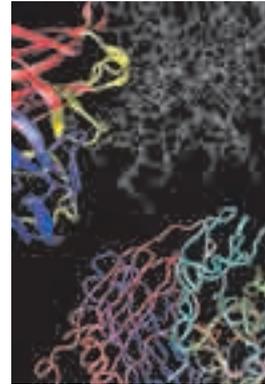


Anticorps thérapeutiques et maladies infectieuses

Christine Klinguer-Hamour,
Véronique Caussanel, Alain Beck

➤ Les anticorps monoclonaux (Acm) représentent une classe d'agents biothérapeutiques très intéressante : ils sont très spécifiques, et leur mécanisme d'action est bien connu. À ce jour, la plupart des Acm sont développés pour lutter contre les cancers et les désordres immunologiques et inflammatoires. Cependant, l'apparition de résistances aux antibiotiques, de nouveaux virus et la menace bioterroriste ont accru le développement des Acm anti-infectieux. Plus de vingt essais cliniques sont en cours afin d'évaluer leur innocuité et leur efficacité. Les synergies obtenues en utilisant des combinaisons d'Acm anti-infectieux et de petites molécules thérapeutiques offriront certainement de nouvelles opportunités de traitement des maladies infectieuses. ◀



Centre d'immunologie
Pierre Fabre,
5, avenue Napoléon III,
BP 60497,
74160 Saint-Julien en Genevois,
France.
christine.klinguer.hamour@pierre-fabre.com

Les anticorps monoclonaux (Acm) ont longtemps été de très précieux outils de recherche permettant entre autres la compréhension des mécanismes d'infection par les virus et ceux de l'immunité antivirale [1]. En revanche, le développement commercial des Acm thérapeutiques a été relativement lent jusqu'à l'apparition des nouvelles technologies permettant l'obtention des Acm chimériques, humanisés ou humains. Ce qui a eu pour résultat la mise sur le marché des premiers Acm thérapeutiques tels que le rituximab pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (→). (→) voir G. Cartron et J.F. Rossi, page 1085

À ce jour, le marché des Acm est dominé par les indications (→) voir J. Sibilia, page 1033 ; L. Semerano et M.C. Boissier, page 1108 ; A. Bodmer et al., p. 1090

en oncologie et pathologies inflammatoires (→) ; un seul Acm contre un agent infectieux est actuellement commercialisé. Le fait que les Acm anti-infectieux recombinants commencent seulement à être développés est plus lié à la réalité du marché qu'à l'efficacité des anticorps. En effet, les anticorps produits par l'organisme (par exemple en réponse à une vaccination) sont des molécules anti-infectieuses majeures. Les progrès réalisés pour répondre aux problèmes posés par

la variabilité antigénique des différentes souches virales ou bactériennes circulantes et par la capacité des virus à échapper aux anticorps neutralisants, ainsi que l'amélioration des fonctions effectrices des Acm ont encore accru l'efficacité des Acm anti-infectieux (Tableaux I et II). Ces succès devraient contribuer à moyen terme à amplifier le développement commercial des Acm dans le domaine des maladies infectieuses ([2] ; *business insights report*, juillet 2006). Cela permettrait de répondre aux défis thérapeutiques que posent les résistances aux antibiotiques et l'absence d'antiviraux. Nous n'aborderons dans cette courte synthèse que quelques exemples illustrant certaines applications des Acm anti-infectieux choisies parmi celles citées dans les Tableaux I et II.

Succès des anticorps monoclonaux dirigés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Le palivizumab (Synagis®) est le seul Acm approuvé par la *food and drug administration* (FDA) en 1998 et par l'*European medicines agency* (EMA) en 1999 dans le domaine des maladies infectieuses. Cet Acm de type IgG1 est dirigé contre la protéine F du virus respiratoire syncytial (VRS)¹. Il est indiqué dans la

¹ Virus enveloppé à ARN de la famille des Paramyxoviridae. Très contagieux, c'est la principale cause d'infections respiratoires chez les nourrissons de 1 mois à 2 ans (concerne 30 % de cette classe d'âge), en particulier la bronchiolite du nourrisson. En France et dans l'hémisphère nord en général, il sévit sous forme d'épidémies annuelles (entre octobre et avril).

Laboratoire pharmaceutique	Nom générique (nom de marque)	Description de l'Acm	Indication	Stade de développement
MedImmune/ AstraZeneca	Palivizumab (Synagis®)	Humanisé, anti-VRS-F, IgG1 [10]	Prévention de l'infection par le VRS chez les enfants à haut risque	Sur le marché
MedImmune/ AstraZeneca	Motavizumab (Numax™)	Humanisé, anti-VRS-F, IgG1 [11]	Infection par le VRS chez les enfants	Phase III
CruceIl/ Sanofi-Pasteur	CL-184 (2 Acm CR57 et CR4089)	Humain, antiglycoprotéine, IgG1 [12]	Rage prophylaxie et post-exposition	Phase II
Progenics Pharmaceuticals	PRO-140	Humanisé, anti-CCR5, IgG4	Infection par le VIH/Sida	Phase II
Polymun	C2F5, C2G12 et C4E10	Humain, antiantigène VIH, IgG1	Infection par le VIH/Sida	Phase II
CytoDyn	Cytolin®	Murin, anti-LFA-1, IgG1	Infection par le VIH/Sida	Phase Ib/IIa
Peregrine Pharmaceuticals	Bavituximab Tarvacin™	Chimérique, anti-phosphatidylsérine, IgG1 [13]	Infection par le VHC Infection par le VIH/Sida	Phase I
Kaketsuken	KD-247	Humanisé, anti-gp120-région V3tip, IgG1 [14]	Infection par le VIH/Sida	Phase I
MacroGenics	MGA-WN1	Humanisé, anti-protéine de l'enveloppe (domaine III), IgG1 [15]	Thérapie pour les maladies associées au virus West Nile	Phase I
Medarex/ Ono	MDX-1106	Humain, anti-PD-1, IgG1	Infection par le VHC	Phase I

Tableau 1. Développement commercial d'Acm antiviraux. VRS : virus respiratoire syncytial, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VHC : virus de l'hépatite C ; LFA-1 : *leukocyte function-associated antigen 1*. Sources : base Pharmaproject et sites web des sociétés : <http://www.medimmune.com> ; <http://www.cruceil.com> ; <http://www.cytodyn.com/about.htm> ; <http://www.kaketsuken.or.jp/eng/info/index.html> ; <http://www.macrogenics.com> ; <http://www.medarex.com> ; <http://www.peregrineinc.com> ; <http://www.polymun.at> ; <http://www.progenics.com>.

prévention des troubles respiratoires sévères liés à l'infection par le VRS chez les enfants à haut risque. L'efficacité du palivizumab ainsi que son innocuité ont été établies lors d'études chez des enfants souffrant de dysplasie bronchopulmonaire ainsi que chez des nouveau-nés prématurés (nés avant 35 semaines de gestation). Le motavizumab (Numax™) est également un Acm anti-VRS humanisé de type IgG1 obtenu par maturation d'affinité du palivizumab, ce qui le rend 10 à 20 fois plus efficace pour la neutralisation du VRS dans les tissus en culture. Il est actuellement en étude clinique de phase III [demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en cours]. Une dose unique est administrée par voie intraveineuse pour le traitement d'enfants hospitalisés suite à une infection par le VRS.

Le palivizumab a rencontré un important succès clinique et commercial car il répond à un besoin thérapeutique du fait de l'absence de vaccin anti-VRS. D'autre part, la vaccination n'est pas envisageable chez la population ciblée des enfants prématurés.

Anticorps monoclonaux pour lutter contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en phase clinique

L'avènement des thérapies antivirales combinées (inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques/non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de la protéase du VIH) ont amélioré de façon très significative la prise en charge des patients infectés par ce virus. Cependant, le VIH peut devenir résistant à ces traitements et de plus en plus de patients, même si leur nombre reste encore faible, ne peuvent plus bénéficier de ces options thérapeutiques. La mise au point de nouveaux traitements est donc nécessaire et l'une des voies explorées est l'inhibition de l'entrée du VIH dans les cellules. Le récepteur de chimiokines CCR5 est le principal corécepteur permettant l'entrée du VIH

Laboratoire pharmaceutique	Nom générique (nom de marque)	Description de l'Acm	Indication	Stade de développement
Novartis	Fungumab Mycograb®	Humain scFv, anti-hsp90 de Candida	Infection par Candida	Phase III
Human genome Sciences/AstraZeneca	Raxibacumab ABthrax™	Humain, anti-antigène protecteur du bacille du charbon	Infection par le bacille du charbon	Phase III
Sunol Molecular Biosynexus	BSYX-A110 Pagibaximab	Chimérique, anti-acide lipoteichoïque	Infection par le staphylocoque (prophylaxie chez les enfants prématurés)	Phase II
Teijin	TMA-15 Urtoxazumab	Humanisé, antivérotoxine d' <i>E. coli</i> 0157	Infection du tractus gastro-intestinal	Phase II
Kenta Biotech	KBPA-101	Humain, anti-LPS du bacille pyocyanique	Infection par le bacille pyocyanique (pneumonie nosocomiale)	Phase II
Medarex/MBL	MDX-066 (CDA-1) MDX-1388 (CDA-2)	Humain, anti-toxines A et B du bacille <i>C. difficile</i>	Infection par le bacille <i>Clostridium difficile</i>	Phase II
Inhibitex	Téfibazumab Aurexis®	Humanisé, anti-CfIA du staphylocoque doré	Infection par le staphylocoque doré	Phase II
KaloBios	KB-001	Fab' humanisé pégylé, anti-antigène PcrV du bacille pyocyanique	Infection par le bacille pyocyanique	Phase I/II
Elusys Therapeutics	ETI-204 Anthim™	Chimérique, anti-antigène protecteur du bacille du charbon	Infection par le bacille du charbon	Phase I/II
Medarex/ PharmAthene	MDX-1303 Valortim™	Humain, anti-antigène protecteur du bacille du charbon	Infection par le bacille du charbon	Phase I

Tableau II. Développement commercial d'Acm antibactériens et antifongiques. Sources : base Pharmaproject et sites web des sociétés : <http://www.biosynexus.com> ; <http://www.elusys.com> ; <http://www.hgsi.com> ; <http://www.inhibitex.com> ; <http://www.kalobios.com> ; <http://www.kentabiotech.com> ; <http://www.medarex.com> ; <http://www.teijin-pharma.co.jp/english/>

dans les cellules exprimant ce corécepteur, il représente donc une cible de choix. Récemment, l'utilisation d'une petite molécule antagoniste de CCR5 développée par Pfizer (Maraviroc) a été approuvée par la FDA pour le traitement du Sida en combinaison avec des thérapies existantes, validant cette approche [3]. La compagnie Progenics Pharmaceuticals développe, dans le sillage du Maraviroc, un anticorps monoclonal humanisé PRO 140 de type IgG4, dirigé contre CCR5. L'étude de phase clinique Ib s'est déroulée avec succès, PRO 140 est actuellement testé dans des essais cliniques de phase II. D'autres stratégies employant des Acm pour lutter contre l'infection VIH sont également explorées : ainsi,

un certain nombre d'Acm neutralisants dirigés contre les protéines du VIH ont été générés et des essais cliniques ont été réalisés [4]. Il a également été montré que les fonctions effectrices de certains Acm neutralisants (→) contribuaient de manière importante à l'activité protectrice de ces anticorps dans des modèles animaux [5]. Ce mécanisme d'inhibition ouvre de nouvelles perspectives de développement d'anticorps rendus plus efficaces en augmentant par exemple l'affinité de la partie Fc de l'anticorps à certains récepteurs Fc à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (→). Néanmoins, dans le but de contourner les problèmes que l'on pourrait rencontrer dans le développement d'Acm dirigés contre les protéines du VIH, liés en partie à

(→) voir A. Beck et al., page 1024 ; R. Abès et al., page 1011

(→) voir R. Abès et al., page 1011

l'existence de nombreux variants [6], le ciblage de certaines protéines des cellules hôtes avec des Acm en combinaison avec les thérapies existantes pourrait constituer un arsenal complémentaire pour lutter contre cette maladie, à condition évidemment que ces stratégies n'aient pas d'effets secondaires graves.

Anticorps monoclonaux pour lutter contre les infections bactériennes ou leurs toxines

Les Acm développés contre des bactéries répondent à des besoins spécifiques : apparition de résistances aux traitements antibiotiques, besoins thérapeutiques de certaines populations fragiles sur le plan immunitaire, ou encore lutte contre des agents pathogènes dans le cadre des mesures adoptées contre le bioterrorisme (→) voir P. Thullier et al., page 1145

Un des objectifs fixés par différents États est de mettre au point des Acm qui seront utilisés en cas d'attaques bioterroristes pour la détection rapide d'agents microbiens spécifiques, la prophylaxie et le traitement des individus après leur exposition. Le bacille du charbon (avec le virus de la variole) est en tête de la liste des menaces terroristes, car il s'agit d'un agent biologique hautement létal qui peut être dispersé en aérosol sous forme de spores. Le raxibacumab (ABthrax™) est un Acm humain dirigé contre la sous-unité protéique commune (antigène protecteur) aux deux toxines du bacille du charbon, il bloque ainsi l'entrée de celles-ci dans les cellules. Le raxibacumab est actuellement en étude clinique de phase III menée par la société *Human Genome Science* sous contrat avec le gouvernement américain. Cet Acm a l'avantage de pouvoir être administré à des populations contaminées pour lesquelles la vaccination ne serait pas efficace du fait du délai de la réponse immunitaire, et la prise d'antibiotiques serait trop tardive, les toxines mortelles étant déjà libérées par la bactérie.

Une autre catégorie d'Acm est développée dont l'objectif est d'offrir des traitements efficaces contre des bactéries chez des individus fragiles tels que les enfants prématurés. Le pagibaximab (BSYX-A110) est un Acm chimérique dirigé contre l'acide lipoteichoïque, un constituant clé de la paroi des bactéries Gram+. Cet Acm a donné des résultats prometteurs dans la prévention des infections à staphylocoques dans une petite étude de phase II chez des enfants de petits poids de naissance (600 à 1 200 grammes). Une large étude de phase IIb/III (environ 1 500 enfants) sera lancée par la compagnie Biosynexus pour confirmer ces résultats.

Conclusion

Bien que les Acm dirigés contre des agents infectieux soient directement en compétition avec, d'une part les vaccins, et d'autre part les petites molécules antivirales ou les antibiotiques [7], il existe une place pour ce type d'approche, en particulier lorsqu'aucun vaccin n'existe, comme par exemple pour l'infection par le VRS (Synagis®, sur le marché) ou le VIH (PRO 140, Mab anti-CCR5 en essai clinique de phase II). Il y a actuellement une vingtaine d'essais cliniques testant des Acm dans le domaine infectieux. Leur développement peut être

également basé sur le fait qu'il n'existe pas de stratégie vaccinale envisageable comme dans le cas des toxines du bacille du charbon où la réponse thérapeutique doit être très rapide ou par exemple pour une prophylaxie en cas de pandémie grippale [8, 9]. Les Acm dirigés contre des agents infectieux peuvent aussi répondre à des besoins thérapeutiques pour des populations particulières comme les enfants nés prématurément qui risquent de développer de graves infections en raison de l'immaturation de leur système immunitaire, ou les personnes immunodéprimées et les sujets âgés.

Les Acm peuvent donc compléter l'arsenal thérapeutique dans le domaine infectieux au côté des vaccins, des agents antiviraux ou des antibiotiques, afin de proposer aux patients soit des combinaisons plus efficaces avec les thérapies existantes, soit des alternatives en cas d'apparition de souches virales ou bactériennes résistantes aux traitements standards. ♦

SUMMARY

Monoclonal antibodies for treating infectious diseases

Monoclonal antibodies (mAb) are attractive biologic drugs because of their specificity and well understood mechanisms of action. So far, most mAb have been developed for treating cancers or immunological disorders. However, the antibiotic resistance crisis, emerging viral diseases and bioterrorism have increased the development of anti-infectious mAb, for which more than twenty clinical trials are in progress to evaluate their safety and efficacy. The synergies obtained using combinations of anti-infectious mAb and small molecule drugs will certainly offer new opportunities for the treatment of infectious diseases. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions notre assistante Claire Catry pour son aide dans la mise en forme de ce manuscrit.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol* 2007 ; 25 : 1421-34.
2. Ledford H. Monoclonal antibodies come of age. *Nature* 2008 ; 455 : 437.
3. Dau B, Holodniy M. Novel targets for antiretroviral therapy: clinical progress to date. *Drugs* 2009 ; 69 : 31-50.
4. Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med* 2005 ; 11 : 615-22.
5. Hessel AJ, Hangartner L, Hunter M, et al. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 2007 ; 449 : 101-4.

RÉFÉRENCES

6. Karlsson Hedestam GB, Fouchier RA, Phogat S, *et al.* The challenges of eliciting neutralizing antibodies to HIV-1 and to influenza virus. *Nat Rev Microbiol* 2008 ; 6 : 143-55.
7. Reichert JM, Dewitz MC. Anti-infective monoclonal antibodies: perils and promise of development. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5 : 191-5.
8. Simmons CP, Bernasconi NL, Suguitan AL, *et al.* Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e178.
9. Yu X, Tsibane T, McGraw PA, *et al.* Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. *Nature* 2008 ; 455 : 532-6.
10. Mansbach J, Kunz S, Acholonu U, *et al.* Evaluation of compliance with palivizumab recommendations in a multicenter study of young children presenting to the emergency department with bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care* 2007 ; 23 : 362-7.
11. Wu H, Pfarr DS, Johnson S, *et al.* Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol* 2007 ; 368 : 652-5.
12. De Kruif J, Bakker AB, Marissen WE, *et al.* A human monoclonal antibody cocktail as a novel component of rabies postexposure prophylaxis. *Annu Rev Med* 2007 ; 58 : 359-68.
13. Soares MM, King SW, Thorpe PE. Targeting inside-out phosphatidylserine as a therapeutic strategy for viral diseases. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1357-62.
14. Reichert JM. Trends in the development and approval of monoclonal antibodies for viral infections. *BioDrugs* 2007 ; 21 : 1-7.
15. Oliphant T, Engle M, Nybakken GE, *et al.* Development of a humanized monoclonal antibody with therapeutic potential against West Nile virus. *Nat Med* 2005 ; 11 : 522-30.

TIRÉS À PART

C. Klinguer-Hamour



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |