant à l'apoptose.

## **Anti récepteur des folates** <sup>131, 132</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Les folates et plus précisément la vitamine B9 sont nécessaires voire essentiels au métabolisme cellulaire, à la synthèse et au métabolisme de l'ADN.

La vitamine B9 et les folates en général sont transportés à l'intérieur de la cellule par endocytose via un des 4 récepteurs FR : FR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ .

FR $\alpha$  aussi connu comme FOLR1, est une protéine membranaire de type GPI peu ou pas exprimée dans les tissus normaux mais surexprimée dans les cancers épithéliaux dont 80 % des carcinomes ovariens conférant aux cellules malignes un avantage de croissance. La surexpression de FOLR1 corrèle avec l'examen histologique et le stade de la tumeur solide.

L'anticorps monoclonal a été approuvé pour le traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de fallope et du cancer péritonéal primaire.

### **Anticorps monoclonal**

- Mirvetuximab (Elahere, Immunogene), IgG1 humanisée couplée à la soravtansine qui inhibe la division cellulaire.

## **Anti Récepteur du EGF** <sup>133, 134</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

EGF, mais aussi TGF- $\alpha$ , exerce son activité physiologique en se fixant à un récepteur transmembranaire (EGF-R ou ErbB-1) de type tyrosine kinase responsable, après dimérisation, de la transduction des signaux intracellulaires régulant la transcription génique et la prolifération de différentes cellules dont les fibroblastes et les cellules épithéliales.

EGF n'agit pas seulement au niveau de l'épiderme. Son récepteur, impliqué dans le développement et la cicatrisation tissulaire, est surexprimé dans de nombreuses tumeurs dont le cancer du poumon non à petites cellules. Son expression est de mauvais augure.

Les anticorps monoclonaux sont dirigés contre la partie extracellulaire de EGF-R, prévenant sa dimérisation et son activation. Ils entraînent son internalisation et sa dégradation suivie de la mort de la cellule tumorale par apoptose et ADCC. La présence de EGF-R au niveau de l'épiderme explique les effets secondaires de ces anticorps monoclonaux à ce niveau.

### **Anticorps monoclonaux**

- Cetuximab (Erbix, Merck Serono ), IgG1 chimérique.
- Necitumumab (Portazza, Eli Lilly), IgG1 humanisée.
- Panitumumab (Vectibix, Amgen), IgG2 humaine.

### **Définition de la cible thérapeutique**

Human Epidermal growth factor 2 receptor (HER2, ErbB-2) est avec EGF-R1 (ErbB-1), HER3 (ErbB-3) et HER4 (ErbB-4) un des 4 récepteurs transmembranaires membres de la famille des ErB, munis d'une activité tyrosine kinase cytoplasmique. HER2 est activé par homodimérisation mais aussi par hétérodimérisation avec un autre ErB.

Impliqué dans le développement normal du sein, il est surexprimé dans 20-30% des cancers du sein, mais aussi dans d'autres tumeurs. Cette surexpression est associée à des mutations conduisant à une prolifération cellulaire insensible à l'hormone et la chimiothérapie.

Les anticorps monoclonaux se lient à la partie extracellulaire du récepteur HERB2 empêchant sa dimérisation. La formation de ce complexe est suivie de son internalisation et de la mort cellulaire.

### **Anticorps monoclonaux**

- Trastuzumab (Herceptin, Roche), IgG1 humanisée.  
Biosimilaire : Ogivri (Mylan), IgG1 humanisée.
- Pertuzumab (Perjeta, Roche), IgG1 humanisée de type II. Développé pour pallier les phénomènes de résistance observés avec le trastuzumab.
- Margetuxumab (Mergenza, MacroGenics) IgG1 chimérique est une modification de la structure du trastuzumab. Son paratope est identique et a donc une spécificité identique à celle de trastuzumab. Son fragment Fc a été modifié au niveau de 5 acides aminés pour augmenter son affinité pour le récepteur activateur CD16A (FcγRIIIa) et diminuer l'affinité pour le CD32B (FcγRIIb), récepteur inhibiteur. Cette modification entraîne une augmentation de l'ADCC via le CD16A.

**Anti TROP2** 139, 140, 141

### **Definition de la cible thérapeutique**

Trophoblast antigen 2 (TROP 2) est un *calcium signal transducer* transmembranaire faiblement exprimé dans les cellules épithéliales des tissus normaux mais surexprimé dans différents types de cancers, dont le cancer du sein, dans lesquels il joue le rôle d'oncogène contribuant à la prolifération tumorale.

L'anticorps anti TROP 2 est actuellement utilisé dans les cancers du sein triple négatifs pour les récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et HERB, de mauvais pronostic.

### **Anticorps monoclonal**

- Sacituzumab govitecan (Trodelvy, Immunomedic ), IgG1 humanisée, aussi un ADC, comme d'autres. Govitecan est un inhibiteur de la topoisomérase.



## **Anti Récepteur PDGF (PDGFR)** <sup>142, 143, 144</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le récepteur du Platelet derived growth factor (PDGFR), une glycoprotéine transmembranaire douée d'une activité tyrosine kinase, existe sous deux formes :  $\alpha$  et  $\beta$  qui se dimérisent ( $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$  et  $\alpha\beta$ ) lorsque soumis à l'un de leurs ligands, un des cinq PDGF homo ou hétérodimère également (AA, BB, CC, DD et AB).

Comme son nom l'indique, PDGF est un autre facteur de croissance principalement mais non exclusivement synthétisé et sécrété par les plaquettes. Il est doué de propriétés angiogéniques et mitogènes, stimulant la production et la prolifération des cellules d'origine mésothéliale.

L'anticorps monoclonal antagonise le PDGF en se liant à la fraction  $\alpha$  du PDGFR dimérisé, surexprimé dans certains sarcomes.

### **Anticorps monoclonal**

- Olaratumab (Lartrivo, Eli Lilly), IgG1 humaine.

## **Anti SLAMF7** <sup>145</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Self ligand receptor of the signaling lymphocytic activation family, SLAM F7 est un membre de la famille SLAM aussi appelé CS1 ou CD319. La famille SLAM appartient aux récepteurs de la superfamille des Ig à la surface cellulaire.

SLAMF7 est exprimé sur les cellules NK, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>, monocytes et lymphocytes B et de nombreuses cellules tissulaires. Il joue un rôle important dans l'immunorégulation.

L'anticorps monoclonal anti SLAMF7 est utilisé dans le traitement du myélome multiple, SLAM7 étant universellement exprimé à la surface des cellules myélomateuses.

### **Anticorps monoclonal**

- Elotuzumab (Empliciti, Bristol Mayers Squibb), IgG1 humaine.

## **Anti GD2** <sup>146, 147</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le GD2 est un ganglioside exprimé à la surface de différentes cellules souches avant la naissance mais aussi à la surface des cellules neuronales et des mélanocytes. Son rôle est mal connu. Cependant, comme d'autres gangliosides membranaires, il fonctionne comme récepteur de toxines microbiennes et comme molécule d'adhésion.

L'intérêt clinique de GD2 réside dans sa surexpression dans le neuroblastome, mais non de façon exclusive.

Les anticorps monoclonaux sont utilisés en combinaison avec GM-CSF pour le traitement du neuroblastome.

### **Anticorps monoclonaux**

- Dinutuximab (Unituxin, Eusa Pharma), IgG1chimérique.
- Naxitamab (Danyelza, YmAbs therapeutics), IgG1 humanisée.

## **Anti CD79b** <sup>148</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le CD 79b (Ig $\beta$ ) forme avec le CD79a (Ig $\alpha$ ) le corécepteur des BCR (IgM ou IgD) sur la membrane des lymphocytes B. L'hétérodimère CD79a/CD79b est responsable de la transduction du signal intracellulaire qui conduit à l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B.

L'expression du CD79b est restreinte aux lymphocytes B matures et aux lymphocytes B des lymphomes non Hodgkiniens (NHL).

L'anticorps monoclonal est utilisé dans le traitement des DLBCL (relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma).

### **Anticorps monoclonal**

- Polatuzumab-vedotin (Poliny, Genentech Roche), IgG1 humanisée couplée à un agent cytotoxique (monométhyl auristatine, MMAE) avec un bras (polycystéine) sécable.

Après liaison au CD79b à la surface du lymphocyte B, le complexe ADC est internalisé et métabolisé par un mécanisme semblable à celui décrit pour le brentuximab vedotin.

### **Définition de la cible thérapeutique**

IGF-1R est un des 2 récepteurs de IGF-1 (Insuline growth factor 1) aussi appelé somatomédine C.

De nature tyrosine kinase IGF-1R est constitué de 2 sous unités  $\alpha$  et de deux sous unités  $\beta$ . Il présente une analogie de structure avec le récepteur de l'insuline. Il est surexprimé par les fibroblastes orbitaux dans l'orbitopathie oculaire associée à la maladie de Graves aussi appelée *thyroid eye disease*, maladie autoimmune caractérisée par la prolifération des fibroblastes orbitaux et l'infiltration de l'orbite oculaire par des lymphocytes, sources de cytokines telles IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-16 ou encore TNF $\alpha$  qui induisent la synthèse de glycosaminoglycanes, l'adipogenèse caractéristiques et une inflammation de l'orbite oculaire.

Cette inflammation périorbitale est initiée par deux types d'auto anticorps. D'une part, ceux qui ciblent le récepteur de la TSH et d'autre part, les anticorps anti IGF-1R. La synergie de ces deux récepteurs est impliquée dans la pathogenèse de l'orbitopathie autoimmune.

L'anticorps monoclonal a été développé pour bloquer l'activation du IGF-1R par les autoanticorps correspondants.

### **Anticorps monoclonal**

- Teprotumumab (Tepezza, Horizon therapeutics), IgG1 humaine se lie au domaine extracellulaire  $\alpha$  de IGF-1R,

## **5. Cible : Une toxine (xxTOXxxMAB)**

### **Anticorps anti toxine de C difficile** <sup>151, 152</sup>

#### **Définition de la cible thérapeutique**

*Clostridium difficile* est un bacille anaérobique gram positif responsable d'infections gastrointestinales nosocomiales graves potentiellement mortelles.

Jusque 35% des patients développent une infection à *Clostridium difficile* après une antibiothérapie.

Son pouvoir pathogène est associé à deux toxines : une entérotoxine (toxine A) et une cytotoxine (toxine B). Les gènes codant pour ces 2 toxines ont été identifiés de même que les facteurs régulant leur synthèse. Les 2 toxines partagent une certaine homologie de structure et d'activité.

Elles se lient aux cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, subissent une endocytose et s'en suit l'apoptose.

L'anticorps monoclonal se lie et neutralise la toxine B empêchant son adhésion aux cellules de la muqueuse intestinale.

#### **Anticorps monoclonal**

- Bezlotoximab (Zinplava, Merck), IgG1 humanisée.

## **Anti toxine de l'Anthrax** <sup>153, 154</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

La toxine associée aux spores de *Bacillus anthracis* est responsable de la maladie du charbon (anthrax). L'inhalation de la toxine trimérique est associée aux spores de *Bacillus anthracis* susceptibles d'être utilisées dans des attaques bioterroristes.

Les anticorps monoclonaux sont dirigés contre la protéine PA (Protective antigen), constituant de la toxine trimérique, facilitant sa pathogénicité. Ces anticorps sont utilisés dans la prévention et le traitement d'attaques bioterroristes éventuelles.

### **Anticorps monoclonaux**

- Raxibacumab (Abthrax, GlaxoSmithKline), IgG1λ humaine.
- Obiltoxaximab (Anthim, Elusys Therapeutics), IgG1 chimérique.

## 6. Cible : Un Virus (xxVIxxMAB)

**Anti-virus syncitial** <sup>155, 156, 157, 158</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Le virus syncitial (RSV : respiratory syncytial virus) est un virus à RNA monocaténaire, il appartient au groupe des pneumovirus. Il est la cause principale d'infections respiratoires sévères et en particulier de bronchiolites chez le nouveau-né et le nourrisson.

Les anticorps monoclonaux sont dirigés contre un épitope de la protéine de fusion du RSV bloquant l'entrée du virus dans les cellules épithéliales du tractus respiratoire.

Il est utilisé chez le nouveau-né et le nourrisson à haut risque.

### Anticorps monoclonal

- Palivizumab (Synagis, Medimmune Abott), IgG1 humanisée.
- Nirsevimab (Beyfortus, Astra Zeneca) IgG1 humaine. Le fragment Fc a été modifié pour allonger la t1/2 in vivo (M252Y, S254T , T256E) de 21-28 jours à 87-117 jours, phénomène médié par le récepteur FcRn. Une dose intra musculaire entraîne une protection de 5 mois.



## **Anti SARS-CoV-2** 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165

Nous résumons ici de façon schématique, trop schématique peut-être, les connaissances actuelles relatives à ce virus, pertinentes à l'immunothérapie. Le lecteur intéressé trouvera un complément d'information dans les références mentionnées ci-dessous.

### **Définition de la cible thérapeutique**

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), responsable du Covid 19 (coronavirus disease 2019) est un virus à RNAm monocaténaire à polarité positive. Avec le MERS-CoV (middle east respiratory syndrome) et le SAR-CoV, il est un membre du genre  $\beta$  coronavirus.

Le génome RNAm de SARS-CoV-2 compte près de 30000 nucléotides, sa replication est médiée par une RNA polymerase RNA dépendante et une exoribonucléase. Cet RNAm code pour une trentaine de protéines dont les principales au niveau structural sont au nombre de quatre. Il s'agit respectivement des protéine S (spike ou spicule), E (enveloppe), M(membrane) et N (nucléocapside). Cette dernière enveloppe l'ARNm alors que les protéines S, E et M constituent l'enveloppe virale.

Jusqu'à présent, seule la protéine S présente un intérêt pour la pathogénicité et la transmissibilité du virus et donc comme cible privilégiée pour l'immunothérapie active et passive. Très peu ou pas de choses sont connues sur un rôle potentiel des autres protéines dans la pathogénicité du SARS-CoV-2.

La protéine S est une protéine de 1273 AA coatée de molécules de polysaccharides protecteurs.

La pathogénicité et la transmissibilité du virus reposent sur 3 composantes structurales essentielles de cette protéine S : la présence de deux domaines respectivement S1 et S2, séparés par un site de clivage. Le premier de ces domaines, S1 responsable par son RBD (Receptor binding domain, AA 319-541) de la liaison du virus au ACE2 membranaire principalement des cellules des voies respiratoires. L'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules des voies respiratoires est médiée par la fusion du domaine S2 avec la membrane cellulaire réceptrice après clivage (FCS : furine cleavage site) d'une séquence polybasique S1-S2 par une protéine de l'hôte, la furine. Celle-ci et donc le FCS sont indispensables pour la replication in vivo, la transmissibilité et la pathogénicité du virus.

Le nombre et la nature des mutations affectant la partie de l'ARNm codant pour la protéine S et en particulier le RBD et le FCS sont responsables de l'éclosion de nombreux variants et sous variants, par exemple le variant Omicron et ses sous variants responsables d'un échappement antigénique (antigenic escape). Ce dernier rend inopérante la spécificité de la réaction Ag-Ac tant in vitro qu'in vivo indispensable au dépistage et à l'efficacité de l'immunothérapie active et passive.

### **Anticorps monoclonaux**

En 2021, la FDA a accordé une *emergency use autorisation* à différents anticorps monoclonaux pour des patients non hospitalisés positif au test de laboratoire et présentant un risque élevé d'aggravation et/ou d'hospitalisation. IgG1 recombinantes humaines elles sont produites à partir d'un lymphocyte à mémoire isolé du sang d'un patient rescapé du COVID 19. Ces anticorps sont :

- -Bambalimab et Etesevimab (Ely Lilly)
- -Casirivimab et Imdevimab (Regeneron)
- -Cilgavimab et Tixagevimab (AstraZeneca)
- -Sotravimab ( GSK et Vir Biotechnology)
- -Regdanvimab (Cell trion)
- -Bebtelovimab

La FDA a aussi retiré son autorisation à certains d'entre eux à cause de l'échappement antigénique associé à une modification éventuelle de l'épitope du variant ou du sous variant de SARS-CoV-2...à suivre.

## **Anti virus Ebola** <sup>166, 167</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le virus Ebola du nom de la rivière du même nom est un flavovirus à ARN monocaténaire de polarité négative. Il est l'agent causal de fièvres hémorragiques graves le plus souvent mortelles.

Parmi les protéines codées par l'ARNm, la protéine GP1.2 est responsable de la liaison du virus au récepteur cellulaire Nieman Pick C1 (NPC1).

L'anticorps monoclonal a été synthétisé à partir d'un lymphocyte à mémoire prélevé chez un patient ayant survécu à la fièvre hémorragique en 1995 à Kikwit en RDC.

L'anticorps monoclonal se lie à une séquence peptidique de la protéine GP1.2 inhibant sa liaison au récepteur NPC1.

### **Anticorps monoclonal**

- Ansuvimab (Ebanga, Medimmune), IgG1 humaine.

## 7. Cible : Le système nerveux (xxNUxxMAB)

### Anti CGRP <sup>168</sup>

#### Définition de la cible thérapeutique

La Calcitonin Gene Related Protein (CGRP) est un neuropeptide de 37 acides aminés, membre par sa structure mais non par ses fonctions, de la famille de la calcitonine. Comme son nom l'indique, elle résulte d'un épissage alternatif du gène codant pour la calcitonine.

La CGRP existe sous deux isoformes  $\alpha$  et  $\beta$ , qui ont des activités biologiques identiques, mais des expressions différentes.

Seule la CGRP $\alpha$  est présente dans le système trigéminal au niveau des neurones sensoriels des ganglions de la racine dorsale et dans les ganglions vagues. Elle exerce une action vasodilatatrice et nociceptive en activant principalement un récepteur multimérique couplé à une protéine G.

Le rôle de la CGRP $\alpha$  dans la migraine résulte d'une action vasodilatatrice au niveau des artères intracrâniennes et d'une modulation de l'excitabilité neuronale facilitant la réponse douloureuse dans le système trigéminal.

L'anticorps monoclonal antagonise la liaison de la CGRP $\alpha$  à son récepteur. Il est utilisé à titre prophylactique mais aussi dans le traitement des épisodes de migraine aiguë.

#### Anticorps monoclonaux

- Erenumab (Aimovig, Amgen), IgG2 $\lambda$  humanisée.
- Fremanezumab (Ajovy, Teva), IgG2 humanisée.

## **Anti substance amyloïde B** <sup>169, 170</sup>

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le peptide  $\beta$  amyloïde est un peptide de 36-43 AA., composé principal de la plaque amyloïde.

Ce peptide résulte du clivage séquentiel d'un précurseur protéinique transmembranaire par les sécrétases  $\alpha$  et  $\beta$ . Ces monomères  $\beta$  s'agrègent sous différentes formes et constituent la plaque amyloïde extra cellulaire qui, avec la protéine  $\tau$  intracellulaire, sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Les anticorps monoclonaux ont été développés pour traiter la maladie d'Alzheimer à son début. Ils ciblent les plaques de substance amyloïde  $\beta$  dans le cerveau réduisant leur accumulation.

### **Anticorps monoclonal**

- Aducanumab (Aduhelm, Biogen et Eisai ), IgG1 humaine.
- Lecanemab lrmw (Lequemi Eisai Co et Biogen Inc) IgG1 humanisée.

## **Anti kallikreine plasmatique** <sup>171</sup>

### **Définition et cible thérapeutique**

La prékallikreine est un des facteurs du système dit de contact du plasma. Elle est activée en kallikréine, enzyme à sérine, lors du contact du plasma avec une surface chargée négativement. Cette kallikréine libère la bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire. La bradykinine est un vasodilatateur puissant, elle augmente la perméabilité vasculaire et l'extravasation. Elle est métabolisée en différents peptides inactifs mais aussi en un autre peptide vasodilatateur, la desArg9-BK.

L'activité enzymatique de la kallikréine plasmatique est neutralisée par le C1 estérase inhibiteur, antiprotéase dont le déficit quantitatif ou qualitatif héréditaire caractérise les angiooedèmes de type I et II.

L'anticorps monoclonal inhibant de façon spécifique l'activité enzymatique de la kallikréine plasmatique est destiné à prévenir les crises d'angiooedème.

### **Anticorps monoclonal**

- Lanadelumab (Takhzyro, Shire), IgG1 humaine.

## 8. Cible : Le tissu osseux (xxOSxxMAB)

**Anti RANK** <sup>172, 173</sup>

### Définition de la cible thérapeutique

Receptor activator for nuclear factor kappa B (RANK) est un récepteur transmembranaire exprimé par les ostéoclastes et leurs précurseurs.

Son ligand RANKL produit par les ostéoblastes est le principal régulateur des activités ostéoclastiques dans la résorption osseuse.

La liaison de RANKL à RANK active NF-κB et l'expression de gènes importants, impliqués dans la différenciation, la survie et l'activité des ostéoclastes. L'ostéoprotégérine est un inhibiteur naturel de RANKL, inhibant son interaction avec RANK bloquant la différenciation des ostéoclastes.

L'expression de RANKL est modulée par différentes hormones et cytokines dont TNFα et IL-4.

L'anticorps monoclonal de haute affinité se lie à RANKL empêche sa liaison à RANK à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs diminuant leur fonction ostéoclastique, augmentant ainsi la densité osseuse associée à un risque moindre de fractures osseuses d'origine ostéoporotique ou métastatique.

### Anticorps monoclonal

- Denosumab (Xgeva, Amgen), IgG2 humaine.

### **Définition de la cible thérapeutique**

Le fibroblast growth factor 23 (FGF23) est comme son nom l'indique un facteur de croissance, sécrété par les ostéocytes et les ostéoblastes.

Au niveau du tubule rénal, FGF23 se lie à un récepteur membre de la famille des FGF qui forme un hétérodimère avec la protéine Klotho. Il diminue la réabsorption des phosphates, entraînant une inhibition de la sécrétion de PTH, de la synthèse du calcitriol et une augmentation de son métabolisme. Au niveau intestinal, FGF23 inhibe aussi l'absorption des ions phosphate vitamine D dépendante.

La concentration sérique de FGF23 est élevée chez les patients atteints d'une hypophosphatémie liée au chromosome X, forme d'ostéomalacie associée à une mutation du gène codant pour PHEX (Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked). Cette concentration élevée de FGF23 entraîne une fuite rénale de phosphate par diminution de sa réabsorption au niveau tubulaire responsable de l'hypophosphatémie.

En se liant à FGF23, l'anticorps monoclonal inhibe son activité. Il est utilisé pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X mais aussi dans le cas d'ostéomalacie d'origine tumorale.

### **Anticorps monoclonal**

- Burosumab (Cryovita, Ultragenix, Kyowa Hakko Kirin), IgG1 humaine.



**En conclusion**, dans cette seconde partie, nous avons tenté d'appliquer à l'immunothérapie les connaissances d'immunologie fondamentale précédemment résumées.

Tout d'abord, ces connaissances nous permettent de mieux comprendre et d'objectiver l'efficacité de la vaccination et de la sérothérapie, longtemps empiriques.

Ensuite, grâce à ces mêmes notions fondamentales, nous avons pu définir la nature des anticorps monoclonaux actuellement disponible pour une immunothérapie spécifique tant curative que préventive.

Cette description est succincte, peut-être; cependant, les références pertinentes à chaque monographie devraient servir de piste de savoir à tout esprit curieux en quête de connaissances plus approfondies.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le nombre de consultations et de téléchargements tant de la version anglaise que française objective l'intérêt suscité par la première version de ce cours déposée en 2023 sur le site papyrus de l'Université de Montréal.

Cet intérêt justifie donc la mise à jour d'un document pédagogique dédié à l'immunothérapie et tout particulièrement aux anticorps monoclonaux. Son contenu scientifique, nous l'espérons, vise à être utile, non seulement pour les spécialistes en immunologie mais aussi pour les étudiants, les professionnels de la santé et les patients traités par de tels agents pharmacologiques.

L'an dernier, en 2023, la FDA a agréé onze nouveaux anticorps monoclonaux à des fins thérapeutiques. Parmi ceux-ci, deux seulement sont dédiés à une cible thérapeutique nouvelle. De ces nouveaux anticorps, cinq sont bifonctionnels, inspiration ou compétition pour les récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T cells)?

Chose surprenante, six de ces nouveaux anticorps sont de l'isotype IgG4 porteur d'une ou plusieurs mutations afin d'en moduler les propriétés pharmacologiques et d'en limiter les effets indésirables. L'isotype IgG1 serait-il détroné?

L'épidémie de COVID-19 a révolutionné l'immunothérapie anti virale tant active que passive. La vaccination anti-SARS-CoV-2 a consacré l'efficacité des vaccins utilisant l'ARNm, aboutissement de trois décennies de recherche couronnées par un prix Nobel : Labor improbus omnia vincit !

En 2022, la FDA a accordé une autorisation d'urgence à différents anticorps monoclonaux dirigés contre le spicule du virus SARS-CoV-2 et préparés à partir de cellules à mémoire de patients convalescents. La fuite antigénique de certains variants et sous variants du virus a illustré si besoin en était l'importance de la spécificité, une des deux pierres angulaires, avec l'affinité, de la réaction Antigène-Anticorps.

Sensible aux commentaires reçus pour la première édition, nous avons agrémenté notre texte de nouveaux encadrés dont le contenu devrait contribuer à un transfert harmonieux des connaissances.

En conclusion, tant pour le fond que pour la forme, nous espérons que cette mise à jour contribue un peu à la tâche qui nous a été assignée : enseigner.

## RÉFÉRENCE

- <sup>1</sup> CATT research group, Martin D.F. et al. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673.
- <sup>2</sup> Rosen L.S., Jacobs I.A. and Burkes R.L. *Target Oncol.* 2017; 12:599-610. doi: 10.1186/s13578-021-00561-0.
- <sup>3</sup> Apte R.S. Chen D.S. and Ferrara N. *Cell.* 2019; 176: 1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- <sup>4</sup> Karasavvidou E.M., Tranos P. and Panos G.D. *Drug Des Devel Ther.* 2022 ;16:2659-2680. doi: 10.2147/DDDT.S378450.
- <sup>5</sup> Akwii R.D., Fatema S. et al. *Cells.* 2019; 8: 471. doi:10.3390/cells8050471.
- <sup>6</sup> Khanani, A.M., Aziz, A.A., Khan, H. et al. *Eye.* 2023. 37: 3574-3581. doi : 10.1038/s41433-023-0255 3-5
- <sup>7</sup> Usta C., Turgut N.T. and Bedel A. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 1074-1078. doi: 10.1016/j.ijcard .2016.07.213.
- <sup>8</sup> Tumala R., Rai M.P. 2022 [Updated 2023 Jul 25], In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554376>.
- <sup>9</sup> McDonagh M., Peterson K. et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22: 641-653q. doi: 10.18553/jmcp .2016.22.6.641.
- <sup>10</sup> Sabatine M.S., Giugliano R.P. et al. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722. doi: 10.1056/NEJ Moa1615664.
- <sup>11</sup> Sabouret P., Farnier M. and Puymirat E. *Presse Med.* 2019; 48: 227-237. doi:10.1016/j.lpm.2019.01.009ff. fffhal-03485041f.
- <sup>12</sup> Petrova–Slater I., Denegri A. et al. *Rev Med Suisse.* 2017; 13: 821-825. doi:10.53738/REVMED.2017.13.558.0821.
- <sup>13</sup> Raal F.J., Rosenson R.S. et al. *N Engl J Med.* 2020; 383: 711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
- <sup>14</sup> Wikipedia contributors. *Wikipedia, The Free Encyclopedia.* 18 October 2023 <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Evinacumab&oldid=1180738434>.
- <sup>15</sup> Rosenson, R.S., Gaudet, D. et al. *Nat Med.* 2023; 29, 729–737. doi: 10.1038/s41591-023-02222-w.
- <sup>16</sup> Yada K. and Nagami K. *J Blood Med.* 2019; 10: 171-181. doi: 10.2147/JBM.S175952.
- <sup>17</sup> Blair HA. *Drugs.* 2019; 15: 1697-1707. doi: 10.1007/s40265-019-01200-2.
- <sup>18</sup> Parisi K, Kumar A. [Updated 2023 Jul 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559180>.
- <sup>19</sup> Pollack C.V., Reilly P.A. et al. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511-520. doi: 10.1056/NEJMoa 1502000.
- <sup>20</sup> Thibault N, Morrill A. et al. *American Journal of Therapeutics.* 2018; 25: e333-e3. doi: 10.1097/MJT.0000000000000460.
- <sup>21</sup> Peyvandi F., Cataland S. et al. *Blood Adv.* 2021; 5: 2137-2141. doi: 10.1182/bloodadvances .2020001834.

- <sup>22</sup> Scully M., Cataland S.R., et al. *N Engl J Med.* 2019; 380 :335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
- <sup>23</sup> Hollifield A.L., Arnal J.R., Moore D.C. *Am. J Health Syst Pharm.* 2020; 77: 1201-1207. doi: 10.1093/ajhp/zxaa151.
- <sup>24</sup> Dinarello C.A. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 253-265. doi: 10.1016/s1359-6101(97)00023-3.
- <sup>25</sup> Koga T. and Kawakami A. *Immunol Med.* 2018; 41:177-180.
- <sup>26</sup> T. Pascart, T. Bardin, R.M. et al. *Revue du Rhumatisme.* 2022; 89, Sup 1, A229. doi: 10.1016/j.rhum.2022.10.356.
- <sup>27</sup> Wikipedia, The Free Encyclopedia. Page Version ID: 1182163687 Date of last revision: 27 October 2023. Permanent. Link: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cryopyrin-associated\\_periodic\\_syndrome&oldid=11821636](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cryopyrin-associated_periodic_syndrome&oldid=11821636).
- <sup>28</sup> Deleanu D. and Nedelea I. *Exp Ther Med.* 2019; 17: 1061-1067. doi:10.3892/etm.2018.6989.
- <sup>29</sup> Haugh I.M., Preston A.K. et al. *Drug Dis Devel Ther.* 2018; 12: 3879-3883. doi: 10.2147/DDDT.S167149.
- <sup>30</sup> Steere B., Beidler C., Martin A. et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2023 ;387(2): 180-187. doi: 10.1124/jpet.122.001512.
- <sup>31</sup> Gupta A.K., Versteeg S.V. et al. *Skinmed.* 2017; 15: 281-285. doi :10.3390/antib11030056.
- <sup>32</sup> Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J. et al. *The Lancet.* 2018; 392: 2441-2451. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
- <sup>33</sup> Reich K., Warren R.B. et al. *N Engl J Med.* 2021; 385: 142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383.
- <sup>34</sup> Corren J., Karpefors M. et al. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 1-11. doi: 10.2147/JAA.S286036.
- <sup>35</sup> Ziegler S.F., Roan F. et al. *Adv Pharmacol.* 2013; 66: 129-155. doi: 10.1016/B978-0-12-404717-4.00004-4.
- <sup>36</sup> Ebina - Shybruya R. and Leonard W.J. *Nature Rev Immunology.* 2023; 23: 24-37. doi: 10.1038/s41577-022-00735-y.
- <sup>37</sup> Wikipedia contributors. Wikipedia, The Free Encyclopedia 14 November 2023. Page Version ID: 1167624338.
- <sup>38</sup> In: *Cellular and molecular immunology.* Abbas A.K., Licktman A.H., Pillai S. eds. Elsevier. 2018; pp 83-84.
- <sup>38</sup> Holleran G., Lopetuso L. et al. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2020-2043. doi: 10.3390/ijms18102020.
- <sup>39</sup> Monaco C.L., Nanchahal J. et al. *Int Immunol.* 2015; 27 : 57-62. doi : 10.1093/intimm/dxu102.
- <sup>40</sup> Steeland S., Libert Cl. et al. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 : 1242-1297. doi: 10.3390/ijms19051442.
- <sup>41</sup> Bayer A.L. et al. *Immunol Res.* 2013; 57: 197-209. doi: 10.1007/s12026-013-8452-5.
- <sup>42</sup> Bagnasco D., Ferrando M. et al. *Allergy and Immunol.* 2016; 170: 122-131. doi: 10.1159/000447692.

- <sup>43</sup> Paul W.E. Cytokine. 2015; 75 : 3-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038.
- <sup>44</sup> Kim, J.E., Jung, K., Kim, J.A. et al. Sci Rep. 2019; 9, 7772. doi: 10.1038/s41598-019-44253-9.
- <sup>45</sup> Moran A, Pavord I.D, (2020). Expert Opinion on Biological Therapy. 2020; 20: 3, 283-294. doi: 10.1080/14712598.2020.1714027.
- <sup>46</sup> Gonçalves F., Freitase E. and Torres T. Drug context. 2021; 10: 2021-1-7. doi: 10.7573/dic.2021-1-7.
- <sup>47</sup> Miron Y., Miller P.E. et al. Translational and clinical Immunology. 2022, 150: 690-700. doi: 10.1016/j.jaci2022.01.28.
- <sup>48</sup> Oldhoff J.M., Darsow U. et al. Allergy. 2005; 60: 693-696. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x.
- <sup>49</sup> Mc Brien Cl.N. and Menzies-Gow A. Front Med. 2017; 4: 93. doi: 10.3389/fmed.2017.00093.
- <sup>50</sup> Bachmann M.F. and El-Turabi A .Front Microbiol. 2018; 9: 2522. doi: 10.3389/fmicb.2018.02522.
- <sup>51</sup> Scott L.J. Drugs. 2017; 77: 1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- <sup>52</sup> Sheppard M., Laskou F. et al. Human vaccin Immunotherapy. 2017; 13: 1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
- <sup>53</sup> Yamamura T. N.Engl. J. Med. 2019;381:2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
- <sup>54</sup> Ahmed H.M., Abohamad S. et al. Patient Prefer Adherence. 2018; 12: 2475-2479. doi: 10.2147/PPA.S147163.
- <sup>55</sup> Shin W., Lee H.T. et al. Nat Commun. 2018, 9, 1200. doi:10.1038/s41467-018-03620-2.
- <sup>56</sup> Yuan ZC, Xu WD et al. Front Immunol. 2019; 10: 2532. doi: 10.3389/fimmu.2019.02532.
- <sup>57</sup> Mulero P., Midaglia L. and Montalban X. Therapeutic Advances Neurological Disorders. 2018; 11: 1-6. doi: 10.1177/1756286418773025.
- <sup>58</sup> De Angelis F., Plantone D. and Chataway J. CNS Drugs. 2018; 32: 499-526. doi: 10.1007/s40263-018-0538-0.
- <sup>59</sup> Reck M., Rodriguez-Abreu D. et al. N Engl J Med. 2016; 6: 154-160. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- <sup>60</sup> Waldman A.D, Fritz J.M and Lenardo M.J. Nat Rev Immunol. 2020; 20: 651-668. doi: 10.1038/s41577-020-0306-5.
- <sup>61</sup> Zhang L, Hao B et al. Front Immunol. 2022 12: 730666. doi: 10.3389/fimmu.2021.730666.
- <sup>62</sup> Shaukat, Ayesha Sh ; Afsheen khan et al, International Journal of Surgery Oncology. 2023; 8: 18-20. doi: 10.1097/IJ9.000000000000116.
- <sup>63</sup> Sordo- Bahamonde C., Lorenzo-Herreros S. et al Cancer. 2021; 13: 2112. doi: 10.3390/cancers13092112.
- <sup>64</sup> Todium K., Selby M. et al. Cancer Immunol Res. 2022; 10: 1175-1189. doi: 10.1158/23266066.CIR-22-0057.
- <sup>65</sup> Tawbi H.A. and Schadendorf D. N Engl J Med. 2022; 386:24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.

- <sup>66</sup> Bose T.O., Colpitts S.L. et al. *J Immunol.* 2014; 193: 2863-72. doi: 10.4049/jimmunol.1301820.
- <sup>67</sup> Schön M.P. *Clin Dermatol.* 2008; 26: 509-14. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.027.
- <sup>68</sup> Bril V and Druzdź A, *Lancet Neurol.* 2023; 22: 383-394. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7.
- <sup>69</sup> Bril V. and Druzdź A. *Lancet Neurol.* 2023; 22:383-394. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7.
- <sup>70</sup> Yu Y., Schürpf T. and Springer T.A. *J Biol Chem.* 2013; 288: 32314-32325. doi: 10.1074/jbc.M113.501668.
- <sup>71</sup> Schwab N., Schneider-Hohendorf T. and Wiendl H. *Int Immunol.* 2015; 27: 47-53. doi: 10.1093/intimm/dxu096.
- <sup>72</sup> Shirani A. and Stüve O. *J Immunol.* 2017; 198: 1381-1386. doi: 10.4049/jimmunol.1601358.
- <sup>73</sup> Babaesfahani A, Khanna N.R. and Kuns B. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534201/>.
- <sup>74</sup> Cherry L.N., Yunker N.S. et al. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6: 224-233. doi: 10.1177/2040622315586970.
- <sup>75</sup> Battat R., Dulai P.S. et al. *Human Vaccin Immunother.* 2019; 15: 2482-2490. doi: 10.1080/21645515.2019.1591139.
- <sup>76</sup> Luzentales-Simpson M., Pang Y. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9. doi: 10.3389/fcell.2021.612830.
- <sup>77</sup> Kawakami T. and Blank U. *J Immunol.* 2016; 197: 4187-4192. doi: 10.4049/jimmunol.1601476.
- <sup>78</sup> Gasser P., Tarchevskaya S. et al. *Nat Commun* 2020; 11: 165. doi :10.1038/s41467-019-13815-w.
- <sup>79</sup> Staubach P., Alvaro-Lozano M. et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023 ; 34: e13982. doi:10.1111/pai.13982.
- <sup>80</sup> Dubois E.A. and Cohen A.F. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 318-319. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03491.x
- <sup>81</sup> Frampton J.E. *Drugs,* 2020; 80: 719-727. doi: 10.1007/s40265-020-01297-w.
- <sup>82</sup> Dhillon S. *Drugs,* 2018; 78: 367-376. doi: 10.1007/s40265-018-0875.
- <sup>83</sup> Syed Y.Y. *Drugs,* 2021; 81: 587-594. doi: 10.1007/s40265-021-01481-6.
- <sup>84</sup> Devalaraja-Narashimha K. Huang C. Et al *PLoS One.* 2022; 17:e0269749. doi: 10.1371/journal.pone.0269749.
- <sup>85</sup> Roth A., Barcellini W. et al. *N Engl J Med* 2021; 384: 1323-1334. doi:10.1056/NEJMoa2027760.
- <sup>86</sup> Kenneth I., Ataga K.I., Kutlar A. et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 429-439. doi: 10.1056/NEJMoa1611770.
- <sup>87</sup> Wikipedia contributors. Publisher: Wikipedia, The Free Encyclopedia. Date of last revision: 7 November 2023 Permanent link: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Crizanlizumab&oldid=1183945364>.

- <sup>88</sup> Yoshie O. and Matsushima K. *Int. Immunology*. 2015; 27: 11-20. doi:10.1093/intimm/dxu079.
- <sup>89</sup> Trum N.A, Zain J. et al. *Br J Dermatol*. 2022 ; 186: 153-166. doi: 10.1111/bjd.20708.
- <sup>90</sup> Kak G., Raza M. and Tiwari B.K. *Biomol Concept* 2018; 9: 64-79. *Biomol Concepts*. 2018; 30:64-79. doi: 10.1515/bmc-2018-0007.
- <sup>91</sup> Lounder D.T. *Blood Adv*. 2019; 31: 47-50. doi:10.1182/bloodadvances.2018025858.
- <sup>92</sup> Vallurupalli M. and Berliner N. *Blood*. 2019; 134: 1783-1786. doi: 10.1182/blood.201902289.
- <sup>93</sup> Morand E.F., Furie R. et al. *N Engl J Med* 2020; 382 : 211-221. doi:10.1056/NEJMoa1912196.
- <sup>94</sup> Bui A. and Sanghavi D.K. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555979/>.
- <sup>95</sup> Buang, N., Tapeng, L. et al. *Nat Commun* 2021;12:1980 (2021). doi: 10.1038/s41467-021-22312-y.
- <sup>96</sup> Todd P.A. and Brogden R.N. *Drugs*. 1989; 37: 871-99. doi: 10.2165/00003495-198937060-00004.
- <sup>97</sup> Wilde M.I. and Goa, K.L. *Drugs*. 1996; 51: 865–894. doi.org/10.2165/00003495-199651050-00010.
- <sup>98</sup> Herold K.C. and Bundy B.N. *N Engl J Med*. 2019; 381: 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226.
- <sup>99</sup> Ramos E.L., Dayan C et al. *NEJM*. 2023; 389: 2151-2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.
- <sup>100</sup> Seimetz D. *J Cancer*. 2011; 2 : 309-316. doi:10.7150/jca.2.309.
- <sup>101</sup> Bhutani M, Foureau DM et al. *Leukemia*. 2020; 34: 1-20. doi: 10.1038/s41375-019-0660-0.
- <sup>102</sup> Calabretta E., Hamadani M. et al *Blood*. 2022; 140: 303-308. doi: 10.1182/blood.2021014663.
- <sup>103</sup> Salles G., Duell J. et al. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 978-988. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4).
- <sup>104</sup> Nie T. and Blair H. *CNS Drugs*. 2022 ; 36: 1133-1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7.
- <sup>105</sup> Nagorsen D., Kufer P. et al. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 136: 334-342. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- <sup>106</sup> Wang K., Wei G. and Liu D. *Exp Hematol Oncology*. 2012; 1: 36-43. doi: 10.1186/2162-3619-1-36.
- <sup>107</sup> Burt R., Warcel D. and Fielding A.K. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15: 594-602. doi: 10.1080/21645515.2018.1540828.
- <sup>108</sup> Cho S-F., Anderson K.C. and Tai Y.T. *Front Front Immunol*. 2018 9: 1821. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821.
- <sup>109</sup> Shah N., Chari A. et al. *Leukemia*. 2020; 34: 985-1005. doi: 10.1038/s41375-020-0734-z.
- <sup>110</sup> Moreau Ph., Garfall A.L. et al. *N Engl J Med*. 2022; 387: 495-505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.

- <sup>111</sup> Lesokhin A.M., Tomasson M.H. et al. *Nat Med.* 2023; 29: 2259–2267. doi:10.1038/s41591-023-02528-9.
- <sup>112</sup> Middleton M.R., Mc Alpine C. et al. *Clin Cancer Res.* 2020; 26: 5869-5878. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1247.
- <sup>113</sup> Howlett S., Carter T.J. et al. *Ther Adv Med Oncol.* 2023; 15. doi: 10.1177/17588359231160140.
- <sup>114</sup> Du F.H., Mills E.A. and Mao-Draayer Y. *Auto Immun Highlights.* 2017; 8: 12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y.
- <sup>115</sup> Mulero P., Midaglia L. and Montalban X. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2018; 11: 1-6. doi: 10.1177/1756286418773025.
- <sup>116</sup> Lin T.S. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2010; 3: 51-59. doi: 10.2147/pgpm.s6840.
- <sup>117</sup> Dickinson M.J., Carlo-Stella C. et al. *N Engl J Med.* 2022; 387: 2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
- <sup>118</sup> Thieblemont C., Phillips T. et al. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 2238-2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725
- <sup>119</sup> Salvaris R., Ong J. and Gregory G.P. *J Personalized Medicine.* 2021; 11: 355. doi: 10.3390/jpm11050355.
- <sup>120</sup> Williams S. and Kim M. *J Adv Pract Oncol.* 2018 9:670-676. Epub. 2018 Sep 1. PMID: 31186988; PMCID: PMC6505665.
- <sup>121</sup> Okada S., Goto H. and Yotsumoto M. *Rare Dis Res.* 2014; 3: 65-74. doi: 10.5582/irdr.2014.01010.
- <sup>122</sup> Fanale M.A., Horwitz St. et al. *Blood.* 2018; 131: 2120-2124. doi: 10.1182/blood-2017-12-821009.
- <sup>123</sup> Hitzler J. and Estey E. *Haematologica.* 2019; 104: 7-9. doi: 10.3324/haematol.2018.205948.
- <sup>124</sup> Fatehchand K., McMichael E.L. et al. *J Biol Chem.* 2016; 291: 25656-25666. doi: 10.1074/jbc.M116.753145.
- <sup>125</sup> Van de Donk N.W.C.J. and Usmani S.Z. *Front Immunol.* 2018; 9: 2134. doi: 10.3389/fimmu.2018.02134.
- <sup>126</sup> D'Souza C., Prince H.M. and Neeson P.J. *Front Immunol.* 2021; 12: 632399. doi:10.3389/fimmu.2021.632399.
- <sup>127</sup> Hu Y., Turner M.J. et al. *Immunology.* 2009; 128: 260-270. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x.
- <sup>128</sup> Li Z., Richard S. et al. *Clin Exp Immunology.* 2018; 194: 295-314. doi: 10.1111/cei.13208.
- <sup>129</sup> Heitz N., Greer S.C. and Halford Z. *Ann Pharmacother.* 2023; 57: 585-596. doi: 10.1177/1060 0280221118370.
- <sup>130</sup> Bogani G., Coleman R.L., et al. *Current Problems in Cancer.* 2023 ;47: 100952. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2023.100952.
- <sup>131</sup> Cheung A., Bax H.J. et al. *Oncotarget.* 2016; 7: 52553-52574. doi: 10.18632/oncotarget.9651.
- <sup>132</sup> Porter R.L. and Matulonis U.A. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023; 23: 783-796. doi: 10.1080/1473 740.2023.2236793.



- <sup>133</sup> Baselga J. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl 4: S16-22. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00233-7.
- <sup>134</sup> Wong S.E. *Clin Ther*. 2005; 27: 684-694. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.003.
- <sup>135</sup> Hudis C.A. *N Engl J Med*. 2007; 357 :39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186.17611206.
- <sup>136</sup> Verma S., Miles D. et al. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1783-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1.
- <sup>137</sup> Rugo H.S., Im S.A.and Cordoso F. *JAMA Oncol*. 2021; 7: 573-584. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7932.
- <sup>138</sup> ErbB, Wikipedia contributors. Publisher: Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2023. Permanent. link: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Erb\\_B&oldid=11871\\_86760](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Erb_B&oldid=11871_86760). Page Version ID: 11871 86760.
- <sup>139</sup> Guerra E.and Alberti S. *Ann Transl Med*. 2022; 10: 501. doi: 10.21037/atm-22-621.
- <sup>140</sup> Bardia A., Messersmith W.A. et al. *Ann oncol*. 2021; 32: 746-756. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.005.
- <sup>141</sup> Sakach E., Sacks R. and Kalinsky A. *Cancers (Basel)*. 2022 ;14: 5936. doi: 10.3390/cancers142 35936.
- <sup>142</sup> George S. J. *Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17: 625-628. doi: 10.6004/ jncn.2019.5020.
- <sup>143</sup> Pender A. and Jones R.L. *Clin Pharmacol*. 2017; 9: 159-164. doi: 10.2147/CPAA.S130178.
- <sup>144</sup> Penniman L., Parmar S.and Patel K. P T. 2018 ; 43: 267-270. PMID: 29719366; PMC5912242.
- <sup>145</sup> Pazina T., James A.M. et al. *Oncoimmunology*. 2017 ; 6: e1339853. doi: 10.1080/2162402X.2017.1339853.
- <sup>146</sup> Sait S. and Modak S.I. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17: 889-904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
- <sup>147</sup> Ladenstein R., Pötschger U. et al. *Lancet Oncol*. 2018 12: 1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- <sup>148</sup> Jahn L., Hagedoorn R.S. et al. *Blood*. 2015; 125: 949-958. doi:10.1182/blood-2014-07-587840.
- <sup>149</sup> Smith T.J., Kahaly G.T. et al. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1748-1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949.
- <sup>150</sup> Smith T.J. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 199-236. doi: 10.1124/pr.109.002469.
- <sup>151</sup> Alonso C.D.and Mahoney M.V. *Infect Drug Resist*. 2018; 12: 1-9. doi:10.2147/IDR.S159957.
- <sup>152</sup> Lee Y., Lim W.I. et al. *P T*. 2017 ; 42: 735-738. PMID: 29234211; PMCID: PMC5720485.
- <sup>153</sup> Mazumdar S. *Mabs*. 2009; 1: 531-538. doi: 10.4161/mabs.1.6.10195.
- <sup>154</sup> Migone Th.S. Subramanian G.M. et al. *N Engl J Med*. 2009; 361:135-144. doi:10.1056/NEJMoa08 10603. PMID: 19587338.
- <sup>155</sup> Del Vecchio A., Franco C. et al. *Minerva Pediatr*. 2018; 70 579-588. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05300-8.
- <sup>156</sup> Griffin M.P., Yuan Y. et al. *N Engl J Med*. 2020; 383: 415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
- <sup>157</sup> Venkatesan P. *Lancet Microbe*. 2022; 3 :e335. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00097-0.

- <sup>158</sup> Fang L.C., Wang J.Y. et al. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023; 2: 100161. doi:10.1016/j.jacig.2023.100161.
- <sup>159</sup> Lamers M.M and Haagmans B.L. *Nature Reviews Immunology.* 2022; 20: 270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
- <sup>160</sup> V 'Kovski P., Krotzela Ph. et al. *Nature Reviews Microbiology.* 2021; 19: 155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
- <sup>161</sup> Carabelli A.M. *Nature review microbiology.* 2023; 21: 162-177. doi:10.1038/ s41579-022-00841-7.
- <sup>162</sup> Huang, Y., Yang,C., XU S.E. et al. *Acta Pharmacol Sin.* 41, 1141-1149, 2020. doi: 10.1038 /s4 1401-020-0485-4.
- <sup>163</sup> Iketani, S., Liu L., Guo.Y. et al. *Nature.* 604: 553-556, 2022. doi: 10.1038/s1586-022-04594-4.
- <sup>164</sup> Cox M., Peacock, T.P., Harvey, W.T. et al. *Nat Rev Microbiol.* 21, 112-124, 2023. doi:10. 1038/s4 1579-022-00809-7.
- <sup>165</sup> Quiros-Roldan E., Amadasi S. et al. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14:1272. doi: 10.3390/ph1 4121272.
- <sup>166</sup> Wikipedia contributors. Publisher: Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2023 : <https://en.wikipedia .org/w/index.php?title=Ansuvimab&oldid=1183538176> Pageversion ID: 1183538 176.
- <sup>167</sup> Lee A. *Drugs.* 2021; 81: 595-598. doi: 10.1007/s40265-021-01483-4.
- <sup>168</sup> Lattansi S., Brigo F. et al. *Drugs.* 2019; 79: 417-431. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.
- <sup>169</sup> Chen G.F, Xu T.H. et al. *Acta pharmacologica Sinica.* 2017; 38: 1205- 1235. doi: 10. 1038/aps. 2017.28.
- <sup>170</sup> Van Dyck Ch.H., Chad J. and Swanson Ch.J. *N Engl J Med.* 2023; 388: 9-21. doi: 10. 1056/NEJ Moa2212948.
- <sup>171</sup> Anerji A., Busse P. et al. *N Engl J Med.* 2017; 376: 717-728. doi: 10.1056/ NEJMoa1605767.
- <sup>172</sup> Steven R. Cummings St.R., San Martin J. et al. *EnglJMed.* 2009; 361: 756-765. doi: 10. 1056/NEJ Moa0809493.
- <sup>173</sup> Hildebrand GK and Kasi A. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK535388/>.
- <sup>174</sup> Ferizović N, Marshall J. et al. *Adv Ther.* 2020; 37: 770-784. doi: 10.1007/s12325-019- 01193-0.
- <sup>175</sup> Beck-Nielsen S.S., Z Mughal Z. et al. *Orphanet J Rare Disease.* 2019; 14: 58. doi : 10.1186/s13023-019-1014-8.
- <sup>176</sup> Huang X, Jiang Y, Xia W. *Bone Res.* 2013; 1: 120-32. doi: 10.4248/BR201302002.