

Annexe 2

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont des **molécules produites en laboratoire pour traiter des maladies**. Ils sont quasiment identiques aux anticorps naturellement fabriqués par notre **système immunitaire** pour lutter contre une agression biologique.

Les **anticorps monoclonaux thérapeutiques** existent depuis plus de trente ans. Mais c'est l'arrivée des anticorps dits « **humanisés** » (c'est-à-dire modifiés génétiquement pour ne pas être rejetés par l'organisme) 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**.

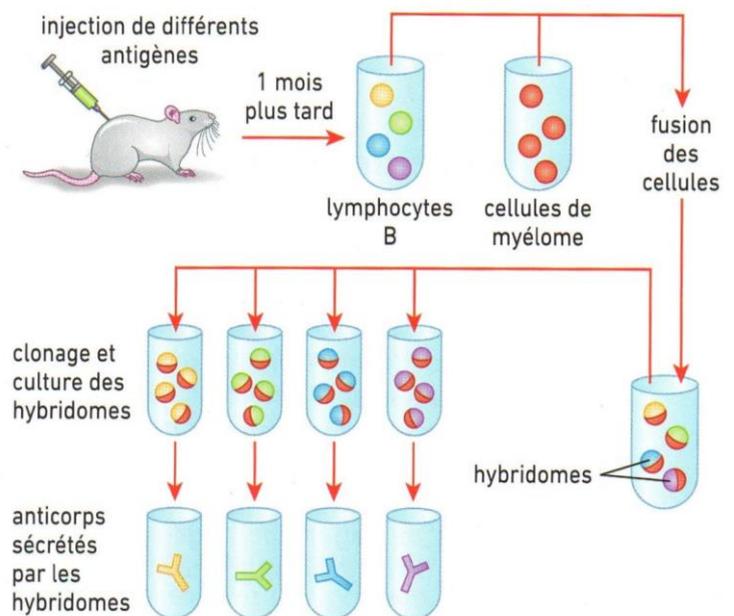
Ils sont utilisés pour traiter différentes maladies : les **maladies inflammatoires chroniques, auto-immunes** pour la plupart d'entre elles (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, etc.), les **greffes** d'organes et depuis une dizaine d'années, ces nouvelles thérapies révolutionnent le domaine de l'**oncologie**. Bien plus ciblées et tolérées que la chimiothérapie, elles ont en effet changé la prise en charge de certains cancers considérés comme incurables.

Document 1 : Production des anticorps monoclonaux

Des lymphocytes B provenant d'un rat immunisé contre différents antigènes sont mis en culture avec des cellules de myélome (cellules cancéreuses).

On introduit un agent provoquant la fusion des deux types cellulaires, afin d'obtenir des hybridomes*. Ces cellules cumulent les propriétés des deux cellules de départ : production spécifique d'anticorps pour le lymphocyte, prolifération et immortalité pour la cellule cancéreuse. Les hybridomes sont ensuite « triés » et mis en culture individuellement, chaque clone produisant un seul et unique type d'anticorps, que l'on peut récupérer dans le surnageant de la culture : on parle d'**anticorps monoclonaux***.

Les hybridomes servent à produire en grande quantité des anticorps monoclonaux utilisés comme réactifs dans les tests immunologiques ou plus récemment comme médicaments en cancérologie ou dans le traitement de maladies impliquant le système immunitaire (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn).



***hybridome** : cellule mixte résultant de la fusion d'un lymphocyte B activé et d'une cellule issue d'un cancer de la moelle osseuse (myélome) qui est immortelle.

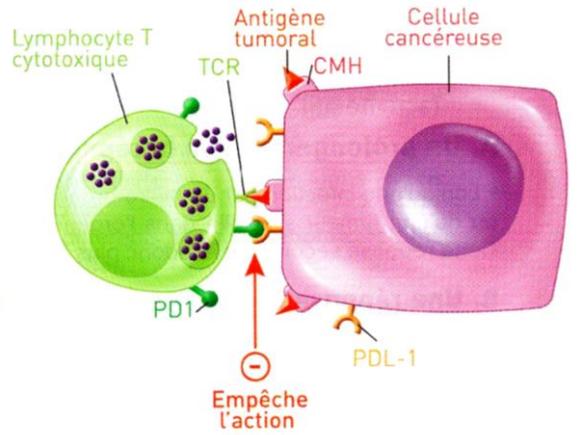
Document 2 : une découverte majeure pour lutter contre les cancers

Les cellules cancéreuses présentent à leur surface des molécules anormales (antigènes tumoraux) associés au CMH qui déclenchent donc une réaction immunitaire de la part des lymphocytes T cytotoxiques.

Or in vivo, on constate que ces cellules tumorales peuvent petit à petit empêcher leur destruction en inactivant les lymphocytes T du malade, d'où leur « immortalité ».

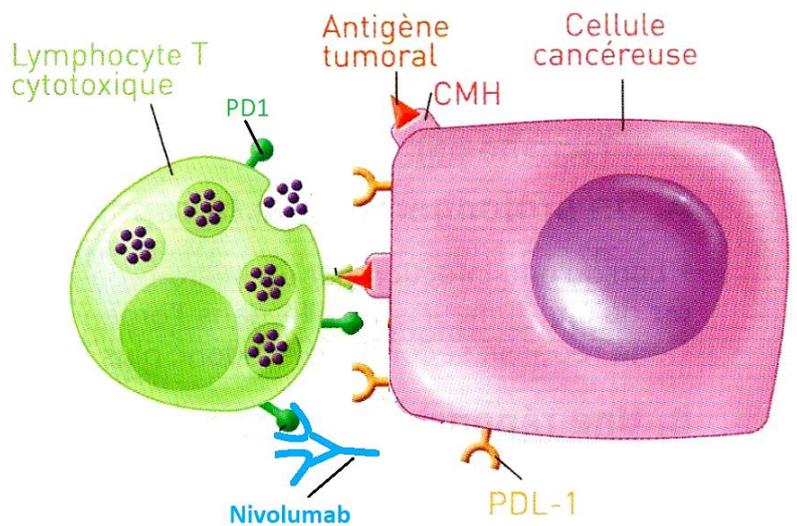
Au Japon, les équipes des professeurs en immunologie Tasuki Honjo (à gauche) et de l'américain James Allison, prix Nobel de médecine en 2018, ont découvert une protéine présente à la surface des lymphocytes T et qui participe à leur inactivation par les cellules cancéreuses : la PD1. En se fixant sur le récepteur PDL-1 présent à la surface des cellules cancéreuses, les lymphocytes T sont inactivés et ne peuvent détruire les cellules cancéreuses.

EXPRESSION DE PDL-1 À LA SURFACE DE CERTAINS CANCERS



Document 3 : anticorps monoclonaux et traitement des cancers

Un anticorps monoclonal, le Nivolumab, a été produit très récemment, par l'entreprise Keytruda. Il s'agit d'un anticorps anti-PD1 des lymphocytes Tc.



Document 4 : l'immunothérapie, un enjeu sociétal

Le nombre (plus de 500) et la spécificité des anticorps monoclonaux permettent de proposer aux patients atteints de cancer une **immunothérapie*** personnalisée, adaptée aux caractéristiques de leurs cellules devenues cancéreuses, tout en épargnant les cellules saines.

Principe actif (nom commercial ^(®))	Rôle	Agissant sur
Anticorps qui agissent sur la croissance des cellules		
Trastuzumab (Herceptin [®]) Pertuzumab (Perjeta [®]) Administrés seuls ou couplés avec des molécules toxiques pour les cellules tumorales (chimiothérapie)	Anticorps anti-HER2* (empêche la molécule HER2 d'envoyer des signaux dans la cellule)	<ul style="list-style-type: none">• Certains cancers du sein (avec surexpression de la molécule HER2 ; 20-30 % des cancers les plus agressifs et à risque élevé de dissémination)• Cancers de l'estomac
Anticorps qui agissent sur l'activation des lymphocytes		
Ipilimumab (Yervoy [®])	Anticorps anti-CTLA-4 des lymphocytes T	Traitement des mélanomes métastasés
Pembrolizumab (Keytruda [®]) et Nivolumab	Anticorps anti-PD1 des lymphocytes T	Traitement des mélanomes et certains cancers du poumon, ORL, de la vessie, du rein et de l'ovaire

Ces traitements innovants améliorent la survie des patients et leur état de santé. Ils sont porteurs de grands espoirs, mais suscitent également des interrogations. En France, une immunothérapie coûte actuellement au moins 80 000 € par an et par patient, soit un surcoût annuel à prévoir pour le système de santé d'au moins 1 milliard d'euros. Pourra-t-on garantir l'accès aux traitements innovants pour tous ?

** Remarque : HER2 est une molécule membranaire capable d'activer la division cellulaire. Présente en quantité excessive à la surface de certaines cellules cancéreuses, elle provoque leur prolifération anarchique.*

Document 5 : Les enjeux de la recherche

Prédire la réponse des patients aux traitements

Seulement 20% à 40% des patients répondent aux différents traitements. Plusieurs projets sont en cours pour tenter de comprendre pourquoi et pour **identifier des facteurs prédictifs de la réponse à ces traitements**. Les premiers résultats montrent que des tumeurs génétiquement instables avec un fort taux de mutations, ou encore les tumeurs fortement infiltrées en lymphocytes T sont plus vulnérables à l'immunothérapie.

Identifier les patients répondeurs, une nécessité économique

Identifier les patients qui répondent aux traitements d'immunothérapie est une nécessité absolue. Il en va de l'efficacité de la prise en charge et de l'éthique, en évitant des pertes de chances pour le patient et des effets indésirables inutiles. Mais c'est également une nécessité économique. En effet, les nouveaux traitements sont vendus à des prix très élevés. Un traitement complet par Sipuleucel-T (contre cancer prostate) coûte environ 89 000 euros. Le coût d'un traitement par cellules CAR-T varie de 328 000 dollars à 420 000 dollars par patient. Avec les immunomodulateurs, on est autour de 75 000 euros par an et par malade. Ces coûts posent évidemment des problèmes d'accès et de prise en charge par les assurances, en particulier parce qu'ils ne sont efficaces que chez une fraction des patients et qu'ils n'apportent pas toujours un bénéfice majeur.