

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDER



Faculté de médecine

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

# Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

**Réalisé et présenté par :**

- ✓ RAMOUL Yousra
- ✓ RAMOUL Aya Rihem
- ✓ BOUHAFS Aya
- ✓ ZERIREF Bassem

**Encadré par :**

Pr. BOUAB Haroun.

**Membres du jury :**

Dr. ZEMOULI Yamina

Dr .BRIK Nassima

Année universitaire : 2021 /2022

# TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	XII
Liste des tableaux.....	XIV
Annexe.....	XV
Liste des abréviations.....	XVI

## Chapitre I : Rappel sur les Immunoglobulines et les Anticorps

1. Définition.....	4
2. La structure des immunoglobulines.....	4
2.1. Les chaînes lourdes .....	5
2.2. Région charnière .....	5
2.3. Les chaînes légères .....	5
2.4. Les domaines .....	6
2.5. Les Régions constantes et variables .....	7
2.6. Les oligosaccharides .....	7
3. Fragmentation des immunoglobulines .....	7
3.1. Action de la papaïne .....	8
3.2. Action de la pepsine .....	8
4. les Classes des immunoglobulines .....	9
4.1. Propriétés.....	9
4.2. La variation des immunoglobulines .....	10
4.2.1. L'isotypie .....	10
4.2.2. L'allotypie .....	10
4.2.3. L'idiotypie.....	11
5. fonctions des immunoglobulines .....	12
5.1 La reconnaissance de l'antigène par le fragment Fab .....	12
5.2. Les fonctions biologiques des immunoglobulines .....	12

## Chapitre II :Les Anticorps monoclonaux

1. Historique .....	14
2. Définition des Anticorps monoclonaux.....	16
3. La production des anticorps monoclonaux.....	16
3.1. Les anticorps monoclonaux de 1 <sup>ère</sup> génération : anticorps murins .....	16
3.2. Les anticorps monoclonaux de 2 <sup>ème</sup> génération.....	20
3.2.1. Les anticorps monoclonaux chimériques .....	21

3.2.2. Les anticorps monoclonaux humanisés.....	22
4. Nouvelles approches d'utilisation des anticorps .....	25
4.1. Les anticorps bispécifiques .....	25
4.2. les anticorps conjugués.....	26
4.2.1. les anticorps conjugués a une toxine .....	26
4.2.2. Les anticorps conjugués à des radio-isotopes (Radio-immunothérapie).....	27
5.La nomenclature des anticorps monoclonaux .....	27
5.1. le préfixe.....	28
5.2. L'infix A( la cible) .....	28
5.3.L'infix B(la source).....	28
5.4.Le suffixe.....	28
6. la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux .....	29
6.1. Absorption.....	29
6.2. Distribution.....	29
6.3. Métabolisme et élimination.....	30
7. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux .....	31
7.1. Blocage.....	31
7.2. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).....	32
7.3. Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) .....	33
7.4. Opsonisation.....	34
7.5. Internalisation et modulation négative .....	34
7.6. Destruction directe des cellules par la mort cellulaire programmée apoptotique ou lysosomale .....	34
7.7. Inhibition enzymatique.....	35
8. Effets indésirables des anticorps monoclonaux thérapeutique .....	35
 <b>Chapitre 3 : Usage thérapeutique des anticorps monoclonaux</b>	
1. Les anticorps monoclonaux en cancérologie.....	38
1.1. Les anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase .....	39
1.1.1. Anti- HER2 .....	39
1.1.1.1. Trastuzumab (Herceptin®) .....	39
1.1.1.2. Pertuzumab (Perjeta®).....	40
1.1.2. Anti-EGFR.....	42
1.1.2.1. Panitumumab (Vectibix®) .....	42
1.1.2.2. Le Cétuximab (Erbix®) .....	43
1.1.3. Anti- VEGF.....	44

1.1.3.1. Bévacicumab (Avastin®) .....	44
1.2.1. Trémélimumab .....	45
1.2.2. Ipilimumab (Yervoy®) .....	46
1.3. Anti- PD-1 et PD-L1 .....	47
1.3.1. Nivolumab (Opdivo®) .....	48
1.3.2. Pembrolizumab (Keytruda®) .....	48
1.3.3. Atezolizumab (Tecentriq®) .....	49
2. Les anticorps monoclonaux en hématologie .....	50
2.1. Anti-CD20 .....	50
2.2. Anti-CD33 .....	51
2.3. Anti-CD80 .....	53
3. les anticorps monoclonaux en immunologie .....	54
3.1. Les anticorps monoclonaux dans les maladies auto-immunes.....	54
3.1.1. Anti-CD52 .....	54
3.1.1.1. Alemtuzumab (Campath®) (Mabcampath®) (Lemtrada®) .....	55
3.1.2. Anti- IL-17A .....	56
3.1.2.1. Secukinumab (Cosentyx®) .....	57
3.1.2.2. Ixekizumab (Taltz®) .....	58
3.1.2.3. Bimekizumab (Bimzlex®) .....	59
3.1.2.4. Brodalumab (Siliq®) (Kyntheum®) (Lumicef®) .....	59
3.1.3. Anti- TNF- $\alpha$ .....	60
3.1.3.1. Infliximab (Remicade®) .....	61
3.1.3.2. Adalimumab (Humira®) .....	62
3.1.3.3. Golimumab (Simponi®) .....	63
3.1.4. Anti-IL-6R.....	64
3.1.4.1. Tocilizumab (Actemra®) .....	64
3.2. Les anticorps monoclonaux dans le rejet des greffes .....	65
3.2.1. Anti-CD25 .....	65
3.2.1.1. Basiliximab (Simulect®).....	65
3.2.2. Anti-CD3 .....	67
3.2.2.1. Muromonab-CD3 (OKT3) .....	67
4. Les anticorps monoclonaux en allergologie.....	68
4.1. Anti-IgE.....	68
4.1.1. Omalizumab (Xolair®) .....	68
4.2. Anti-IL-4R $\alpha$ .....	70

4.2.1. Dupilumab (Dupixent®) .....	70
5. Les anticorps monoclonaux contre les maladies infectieuses .....	71
5.1. Anticorps monoclonaux contre le virus respiratoire syncytial.....	71
5.1.1. Palivizumab (Synagis®) .....	71
5.2. Anticorps monoclonaux contre le VIH .....	72
5.2.1. Ibalizumab (Trogarzo®) .....	73
6. Autres domaine d'utilisation des anticorps monoclonaux.....	74
6.1. Les anticorps monoclonaux contre la covid-19.....	74
6.1.1. Sotrovimab (Xevudy®).....	74
6.1.2. Bebtelovimab .....	75
6.1.3. Casirivimab associé à imdevimab (RONAPREV®).....	75
6.2. Les anticorps monoclonaux en neurologie .....	75
6.2.1. L' Aducanumab (Aduhelm®) .....	75
6.3. Les anticorps monoclonaux en cardiologie .....	76
6.3.1. Anti GP IIb/IIIa .....	76

**Chapitre 4 :Etat des lieux des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique au niveau de CHUC**

1. La disponibilité des anticorps monoclonaux au niveau du centre hospitalo-universitaire de Constantine.....	79
2. Evaluation de l'utilisation des anticorps monoclonaux au niveau du centre hospitalo-universitaire de Constantine service de la médecine interne.....	82
2.1. Efficacité.....	83
2.2. Tolérance.....	84
<b>Conclusion.....</b>	<b>87</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>88</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>95</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>106</b>

## **Résumé :**

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines produites à partir d'un seul clone de cellule B et sont hautement spécifiques d'un épitope à la surface de l'antigène.

Les immenses progrès réalisés en biotechnologie et en particulier avec les techniques de recombinaison génétique permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés et de plus en plus des anticorps monoclonaux totalement humains à l'aide de la technique de phage display, immortalisation des lymphocytes B ou directement chez les souris transgéniques.

L'avènement de la technologie des anticorps monoclonaux dans les années 1970 a permis de générer des quantités pratiquement illimitées d'anticorps purs ciblant presque n'importe quel antigène de choix, ouvrant la voie à une application généralisée. Les anticorps monoclonaux ont démontré un potentiel thérapeutique prometteur et sont devenus un élément essentiel des systèmes de santé, ce qui a entraîné une augmentation des autorisations réglementaires des anticorps monoclonaux en tant que médicaments thérapeutiques pour un large éventail.

**Mots clés :** Immunoglobulines, Anticorps monoclonal, Biotechnologie, Antigène, lymphocytes B.

## **Abstract:**

Monoclonal antibodies are immunoglobulins produced from a single B cell clone and are highly specific to an epitope on the surface of the antigen.

The immense progress made in biotechnology and in particular with genetic recombination techniques has made it possible to obtain murine, chimeric, humanized and increasingly fully human monoclonal antibodies using the phage display technique, and immortalization of B lymphocytes or directly in transgenic mice.

The advent of monoclonal antibody technology in the 1970s allowed the generation of virtually unlimited quantities of pure antibodies targeting almost any antigen of choice, paving the way for widespread application of monoclonal antibodies demonstrated promising therapeutic potential and became an essential component of health care systems, resulting in increased regulatory approvals of monoclonal antibodies as therapeutic drugs for a wide range.

**Key words:** Immunoglobulins, Monoclonal antibody, Biotechnology, Antigen, B lymphocytes.