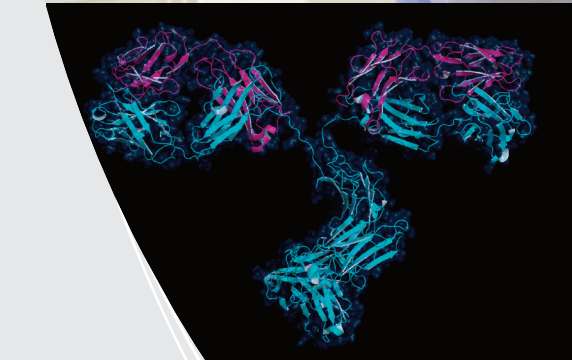
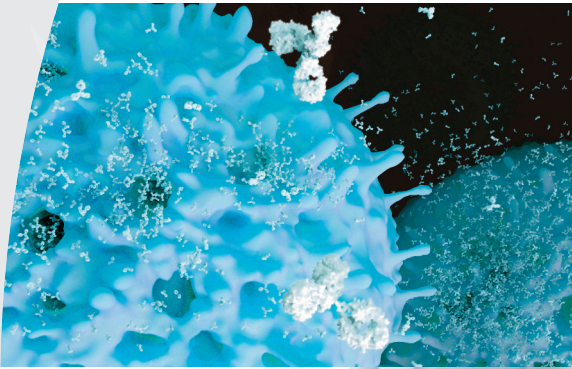
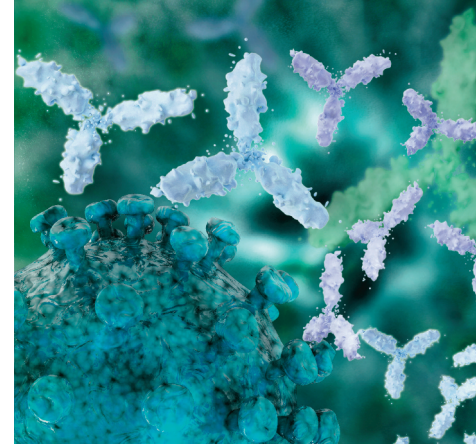




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Académie nationale
de médecine
Fondée en 1820



Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

mardi 3 avril 2018 de 14h00 à 17h30

Académie nationale de médecine

16, rue Bonaparte, 75006 Paris

Séance commune Académie des sciences - Académie nationale de médecine en présence de Madame Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

Il est possible, grâce à la technique des « hybridomes », de produire en quantité indéfinie des préparations d'anticorps, tous identiques, dirigés contre un composé donné. Ce sont les anticorps monoclonaux. Il s'est révélé depuis une vingtaine d'années que de tels anticorps représentaient des médicaments exceptionnels utilisables en clinique dans de très nombreuses pathologies. A la différence des petites molécules chimiques, ils peuvent stimuler des voies de signalisation d'importance majeure. Grâce aux progrès du génie génétique il est maintenant possible de produire des molécules d'anticorps monoclonaux humanisées voire totalement humaines.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont actuellement utilisés dans des conditions très diverses, qui seront abordées lors de cette séance commune. La première application est les greffes d'organes et plus généralement l'immunosuppression. La seconde concerne les maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires. Finalement, les anticorps monoclonaux ont révolutionné l'immunothérapie des cancers en induisant des rémissions durables de tumeurs ayant déjà donné lieu à des métastases.

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.

Merci d'envoyer nom, prénom, institution de rattachement à

inscription@academie-medecine.fr

Les organisateurs de la séance commune



Jean-François BACH

Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, membre de l'Académie nationale de médecine et membre de l'Académie nationale de pharmacie

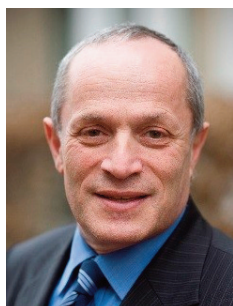
Jean-François Bach est professeur émérite à l'université Paris Descartes. Ses principales contributions scientifiques concernent le système immunitaire normal et pathologique. Les résultats de ses nombreux travaux expérimentaux dans des modèles animaux lui ont permis de développer de nouvelles stratégies d'immunothérapie capables d'induire des rémissions durables du diabète insulino-dépendant, chez la souris, puis chez l'homme.



Patrice DEBRÉ

Membre de l'Académie nationale de médecine

Professeur d'immunologie à l'université Pierre et Marie Curie, Patrice Debré est ancien chef du service d'immunologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, ancien directeur d'unités CNRS et Inserm et d'un institut de recherche. Il a été ambassadeur chargé de la lutte contre le VIH Sida et les maladies transmissibles au ministère de l'Europe et des affaires étrangères et a exercé de nombreuses responsabilités internationales en relation avec l'aide pour le développement. Il est aujourd'hui conseiller à Aviesan, à la délégation des relations internationales et à la direction de la recherche clinique et de l'innovation de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP).



Patrick NETTER

Professeur des universités émérite, UMR 7365 CNRS - université de Lorraine

Le professeur Patrick Netter a dirigé une unité de recherche du CNRS, dans laquelle il s'est impliqué dans les aspects cellulaires et moléculaires de la dégradation du cartilage. Il a dirigé l'Institut des sciences biologiques du CNRS, a été vice-président d'Aviesan et président d'IBISA (infrastructures en biologie Santé). Il s'est aussi investi dans la politique européenne de recherche pour le CNRS (en particulier sur l'ERC). Ce clinicien-chercheur, doyen de la faculté de médecine de Nancy pendant cinq ans, est président de la division des sciences biologiques de l'Académie nationale de médecine.

P rogramme

- 14:00** **Ouverture de la séance**
Daniel COUTURIER, secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine
Pascale COSSART, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Christian CHATELAIN, président de l'Académie nationale de médecine
Pierre CORVOL, vice-président de l'Académie des sciences
Frédérique VIDAL, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
- La Santé à l'heure de l'Intelligence Artificielle**
Cédric VILLANI, membre de l'Académie des sciences, député de la 5^{ème} circonscription de l'Essonne
- 14:50** **Introduction de la séance**
Jean-François BACH, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, membre de l'Académie nationale de médecine et membre de l'Académie nationale de pharmacie
- 15:00** ***The antibody revolution***
Greg WINTER, directeur de recherche émérite au *Laboratory of molecular biology*, Cambridge, Grande-Bretagne
- 15:30** **Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : une efficacité remarquable mais des effets secondaires inattendus**
Lucienne CHATENOUD, professeur d'immunologie à l'université Paris Descartes, directeur du laboratoire d'immunologie biologique de l'Hôpital Necker-Enfants Malades
- 16:00** **Thérapies ciblées dans les maladies autoimmunes : indications et perspectives**
Loïc GUILLEVIN, membre de l'Académie nationale de médecine
- 16:30** **Le paradigme des anticorps monoclonaux immunostimulants en oncologie**
Laurence ZITVOGEL, professeur à l'université Paris Saclay, directeur scientifique de l'Immuno-Oncologie, Institut Gustave Roussy
- 17:00** **Synthèse et conclusions : le cas de l'infection VIH**
Patrice DEBRÉ, membre de l'Académie nationale de médecine

Résumés et biographies



Greg WINTER

Directeur de recherche émérite au *Laboratory of molecular biology*, Cambridge, Grande-Bretagne

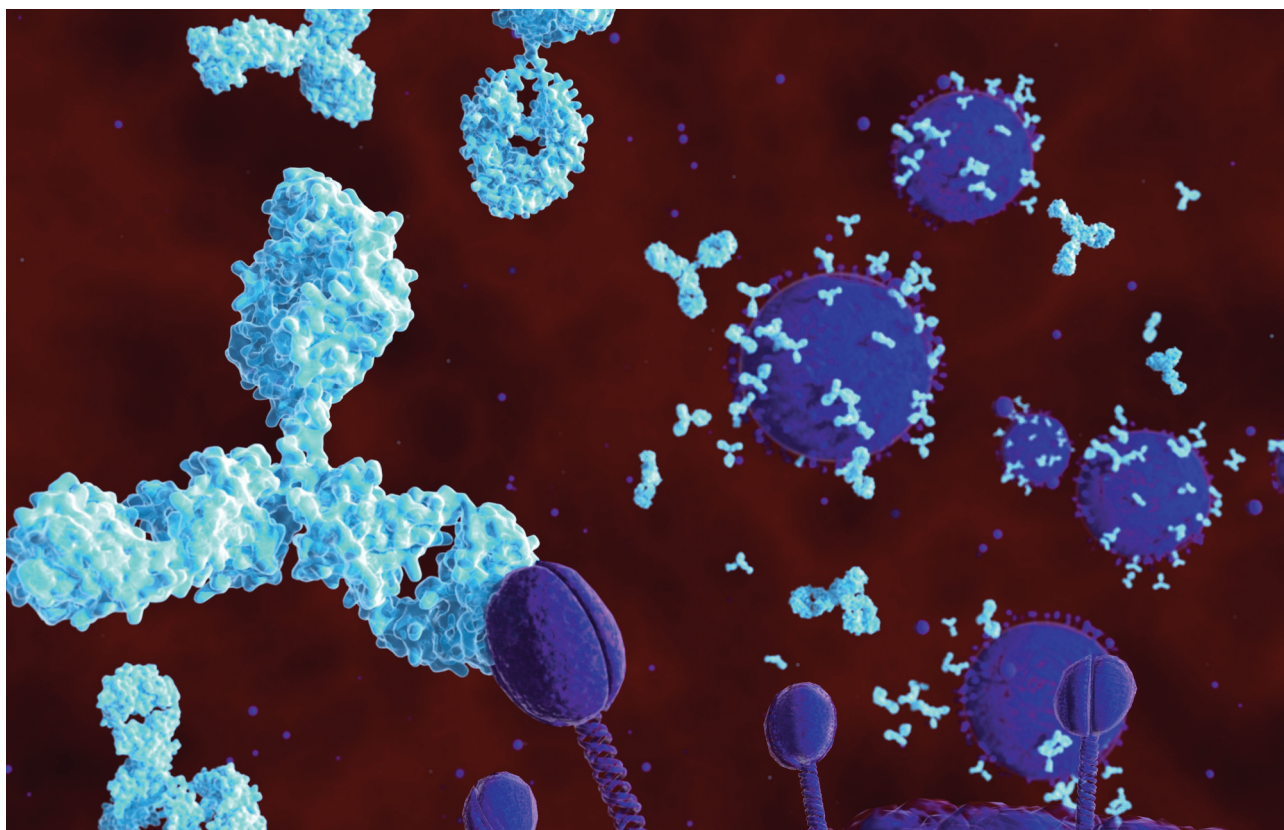
Greg Winter a obtenu sa thèse à l'université de Cambridge et a fait la majorité de sa carrière au *Laboratory of Molecular Biology* (LMB) et au *MRC Centre for Protein Engineering* (CPE) de cette université. Il est devenu *Programme Leader* en 1981, directeur adjoint de la division *Protein and Nucleic Acid Chemistry*, directeur adjoint du LMB de 2006 à 2011 et directeur adjoint du CPE de 1990 à sa fermeture en 2010.

Greg Winter est connu pour ses travaux en ingénierie des peptides et des protéines. Il avait été intéressé par le fait que tous les anticorps ont la même structure basique mais avec quelques subtiles différences qui les rendent spécifiques d'une cible. Il fut le pionnier des techniques permettant la production d'anticorps thérapeutiques humanisés et humains qui ont conduit à des thérapies à base d'anticorps contre le cancer et contre des maladies telles que l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.

Il est membre de la *Royal Society*, de l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) et depuis 2012 il est *Master* du *Trinity College*.

The antibody revolution

In recent years there has been a revolution in the pharmaceutical industry, with increasing use of biological agents rather than chemicals as therapeutic agents. In particular, antibodies have become blockbuster drugs for treatment of cancer and immune disorders. A key element of the revolution has been the application of gene technologies: this talk will trace the development of antibodies as a therapeutic class, and the potential for further developments within the antibody space.



Lucienne CHATENOUD

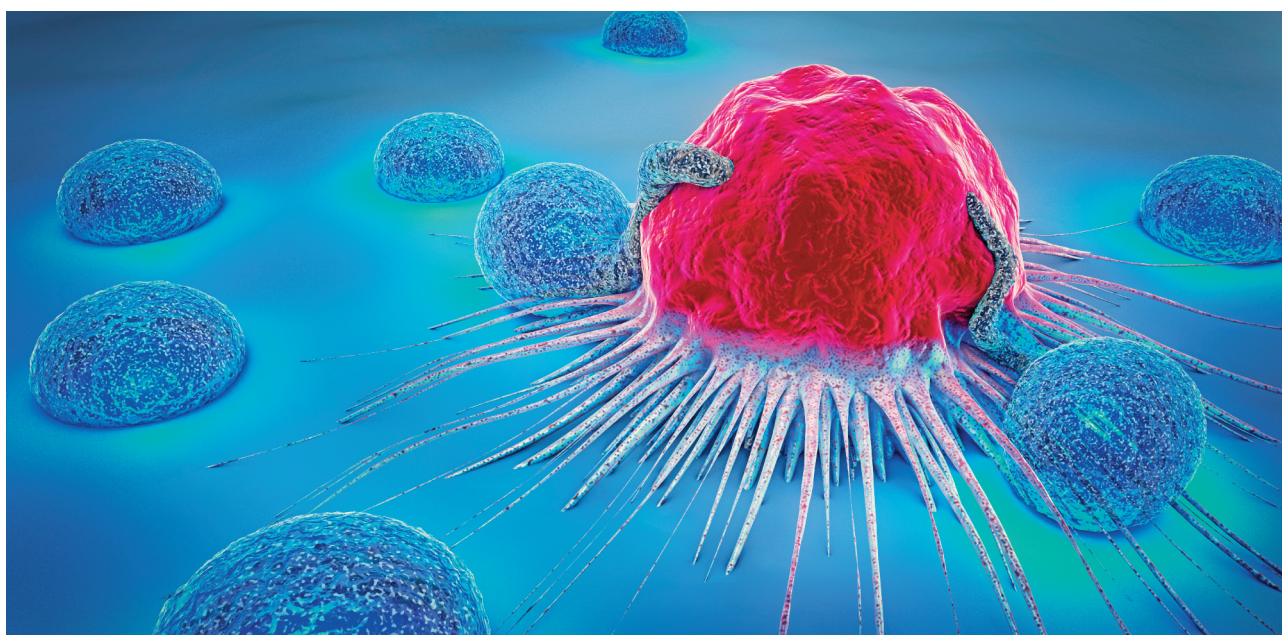
Professeur d'immunologie à l'université Paris Descartes, directeur du laboratoire d'immunologie biologique de l'Hôpital Necker-Enfants Malades

Lucienne Chatenoud est professeur d'immunologie à l'université Paris Descartes à Paris. Elle dirige le laboratoire d'immunologie biologique de l'Hôpital Necker-Enfants Malades et anime un groupe de recherche à l'INEM (Institut Necker-Enfants Malades). Le travail de Lucienne Chatenoud a été consacré à la physiopathologie des maladies auto-immunes, avec un accent particulier sur le diabète insulino-dépendant et sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux tolérogènes anti-lymphocytes T, en particulier des anticorps anti-CD3, pour établir de nouvelles approches thérapeutiques transposables à la clinique.



Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : une efficacité remarquable mais des effets secondaires inattendus

Les premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques ont été introduits dans la pratique clinique au tout début des années 1980, notamment en transplantation d'organe. Notre laboratoire à l'hôpital Necker a participé très activement à cette mise en place de l'utilisation des anticorps anti-lymphocytes T thérapeutiques. Cette première génération d'anticorps étaient produits par des « hybridomes » de souris ou de rat. Au cours des trente dernières années, les spécificités identifiées par les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont beaucoup évolué et ils sont désormais produits par génie génétique. Leur utilisation couvre de nombreux domaines de la médecine dont la transplantation, l'auto-immunité, l'allergie et, plus récemment, les tumeurs. Les effets thérapeutiques des anticorps monoclonaux sont dus à différentes activités biologiques : certains d'entre eux sont de puissants immunosuppresseurs alors que d'autres activent des voies de signalisation de différentes sous-populations lymphocytaires. De façon remarquable, certains anticorps monoclonaux, dont les anticorps anti-CD3 peuvent, lorsqu'ils sont administrés de manière adéquate, induire voire restaurer la tolérance immunitaire. Il s'agit là d'une action particulièrement intéressante pour les domaines de l'auto-immunité et de la transplantation. Concernant les effets secondaires, il est important d'en souligner deux. D'une part, la capacité d'activation de certaines cellules de l'immunité peut générer une libération transitoire de cytokines et pour ce qui est des anticorps monoclonaux utilisés pour le traitement des tumeurs (anti-CTLA4, anti-PD1), leur capacité activatrice peut induire la survenue de pathologies auto-immunes. Enfin, le problème de l'immunisation qui est toujours observé actuellement, malgré l'utilisation d'anticorps monoclonaux humanisés, peut engendrer la neutralisation de l'effet thérapeutique. Nous discuterons de l'ensemble de ces observations dans le contexte des connaissances actuelles de la littérature.





Loïc GUILLEVIN

Membre de l'Académie nationale de médecine

Loïc Guillevin est professeur émérite à la Faculté de médecine de l'université Paris Descartes. Il a dirigé le département de médecine interne de l'hôpital Avicenne puis de l'hôpital Cochin à Paris. Il a animé la recherche française et internationale sur les vascularites en particulier dans le domaine thérapeutique et a dirigé le centre « maladies rares » sur les vascularites et la sclérodermie.

Il s'est largement impliqué dans la stratégie médicale au niveau de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et plus particulièrement pour ce qui concerne les maladies rares. Il a reçu plusieurs prix internationaux et est membre titulaire de l'Académie nationale de médecine depuis 2018.

Thérapies ciblées dans les maladies autoimmunes : indications et perspectives

Les médicaments ciblés, plus particulièrement les anticorps monoclonaux, font aujourd'hui partie des traitements qui ont permis d'améliorer le cours évolutif des maladies autoimmunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde. Ils font aussi partie des stratégies thérapeutiques des principales maladies systémiques telles que les vascularites. Il faut toutefois souligner que leur effet n'est que suspensif et qu'aucune biothérapie n'a permis à ce jour de guérir une maladie autoimmune. Leur coût élevé reste un problème majeur de santé publique, justifiant la mise en place d'études médico-économiques pour éclairer les pouvoirs publics sur les décisions à prendre en termes d'organisation des soins.





Laurence ZITVOGEL

Professeur à l'université Paris Saclay, directeur scientifique de l'Immuno-Oncologie, Institut Gustave Roussy

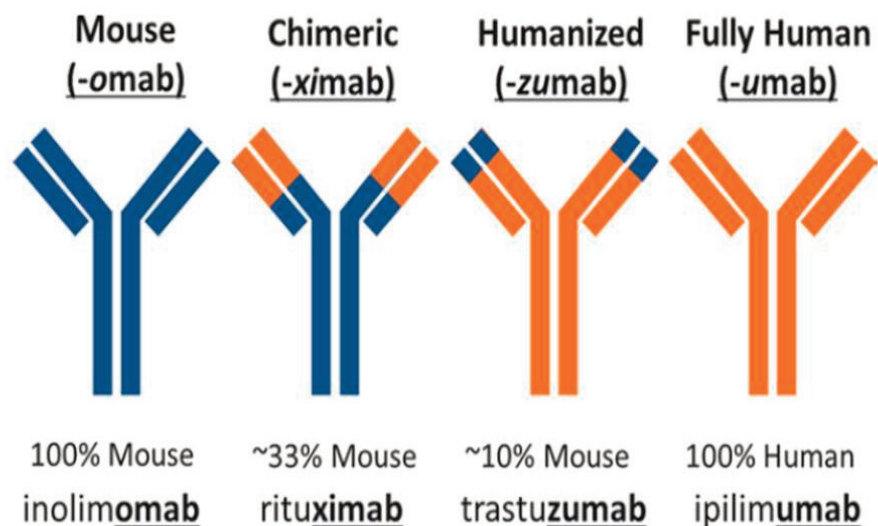
Laurence Zitvogel, docteur en médecine et docteur en biologie (immunologie tumorale) est professeur des universités-praticien hospitalier à l'université Paris Saclay. Sa carrière scientifique a débuté à l'université de Pittsburgh en 1993. Elle est directrice de recherche à l'Inserm et directrice du programme d'Immuno-Oncologie à Gustave Roussy, le plus grand centre de recherche sur le cancer en Europe. Elle est une pionnière française dans le domaine de l'immunologie et l'immunothérapie des cancers. Ses travaux sur la mort immunologique ont montré que l'effet anti-tumoral de la chimiothérapie, la radiothérapie et des inhibiteurs de tyrosine kinase passe en partie par le système immunitaire. Par ailleurs, son équipe a découvert le rôle et l'impact central joué par le microbiote sur l'immunosurveillance et les thérapies du cancer. Elle a été lauréate du prix ASCO-SITC, du prix Charles Rodolphe Brupbacher 2017 et du *ESMO Award for Immuno-Oncology* 2017.

Le paradigme des anticorps monoclonaux immunostimulants en oncologie

Des efforts importants ont été réalisés au cours des dernières décennies pour développer en oncologie des médicaments cytotoxiques qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses. Ces « thérapeutiques ciblées » ont permis d'obtenir dans certains cancers des réponses tumorales. Cependant, les patients porteurs de cancers ayant de multiples oncogènes activés, peuvent devenir secondairement réfractaires au traitement en raison de l'émergence d'un sous-clone de cellules tumorales ne possédant pas la cible thérapeutique. Récemment, des médicaments ont été conçus pour cibler spécifiquement le système immunitaire plutôt que les cellules cancéreuses. Le but de ces nouveaux traitements est d'interagir avec des molécules jouant un rôle dans l'activation des cellules immunitaires afin d'inverser l'immunosuppression induite par le cancer et de permettre le développement d'une réponse immunitaire anti-tumorale. La validité de cette stratégie a été récemment démontrée par les résultats positifs d'essais cliniques testant ces nouvelles immunothérapies dans le mélanome métastatique, le cancer du rein et le cancer bronchique... des maladies peu sensibles aux traitements cytotoxiques conventionnels. La conséquence de ces résultats positifs est l'apparition d'un nouveau paradigme en oncologie où le problème du « cancer » n'est plus uniquement la cellule tumorale mais la tolérance de cette cellule anormale par le système immunitaire. Il existe actuellement deux principales familles de nouveaux médicaments ciblant le système immunitaire : les agonistes des récepteurs de motif de reconnaissance et les anticorps monoclonaux immunostimulants.

18 Tumor-Targeted Antibodies

Fig. 18.2 Nomenclature and significance of monoclonal antibody names. As opposed to murine or chimeric monoclonal antibodies, humanized and fully human antibodies are poorly immunogenic and are therefore better tolerated and have better pharmacokinetic profiles





INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.
Merci d'envoyer nom, prénom, institution de rattachement à
inscription@academie-medecine.fr

