

## Éditorial

Les anticorps monoclonaux :  
un fantastique arsenal  
thérapeutique en plein devenir

Michel Fougereau

► C'est seulement cinq ans après la première vaccination antirabique mise au point par Pasteur en 1885 que deux acquisitions majeures en immunologie furent publiées par von Behring et Kitasato. Ces auteurs montrèrent en effet que des cobayes immunisés avec des doses sublétales de toxine tétanique devenaient résistants à l'administration ultérieure d'une dose létale, mais qu'ils succombaient à l'injection de toxine diphtérique. La réciproque étant vraie, c'est la notion de spécificité qui était ainsi clairement définie. Les auteurs montrèrent en outre que les facteurs responsables de cet état d'immunité étaient présents dans le sérum des animaux vaccinés. La notion d'anticorps était née, étroitement liée à la propriété fondamentale de leur spécificité de reconnaissance. Quelques années plus tard, Metchnikoff compléta la panoplie des défenses de l'organisme en décrivant la phagocytose d'agents bactériens par les macrophages, constituant un des volets de l'immunité dite innée, non spécifique [1]. Il faudra plus d'un siècle pour que l'on se rende compte que les deux formes d'immunité, « adaptative » et « innée », constituent en fait un continuum intégré chez les mammifères et donc chez l'homme [2]. Il ne faudra guère moins de temps pour que soient élucidées les bases moléculaires et génétiques de l'extraordinaire diversité des anticorps, molécules synthétisées par les lymphocytes B. Il existe une autre espèce de lymphocytes, identifiés seulement au début des années 1960, hélas tristement célèbres puisqu'ils sont la cible du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les lymphocytes T. Les deux types de lymphocytes ont développé des mécanismes de diversification similaires, bien qu'exprimés à travers des molécules distinctes : les anticorps, ou immunoglobulines (Ig) – les termes sont synonymes – pour les B, et les récepteurs T ou TcR pour les T. Fonctionnellement, les TcR restent fixés à la membrane cellulaire T, alors que les immunoglobulines peuvent être membranaires ou circulantes, ce qui explique les observations originelles de von Behring et Kitasato. Pour compléter l'équipement qui constitue l'ossature du système immunitaire adaptatif, il convient d'ajouter les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, ou CMH, décrits en particulier chez l'homme par Jean Dausset ; les molécules du CMH jouent un rôle essentiel dans la liaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative par leur intervention cruciale dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes lors d'une stimulation antigénique.

L'élucidation des bases moléculaires et génétiques de la diversité des anticorps a mobilisé la communauté des immunologistes pendant trois quarts de siècle. On notera avec intérêt, en cette année Darwin, que la première théorie sur l'origine des anticorps, formulée par Ehrlich en 1901, était typiquement darwinienne, et qu'elle s'est avérée correcte dans ses grandes lignes, moyennant l'introduction du concept de clonalité. Pour Ehrlich en effet, le lymphocyte exprimait à sa surface une collection de récepteurs distincts, la stimulation par un antigène ayant pour effet d'amplifier les seuls récepteurs spécifiques rapidement libérés dans le sang.

La notion de distribution clonale, impliquant que chaque lymphocyte n'exprime qu'une seule sorte de récepteur, donc d'immunoglobulines, a été introduite indépendamment par Burnet et par Jerne [3, 4], pour rendre compte du phénomène de tolérance décrit par Medawar [5]. De quoi s'agit-il ? Lorsque l'on greffe un fragment de peau d'une souris adulte de souche A à une souris adulte de souche B, le greffon est rejeté en une dizaine de jours. Il s'agit d'un phénomène immunologique, car si l'on renouvelle l'opération, la durée du rejet est très accélérée. Génétiquement, il s'agit d'une incompatibilité liée au CMH. Medawar a montré que si l'on injectait des cellules A à une souris nouveau-née B, celle-ci tolérait la greffe de peau de A une fois à l'état adulte. Cette observation fondamentale montre que la reconnaissance du soi est acquise. Elle impose donc une mise à l'écart des lymphocytes potentiellement agresseurs du soi. La solution la plus simple (mais pas la seule) consiste donc à éliminer les seuls lymphocytes porteurs des spécificités concernées selon un processus de sélection négative, typiquement darwinien, et qui se poursuivra tout au long de la vie de l'individu. La seule façon d'éliminer les lymphocytes porteurs des seuls récepteurs concernés est donc de proposer que la ventilation des spécificités est strictement clonale, ce qui a depuis été largement vérifié, aussi bien pour les lymphocytes B que pour les T. Incidemment, on voit bien qu'un défaut de contrôle ouvre la porte à une auto-immunité pathologique. Perçu dans son ensemble, le système immunitaire adaptatif est constitué chez l'homme d'environ  $10^{12}$  lymphocytes dont 1/5 de B, responsables de la synthèse de quelque...  $10^{20}$  molécules d'immunoglobulines ! Cette extraordinaire complexité rend compte de l'énorme potentialité de reconnaissance du système

immunitaire adaptatif. Elle résulte de l'organisation mosaïque d'un nombre limité de gènes Ig et TcR qui sont aléatoirement « réarrangés » au cours de la différenciation des lymphocytes B et T [6].

En règle générale, lors d'une stimulation antigénique, les anticorps et les TcR produits sont encore très hétérogènes. Si l'on veut cibler de façon univoque une structure antigénique précise (épitope), on doit donc idéalement disposer d'un anticorps homogène, donc monoclonal, et c'est ce qu'ont réalisé Köhler et Milstein en 1975 [7]. L'astuce a consisté à fusionner une cellule maligne de la lignée B (un plasmocytome murin) avec un lymphocyte B provenant d'un animal immunisé. Cet hybridome combine ainsi les propriétés d'immortalité de la cellule maligne et la spécificité du lymphocyte. Les anticorps monoclonaux (Acm) étaient nés. Produits chez la souris contre une quantité rapidement croissante d'antigènes, ils furent d'abord exclusivement utilisés pour un usage *in vitro*, donc de diagnostic. Leur utilisation dans un but thérapeutique chez l'homme n'est pas directement possible, l'organisme humain fabriquant ses propres anticorps contre ces intrus murins, et ce sont les techniques du génie génétique qui ont permis d'obtenir progressivement des anticorps murins de plus en plus « humanisés ». C'est ainsi qu'ont été successivement produits des anticorps chimériques, dans lesquels les parties constantes des Ig murines étaient remplacées par leurs homologues humaines [8], puis des anticorps humanisés, consistant à insérer les régions hypervariables murines spécifiques de la cible à la place de leurs homologues humaines [9], pour finalement faire produire directement par des souris des anticorps entièrement humains par les techniques d'inactivation et d'insertion géniques [10, 11]. On dispose ainsi d'anticorps monoclonaux humains pour lesquels l'immunogénicité chez l'homme est réduite au minimum, sans toutefois être totalement annihilée, soit en raison de différences au niveau des glycosylations, soit du fait qu'un anticorps, même autologue, reste toujours physiologiquement antigénique (idiotypie).

Les premières cibles visées par les Acm ont porté sur des cellules du système immunitaire lui-même, afin de prévenir le rejet de greffe (molécules CD3 des lymphocytes T), mais très rapidement le champ d'application des Acm s'est considérablement élargi, en particulier dans le domaine de la cancérologie, où la possibilité de tuer spécifiquement les cellules cancéreuses est bien entendu un acquis considérable par rapport à une chimiothérapie lourde. C'est dans le domaine des tumeurs lymphoprolifératives que les avancées les plus spectaculaires ont été d'abord obtenues, bientôt suivies par l'utilisation d'Acm dirigés contre des récepteurs de la famille des EGF-R (*epidermal growth factor receptors*) dans certains cancers du sein. De fait, le nombre de demandes d'AMM (autorisation de mise sur le marché) explose littéralement dans cette indication ; des résultats plus que prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus depuis plusieurs années dans d'autres maladies redoutables et fortement invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde, et plus récemment, la sclérose en plaques ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

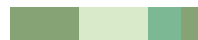
Si la structure moléculaire de la cible identifiée par un Acm est par définition bien identifiée, en revanche les modes d'action ne sont pas toujours évidents, et les effets secondaires indésirables, voire

redoutables – on pense par exemple à l'emballement d'un réseau de cytokines pouvant conduire à un état de choc – doivent être sérieusement anticipés. Il n'en reste pas moins que les Acm représentent une avancée majeure dans le ciblage thérapeutique. À ce titre, ils peuvent servir d'« adressage » de cellules tueuses, de toxines ou d'éléments radioactifs et les développements technologiques dans ces divers domaines sont à l'évidence en pleine expansion. Ce nouveau chapitre de la thérapeutique est fortement porteur d'espoir pour lutter contre des maladies encore récemment réputées incurables. ♦

**Monoclonal antibodies: fantastic tools still blooming**

## RÉFÉRENCES

1. Metchnikoff E. Études sur l'immunité : sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1895 ; 9 : 433-61.
2. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote ? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989 ; 54 : 1-13.
3. Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Austr J Sci* 1957 ; 20 : 67-70.
4. Jerne NK. The natural selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1955 ; 41 : 849-57.
5. Billingham RE, Brent L, Medawar P. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Transplantation* 1953 ; 76 : 1409-12.
6. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 1983 ; 302 : 575-81.
7. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975 ; 256 : 495-7.
8. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules : mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 6851-5.
9. Queen C, Schneider WP, Selick HE, et al. A humanized antibody that binds to the interleukin-2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 10029-35.
10. Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature* 1994 ; 368 : 856-9.
11. Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, et al. Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat Genet* 1994 ; 7 : 13-21.



M. Fougereau

Professeure émérite à l'université de la Méditerranée  
Centre d'immunologie de Marseille-Luminy  
13288 Marseille Cedex 9, France.  
[michel.fougereau@orange.fr](mailto:michel.fougereau@orange.fr)

## CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

---

**TIRÉS À PART**

M. Fougereau