

Anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncohématologie

Guillaume Cartron, Jean-François Rossi

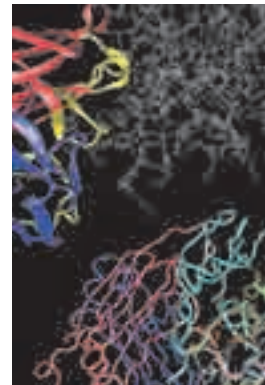
> L'intérêt actuel de la communauté médicale pour les anticorps monoclonaux doit beaucoup au succès clinique d'un anticorps anti-CD20, le rituximab (MabThera®). Au cours des dix années qui viennent de s'écouler, cet anticorps a permis de démontrer la pertinence du concept de thérapie ciblée et s'est imposé dans le traitement des pathologies lymphoïdes B. Dans le même temps, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes d'action opérant *in vivo*, il a permis l'avènement des anticorps de demain doués d'une plus grande capacité de recrutement des effecteurs cellulaires immuns. Dans cette mise au point sur l'expérience clinique en oncohématologie des anticorps monoclonaux, nous décrivons les résultats obtenus avec ceux dont l'utilisation a été autorisée et discuterons les enseignements de dix ans d'utilisation de cette nouvelle classe médicamenteuse. <

Indications cliniques actuelles des anticorps monoclonaux

Anticorps anti-CD20

Le rituximab (IgG1, MabThera®) est actuellement le seul Acm anti-CD20¹ disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est la démonstration de son intérêt en association à une chimiothérapie dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) qui a permis le développement clinique que l'on connaît aujourd'hui. Dans cette pathologie, l'adjonction du rituximab à une chimiothérapie (protocole R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) permettait une amélioration significative de la survie des patients avec à cinq ans des taux de survie de 58 % contre 45 % pour les patients recevant uniquement une chimiothérapie [1]. Aujourd'hui cette association est reconnue

¹ La molécule CD20 est une protéine transmembranaire non glycosylée présente à la surface des lymphocytes B matures et de leurs précurseurs. Sa fonction précise est inconnue, mais elle pourrait être impliquée dans la signalisation, ce que suggère la présence d'un domaine intracellulaire riche en séquences de phosphorylation, et qui peut s'associer avec des kinases de la famille Src.



comme le traitement de première intention des LDGCB. Une amélioration similaire de la survie a été également observée dans les essais

cliniques évaluant l'administration de cette association en première ligne dans les lymphomes folliculaires (LF) [2-5]. L'adjonction du rituximab a ainsi permis un gain significatif de survie de l'ordre de 10 % à quatre ans. C'est aussi dans cette indication qu'est réapparu le concept de traitement d'entretien initialement développé au début des années 1970 avec la chimiothérapie, puis délaissé dans cette indication en raison de son manque d'efficacité. Ainsi, cet anticorps administré tous les deux ou trois mois pendant deux ans après une phase d'induction associant rituximab et chimiothérapie a permis d'améliorer la survie des patients atteints d'un LF en rechute [6]. L'intérêt du rituximab a aussi été montré dans les lymphomes à cellules du manteau² [7, 28], mais son bénéfice thérapeutique n'est pas établi dans les autres types histologiques de lymphome B. Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), les réponses complètes sont rares mais le taux de réponse ainsi que la survie sans progression sont augmentés significativement lorsque le rituximab est ajouté au traitement conventionnel associant fludarabine et

² Les lymphomes du manteau sont « des formes hétérogènes de lymphomes non hodgkiniens impliquant une prolifération lymphoïde B dont l'origine est la zone du manteau des follicules lymphoïdes associés aux muqueuses » (reproduit de [28]).

G. Cartron :
Service d'hématologie
et biothérapies,
Centre d'investigation clinique
biothérapies, CHU de Montpellier,
191, avenue du doyen Gaston
Giraud,
34295 Montpellier, France.
UMR-CNRS 5235, place Eugène
Bataillon, 34095 Montpellier
Cedex 5, France.
g-cartron@chu-montpellier.fr

J.F. Rossi : Service d'hématologie
et biothérapies,
Centre d'investigation clinique
biothérapies, CHU de Montpellier,
191, avenue du doyen Gaston
Giraud, 34295 Montpellier,
France.



cyclophosphamide en première ligne ou en rechute. Il est vraisemblable, comme le suggère l'étude de phase I, que la dose retenue dans cette indication (500 mg/m²) ne soit pas optimale [8]. Un essai de phase II semble confirmer un taux de réponse supérieur lorsque des doses supérieures de rituximab sont administrées [9]. Récemment, l'association du rituximab à la fludarabine et le cyclophosphamide ont montré une augmentation significative de la survie sans progression chez des patients atteints de LLC en rechute ou en première ligne de traitement.

L'ibritumomab-tiuxétan (mu-IgG1, Zévalin®) est un anticorps anti-CD20 couplé à l'Yttrium⁹⁰ (β-émetteur). Le potentiel thérapeutique de la radio-immunothérapie est évident pour ces tumeurs réputées radiosensibles (→). L'autre intérêt est que l'administration de l'ibritumomab-tiuxétan ne nécessite pas de mesure de radioprotection et peut donc être réalisée en ambulatoire. Environ 80 % des patients atteints d'un lymphome indolent présentent une réponse clinique après une seule dose, et chez 25 % environ des patients cette réponse se prolonge au-delà d'un an. L'administration de cet anticorps chez des patients « réfractaires » au rituximab a permis d'obtenir une rémission complète chez 15 % d'entre eux [10]. De même, son administration à des patients en rechute d'un lymphome indolent augmente significativement le taux de réponse comparativement au rituximab [11]. Une étude plus récente a montré l'intérêt d'une injection d'ibritumomab-tiuxétan en consolidation d'un traitement chimiothérapique chez des patients atteints d'un LF [12]. Cependant cet intérêt reste à confirmer chez les patients recevant au préalable une association rituximab-chimiothérapie. Plus récemment, l'adjonction d'ibritumomab-tiuxétan à la chimiothérapie de conditionnement administrée avant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été proposée. Son bénéfice thérapeutique dans cette indication doit être évalué par des études contrôlées.

L'Iode¹³¹ tositumomab (mu-IgG2a, Bexxar®) n'est pas commercialisé en Europe. Il s'agit d'un émetteur γ et son utilisation requiert un isolement du patient en chambre protégée. En monothérapie, cet anticorps a permis d'obtenir une rémission complète chez près de 75 % des patients atteints d'un LF et 59 % de survie sans progression à cinq ans [13]. De même l'administration du I¹³¹ tositumomab a permis l'obtention de survies prolongées sans progression lorsqu'il est administré après une phase de chimiothérapie [14]. L'évaluation de cet anticorps souffre cependant de l'absence d'études contrôlées.

Anticorps anti-CD52

L'alemtuzumab (hu-IgG1, MabCampath®) est un anticorps anti-CD52³ indiqué chez les patients atteints d'une LLC en rechute. Cet anticorps est habituellement utilisé seul dans cette indication. Environ 30 % des patients rechutant après un traitement par fludarabine répondent à ce traitement [15]. Ils sont près de 80 % lorsque l'on utilise cet anticorps en première ligne [16]. L'expérience clinique a montré qu'il était moins efficace chez les patients présentant un syndrome

tumoral important (tumeur supérieure à 5 cm). Son utilisation clinique est aussi limitée par les réactions (frissons, fièvre, hypotension, etc.) observées lors de l'administration intraveineuse. La voie sous-cutanée améliore significativement la tolérance et constitue aujourd'hui la voie d'administration la plus utilisée. Cependant, l'incidence accrue des infections opportunistes à *cytomegalovirus* et à *herpes simplex* constitue aujourd'hui la limite majeure de son utilisation (→).

(→) voir E. Rigal et al. page 1135

Anticorps anti-CD33

Le gemtuzumab ozogamycine (hu-IgG4, Mylotarg®) est un anticorps humanisé couplé à la calichéamycine⁴ utilisé aux États-Unis chez les patients âgés de plus de soixante ans en rechute d'une leucémie aiguë myéloïde. Dans cette indication, il permet d'obtenir environ 30 % de réponse objective dont environ 12 % de réponses complètes. Une étude plus récente [17] a montré que son association à une chimiothérapie en première ligne permettait d'obtenir une réduction significative du nombre de rechutes. Cependant, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration de la survie des patients. Le développement de cette molécule pourrait être limité par la survenue d'une toxicité hépatique significative pouvant conduire à la survenue d'une véritable maladie occlusive⁵. Cette toxicité conduit à recommander un délai d'au moins quatre mois entre l'utilisation de cet Acm et la réalisation d'une greffe allogénique, cette dernière constituant elle-même un facteur de risque d'hépatotoxicité.

Les enseignements de dix ans d'utilisation des Acm en oncologie hématologique

Le développement de cette nouvelle classe thérapeutique a permis de retenir plusieurs enseignements utiles à la conception d'une nouvelle génération d'anticorps thérapeutiques.

Enseignements cliniques

Malgré leur efficacité démontrée, ces Acm, lorsqu'ils sont utilisés seuls, induisent de faibles taux de rémission complète, et c'est l'association à la chimiothérapie qui a permis leur développement. En effet, et contrairement aux espoirs suscités par ces thérapeutiques ciblées, les Acm

³ L'antigène CD52, une glycoprotéine ancrée à la membrane par un résidu glycophosphatidylinositol, est exprimé par les lymphocytes B et T, par les monocytes et les cellules *natural killer*. Sa fonction est pour l'instant inconnue.

⁴ La diméthyl hydrazide N-acétyl-calichéamycine, une anthracycline cytotoxique, est responsable des effets biologiques du conjugué.

⁵ « Atteinte des petites veines hépatiques qui réalise une obstruction non thrombotique, par épaissement sous endothélial, fait d'œdème puis de fibrose lâche. Les manifestations sont celles d'un syndrome de Budd-Chiari. La gravité est variable. L'étiologie est toxique, prise de dérivés de pyrrolizidine, ou secondaire à une irradiation corporelle ou à l'administration d'anti-neoplasiques. » (adapté de Orphanet).

n'ont pas, ou à de rares exceptions près, permis d'éviter l'usage d'agents cytotoxiques. Néanmoins, l'arrivée de ces molécules a réduit de manière significative les indications d'intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues comme traitement adjuvant⁶. Ainsi, l'indication de cette procédure n'est plus d'actualité dans les LF non préalablement traités et une étude randomisée évalue actuellement son intérêt comparativement à l'association R-CHOP dans les LDGCB.

Il est intéressant de noter que les modalités pratiques d'administration (dose, schéma) des Acm non radiomarqués reposent largement sur l'empirisme. Le développement clinique du rituximab en est un parfait exemple. Ainsi les phases I testant le rituximab [18, 19] n'ont-elles pas permis de définir de dose limitante toxique, un résultat sur lequel on se fonde pour définir la dose à administrer lors des phases II et tester l'efficacité du médicament dans différentes pathologies (→). De même, aucune relation dose-effet n'a été très clairement mise en évidence. Ainsi, le choix de la dose utilisée dans la phase II (375 mg/m²) a reposé essentiellement sur des considérations industrielles (disponibilité et coût du produit). De la même manière, le choix du nombre de perfusions (quatre) et de l'intervalle entre chaque administration (une semaine) ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Aujourd'hui, c'est finalement son association à la chimiothérapie qui, pour des raisons pratiques, dicte le rythme d'administration toutes les trois semaines et le nombre de cycles (six à huit).

Le développement rapide des indications des Acm doit beaucoup à la bonne tolérance de ces molécules. Il faut cependant nuancer cette affirmation car la tolérance dépend clairement de la cible. Par exemple, la stratégie anti-CD20 s'accompagne d'un très bon index thérapeutique

(Tableau I) et les effets indésirables sont observés essentiellement lors de la première perfusion (frisson, fièvre, hypotension). En revanche, l'utilisation d'Acm anti-CD52 peut se compliquer de réactivations virales (*cytomegalovirus*) et d'infections opportunistes (→) voir E. Rigal et al., page 1135 (→). Concernant la radio-immunothérapie, sa tolérance est acceptable (cytopénies retardées) pour peu que l'on écarte les patients ayant un infiltrat lymphomateux médullaire. De manière plus générale, il faut rappeler que nous avons un recul encore trop modeste pour apprécier réellement les effets à long terme de ce type de traitement (→).

(→) voir J. Barbet et al., page 1039

(→) voir G. Paintaud, page 1057

Enseignements biologiques

Le développement important de cette classe de médicaments depuis dix ans (Tableau II) a suscité beaucoup d'interrogations quant à leurs mécanismes d'action *in vivo*. Là encore c'est le modèle du rituximab et du lymphome B qui a fait progresser les connaissances. Ainsi, si les mécanismes d'action du rituximab *in vitro* sont parfaitement décrits (apoptose, lyse dépendante du complément et cytotoxicité médiée par les récepteurs de la portion Fc : FcγR) [20], leur survenue *in vivo* et leur part relative dans l'effet thérapeutique restent méconnues. Cette question a rapidement été soulevée au vu de la variabilité de la réponse thérapeutique : ainsi un faible nombre de patients est en rémission complète à l'issue d'un traitement par rituximab alors que la plupart présentent une réponse partielle à l'anticorps. Ainsi est-il apparu qu'une meilleure compréhension des mécanismes déterminant cette variabilité de la réponse à l'anticorps

⁶ L'administration de cellules souches hématopoïétiques autologues permet d'utiliser des doses plus importantes de chimiothérapie, car elle en atténue la toxicité hématologique en raccourcissant la période d'aplasie et en diminuant l'intensité.

Rituximab (MabThera®)	Ibritumomab-tiuxétan (Zévalin®)	Gemtuzumab ozogamycine (Mylotarg®)
Réaction à la première perfusion (frissons, fièvre, tremblements) chez 50 % des patients avec dans de rares cas un syndrome de relargage cytokinique (hypotension, bronchospasme)	Myélosuppression retardée 4 à 6 semaines après l'administration	Réaction à la première perfusion (frissons, fièvre, tremblements)
Lymphopénie B	Myélodysplasie et leucémie aiguë secondaires	Myélosuppression
Neutropénie tardive (> 12 semaines après la fin du traitement)	Lymphopénie B	Hépatite mixte pouvant évoluer vers une maladie veino-occlusive
Réduction des IgG	Apparition d'HAMA	
Réactivation hépatite B ancienne		
Leucoencéphalite multifocale progressive		
Majoration (x 2) du risque d'infection en cas de traitement d'entretien		

Tableau I. Principaux effets indésirables des anticorps monoclonaux utilisés en oncologie. HAMA : human anti-mouse antibodies.

	Cible	Pathologie	Développement clinique
Anticorps « nus »			
Zanolimumab	CD4	Lymphome T	Phase II
XmAb5574	CD19	Lymphome/leucémie	Phase I
Veltuzumab	CD20	Lymphome B	Phase II
Ofatumumab	CD20	Lymphome B/LLC	Phase III
GA101	CD20	Lymphome B/LLC	Phase I/II
EMAB-6	CD20	Lymphome B/LLC	Phase I
PRO131921	CD20	Lymphome B/LLC	Phase I
AME133	CD20	Lymphome B/LLC	Phase I
KM3065	CD20	Lymphome B/LLC	Phase I
Épratuzumab	CD22	Lymphome B	Phase II
CMC544	CD22	Lymphome B	Phase II
Lumiliximab	CD23	LLC	Phase III
SGN30	CD30	Hodgkin/Lymphome T	Phase I/II
MDX060	CD30	Hodgkin/Lymphome T	Phase I/II
HUM195	CD33	Leucémie aiguë	Phase III
SGN70	CD70	Lymphome	Phase I
Mylatuzumab	CD74	Lymphome	Phase I
Galiximab	CD80	Lymphome B	Phase III
Apolizumab	DR	Lymphome B/LLC	Phase II
HGS-ETR1	TRAIL-R1	Lymphome	Phase II
Anticorps « couplés »			
¹³¹ I-Lym1	DR10	Lymphome B/LLC	Phase II
⁹⁰ Y-CD19	CD19	Leucémie	Phase II
⁹⁰ Y-LL2	CD22	Lymphome B/LLC	Phase II
Inotuzumab-ozogamycine	CD22	Lymphome	Phase II
¹³¹ I-MB1	CD37	Lymphome	Phase I
¹³¹ I-BC8	CD45	Leucémie/greffe	Phase II
¹⁸⁸ Re-anti-CD66	CD66	Leucémie/greffe	Phase II

Tableau II. Principaux anticorps monoclonaux en développement clinique en oncohématologie.

pourrait permettre une optimisation de l'effet thérapeutique. Une avancée significative dans ce domaine a été apportée par la démonstration de l'influence du polymorphisme du récepteur FcγRIIIa-158VF [21] exprimé par les cellules *natural killer* (NK) et les monocytes. En effet, ce polymorphisme

influence l'affinité de ce récepteur du fragment Fc pour sa cible. Ainsi les patients homozygotes pour l'allotype de meilleure affinité (V) ont une meilleure réponse au rituximab que les patients porteurs de l'allotype de plus faible affinité (F). Cette découverte a permis de souligner l'importance de l'interaction Fc-FcγRIIIa, un élément à prendre en compte pour le développement d'Acm de nouvelle génération (→ voir R. Abès et al., page 1011). Aujourd'hui, c'est la stratégie de l'afucosylation de l'oligosaccharide situé sur l'asparagine 297 qui apparaît la plus avancée pour optimiser la fonction effectrice ADCC induite par l'anticorps (→). L'étude de phase I testant le premier anticorps anti-CD20 afucosylé (GA101, Roche) vient d'être publiée et elle indique des résultats prometteurs pour cette nouvelle génération d'anticorps [22]. Il fait peu de doutes que cette stratégie sera très prochainement adaptée aux autres anticorps dont l'activité thérapeutique semble aussi influencée par le polymorphisme FcγRIIIa-158VF (trastuzumab, cétuximab) [23, 24].

L'importance des mécanismes relayés par le récepteur FcγR du fragment Fc permet aussi de souligner les difficultés liées à l'utilisation des modèles animaux dans l'expertise préclinique (toxicologique) ou expérimentale (mécanisme d'action). En effet, il apparaît de plus en plus évident que l'éloignement génétique des animaux utilisés pour l'expérimentation (modèles murins, cynomolgus) appelle à la prudence dans l'extrapolation des résultats obtenus en clinique humaine [25, 26].

Conclusion et perspectives

Les anticorps monoclonaux ont permis ces dernières années des progrès thérapeutiques considérables dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B. L'enjeu aujourd'hui est d'optimiser leur utilisation pour les rendre plus efficaces. Cela passe notamment par une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action et par une utilisation plus rationnelle. Des anticorps améliorant l'ADCC vont être prochainement disponibles mais d'autres stratégies d'optimisation, comme l'utilisation d'adjuvants par exemple sous forme de cytokines (*granulocyte-*

macrophage colony-stimulating factor ou GM-CSF, interféron, interleukine-2, etc.) [27] sont aussi possibles et doivent être évaluées. La limite principale de cette approche est la définition du bon antigène cible qui seule permettra d'assurer à un Acm son efficacité et sa bonne tolérance. La place aujourd'hui occupée par le rituximab démontre la pertinence de la stratégie anti-CD20 mais ne doit pas empêcher de relever le défi de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. ♦

SUMMARY

Therapeutic monoclonal antibodies in onco-hematology

Rituximab, a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody, was introduced into clinical practice in 1997, and has proven to be highly effective in the treatment of B-lymphoproliferative disorders and autoimmune diseases. Despite such success, in vivo mechanisms of action of anti-CD20 have only recently begun to be unraveled, pointing to the crucial role of antibody-dependent cellular cytotoxicity response mediated through Fcγ receptor signalling. Better understanding of pharmacokinetics and factors influencing individual exposure mediated through anti-CD20 will allow to engineer these molecules to increase their effector responses. Meanwhile, other formats have also been investigated, such as radio-labeled anti-CD20, or coupling of antibodies to cytotoxic drugs such as anti-CD33 used in myeloid leukemia. However these antibodies are used in combination with standard chemotherapy and cannot substitute for cytotoxic drugs. This review summarizes the knowledge acquired through our clinical use of anti-CD20 and authorized monoclonal antibodies in oncohematology and proposes some news areas that will lead to the development of new and more effective therapeutic strategies. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.
2. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
3. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German study group hematology and oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-92.
4. Marcus RE, Solal-Celigny P, Imrie K, et al. MabThera (Rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (R-CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108: 481a.
5. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824-31.
6. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-301.
7. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-8.

8. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-70.
9. James DF, Castro JE, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab and high-dose methylprednisolone for the initial treatment of chronic lymphocytic leukemia is associated with promising clinical activity and minimal hematologic toxicity. *Blood* 2008; 112: 47.
10. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-9.
11. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-63.
12. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-64.
13. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441-9.
14. Press OW, Unger JM, Brazier RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest oncology group protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4143-9.
15. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554-61.
16. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616-23.
17. Burnett AK, Kell WJ. The addition of gemtuzumab ozogamycin induction therapy for AML improves disease free survival without extra toxicity. *Blood* 2006; 108: 13.
18. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-74.
19. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.
20. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004; 104: 2635-42.
21. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 98: 754-8.
22. Salles G, Morschhauser F, Cartron G, et al. A Phase I/II study of RO5072759 (GA101) in patients with relapsed/refractory CD20⁺ malignant disease. *Blood* 2008; 112: 234.
23. Bibeau F, Crapez E, Di Fiore F, et al. Association of FcγRIIIa and FcγRIIIa polymorphisms with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients (mCRC) treated with cetuximab and irinotecan. *J Clin Oncol* 2008; 26: 11004.
24. Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of Trastuzumab-based therapy in patients With HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1789-96.
25. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 34-47.
26. Loisel S, Ohresser M, Pallardy M, et al. Relevance, advantages and limitations of animal models used in the development of monoclonal antibodies for cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 34-42.
27. Cartron G, Zhao-Yang L, Baudard M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor potentiates rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2725-31.
28. Lobry C, Weil R. New Bcl10 regulation mechanisms: a step in the comprehension of what has occurred in MALT lymphomas? *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 353-5.

TIRÉS À PART

G. Cartron