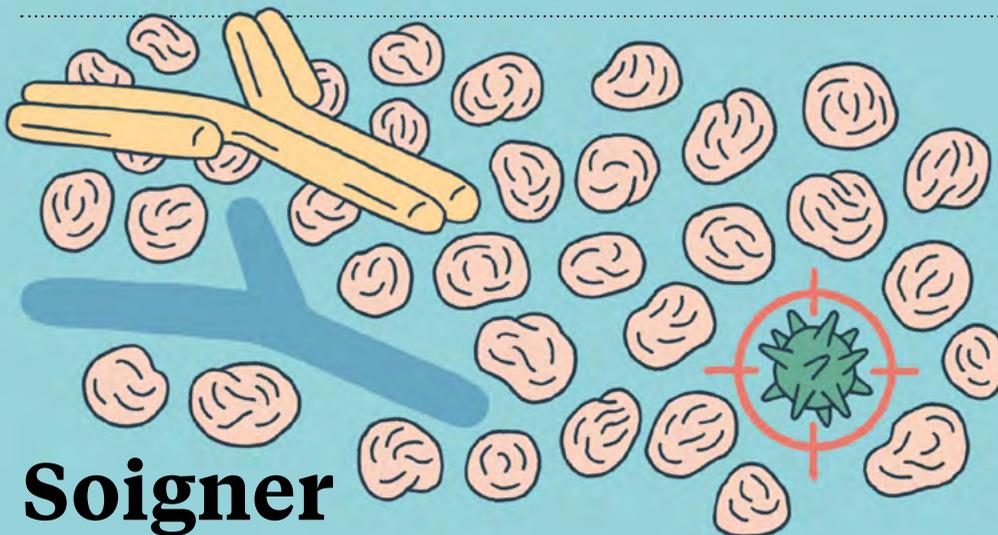


TOUT S'EXPLIQUE

PAR SYLVIE RIVIÈRE, EN COLLABORATION
AVEC BERNARD MAILLÈRE (CEA-JOLIOT)



Soigner avec des anticorps monoclonaux

En octobre 2020, le président Donald Trump, atteint par la Covid-19, recevait en urgence un traitement à base d'anticorps monoclonaux, popularisant cette stratégie thérapeutique alors peu connue du public.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques existent depuis plus de trente ans. Mais c'est l'arrivée des anticorps dits « humanisés » à la fin des années 1990 qui a véritablement lancé leur usage. Si bien qu'aujourd'hui, plus de cent molécules sont commercialisées dans le monde, dont environ trente en France. La spécificité de ces traitements réside dans leur capacité à atteindre une cible (une protéine impliquée dans une maladie, un virus, etc.) avec une très grande précision, ce qui les classe parmi les outils les plus puissants de la médecine moderne. « *Les maladies inflammatoires chroniques, auto-immunes pour la plupart d'entre elles (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, etc.), puis les greffes d'organe, ont les premières bénéficié*

de ces avancées. Et depuis une dizaine d'années, elles révolutionnent le domaine de l'oncologie », indique Bernard Maillère, immunologiste au CEA-Joliot. Bien plus ciblée et tolérée que la chimiothérapie, cette immunothérapie a en effet changé la prise en charge de certains cancers considérés comme incurables. « *On commence aussi à voir apparaître de nouvelles applications, observe l'expert, comme des anticorps antimigraineux, d'autres qui régulent le cholestérol. Et avec la Covid-19, c'est seulement la deuxième fois qu'on en développe contre les maladies infectieuses !* »

Développer les biomédicaments

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques font partie de la stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » lancée par le gouvernement le 7 janvier 2022, dont l'objectif est de produire davantage de biomédicaments contre les cancers et les maladies chroniques et de créer les dispositifs médicaux de demain. Cette stratégie s'appuie sur un volet recherche appelé PEPR (Programme et équipement prioritaire de recherche), piloté par l'ANR et confié à l'Inserm et au CEA.

FOCUS

Des prix Nobel

- **1984 (médecine)** : Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler et César Milstein, pour la découverte du principe de production des anticorps monoclonaux.
- **2018 (médecine)** : James P. Allison et Tasuku Honjo, pour la découverte du traitement du cancer par des anticorps monoclonaux (immunothérapie).
- **2018 (chimie)** : Gregory P. Winter, pour l'invention de la technique du *Phage display*, qui permet de produire de nouveaux anticorps monoclonaux en utilisant des virus.

FOCUS

Des équipes et des start-up

Au CEA, plusieurs équipes développent des anticorps monoclonaux utilisés comme outils de diagnostic des agents infectieux émergents et de la menace terroriste (NRBC). Ils travaillent aussi à l'élaboration d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, notamment pour lutter contre les maladies infectieuses (Covid-19, Ebola...). Trois start-up issues du CEA-Joliot se sont lancées dans le domaine : Skymab Biotherapeutics, Deeptope et Blue Bees Therapeutics.

100

Plus de 100 anticorps monoclonaux thérapeutiques commercialisés dans le monde, dont environ 30 en France.

À SAVOIR

Tous les anticorps monoclonaux thérapeutiques commercialisés ont une dénomination qui se termine par *mab* (vient de l'abréviation *monoclonal antibodies*).

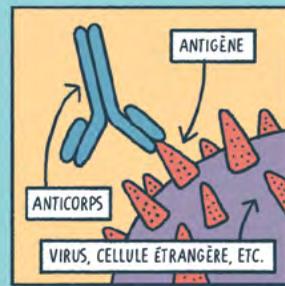
Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux sont des molécules produites en laboratoire pour traiter des maladies. Ils sont quasiment identiques aux anticorps naturellement fabriqués par notre organisme pour lutter contre une agression biologique. D'où leur efficacité.

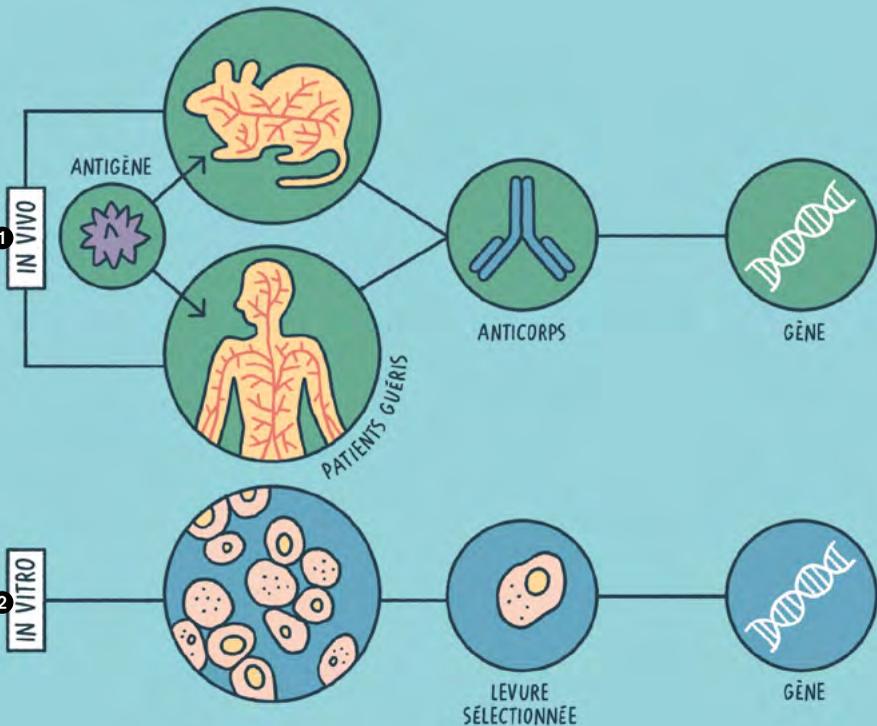
DE QUOI PARLE-T-ON ?

Un anticorps monoclonal, c'est (presque) comme un anticorps naturel.

Les anticorps sont fabriqués à la demande par le système immunitaire des mammifères lorsqu'ils sont exposés à des micro-organismes infectieux (virus, bactérie, champignon, etc.), à des cellules étrangères (lors d'une greffe) ou à des cellules de leurs propres organismes lorsqu'elles sont considérées comme nocives (maladies auto-immunes). Un anticorps reconnaît spécifiquement un élément particulier de l'agresseur, appelé **antigène** (par exemple, une région d'une protéine de surface d'un virus), et s'y attache. Cette liaison anticorps-antigène va initier la



destruction de l'agresseur ou l'empêcher de se reproduire. Un anticorps monoclonal produit en laboratoire fonctionne quasiment comme un anticorps naturellement fabriqué par l'homme : il reconnaît spécifiquement une seule cible (l'antigène) et va s'y attacher.



Comment fabriquer un anticorps monoclonal ?

Un anticorps est une très grosse molécule, impossible à fabriquer par synthèse chimique comme pour les médicaments. L'idée est donc de le faire produire par un organisme vivant.

Sélection des anticorps, puis des gènes correspondants

1 *In vivo* : des cellules sanguines d'animaux (en général de souris) sont

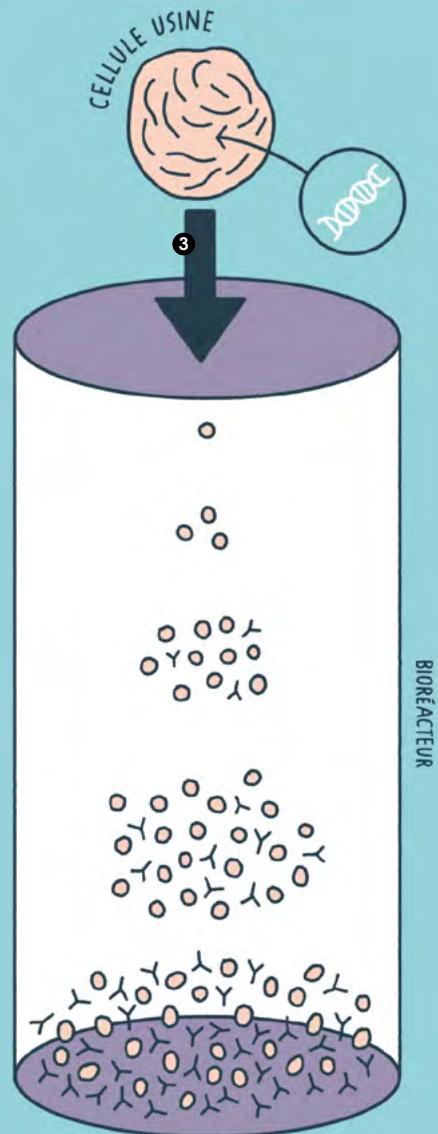
confrontées à l'antigène et vont produire des anticorps. Le gène permettant la production du meilleur anticorps est ensuite extrait. Des cellules sanguines de patients guéris peuvent aussi être utilisées.

2 Ou *in vitro* : des banques aléatoires de gènes d'anticorps sont créées artificiellement. Ces gènes sont « stockés »

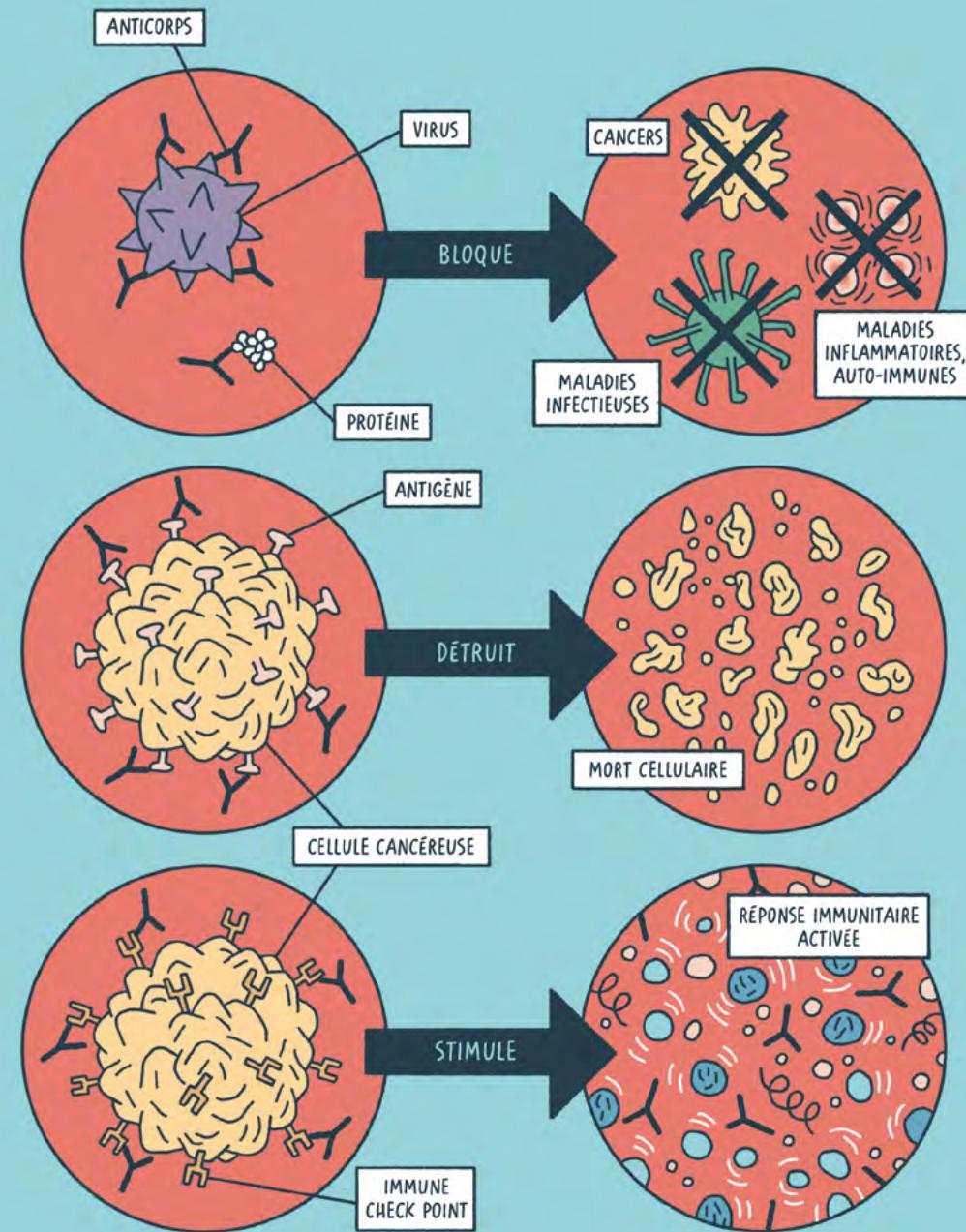
dans des organismes comme des levures ou des phages (variété de virus très simple).

3 Production

Le gène de l'anticorps monoclonal sélectionné est inséré dans des cellules de mammifères, choisies pour leur capacité à produire de grandes quantités d'anticorps. Ces mini-usines sont mises en culture dans un bioréacteur.



BIORÉACTEUR



Comment agit un anticorps monoclonal ?

Selon la cible visée, un anticorps monoclonal peut agir selon différents modes.

Bloquer un processus

En neutralisant des molécules telles qu'une protéine de surface d'un virus ou une protéine impliquée dans une maladie inflammatoire, il est possible de réduire, voire de bloquer le développement de la pathologie concernée.

Détruire des cellules cibles

La liaison anticorps-antigène (exemple : un récepteur exprimé à la surface d'une cellule tumorale) peut aussi directement entraîner la destruction de la cellule.

Stimuler une fonction biologique

Les cellules cancéreuses expriment à leur surface des protéines empêchant le système immunitaire de les reconnaître (des *immune check points*). En ciblant et bloquant ces *check points*, des anticorps monoclonaux vont fortement réactiver la réponse immunitaire, conduisant à la destruction des tumeurs.

DES ANTICORPS HUMANISÉS

Lorsqu'un anticorps monoclonal est produit chez la souris, il doit être « humanisé ». Ainsi modifié, l'anticorps, injecté au patient, ne sera pas considéré comme un corps étranger, et donc éliminé. Pour cela, le gène correspondant à l'anticorps est retouché par génie génétique. Un anticorps est en effet constitué d'une partie

constante, spécifique à l'espèce (humain, souris, etc.), et d'une partie variable, qui reconnaît l'antigène. Cette dernière est unique et est nouvellement créée chaque fois que l'organisme fait face à une agression biologique. Les séquences ADN de la partie constante de souris (ici en bleu) et de régions dans la zone variable (vert) sont enlevées et remplacées par des séquences humaines (jaune).

