

# NOMENCLATURE INTERNATIONALE DES DIFFÉRENTS TYPES D'ANTICORPS MONOCLONAUX

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'éventail des anticorps (Ac) monoclonaux («mab» pour «monoclonal antibodies») s'est considérablement agrandi au cours des deux dernières décennies. On est progressivement passé des Ac murins («o-mab») aux Ac chimériques murins-humains («xi-mab»), puis aux Ac humanisés («zu-mab») et, enfin, aux Ac entièrement humains («u-mab»). Pour facilement distinguer l'origine des Ac monoclonaux utilisés en clinique, une nomenclature internationale a été adoptée, utilisant un suffixe spécifique en fonction de la source/origine de l'Ac, précédé d'une syllabe correspondant à la cible thérapeutique. Le développement de nouveaux Ac monoclonaux a visé à en améliorer la pharmacocinétique (plus longue demi-vie d'élimination), la pharmacodynamie (meilleure efficacité grâce à une plus forte affinité pour le récepteur humain) et la tolérance (moins de réactions antigéniques et immunogéniques). Ces progrès ont pu être réalisés grâce au perfectionnement des techniques d'ingénierie moléculaire.

**MOTS-CLÉS :** *Anticorps monoclonaux - Nomenclature - Ac murins - Ac chimériques - Ac humanisés - Ac humains*

## INTRODUCTION

La technique dite des hybridomes, développée par Kohler et Milstein en 1975 (1), a permis de créer des anticorps (Ac) monoclonaux de souris contre une très grande variété d'antigènes. Cette technique révolutionnaire a fait naître de grands espoirs quant à l'utilisation de ces Ac monoclonaux murins en immunothérapie (2). Ces espoirs furent, hélas, rapidement remplacés par un scepticisme au début des années 80, dû principalement aux importantes réactions indésirables résultant de l'administration de ce type d'Ac murins chez les patients.

Un tournant s'est produit dans les années 1980, lorsque l'apparition des techniques d'ingénierie moléculaire a permis la production d'Ac thérapeutiques chimériques, puis humanisés, et enfin totalement humains par clonage des séquences hypervariables d'Ac murins dans des vecteurs d'expression contenant des domaines constants humains (Fig. 1) (3, 4).

Tous les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe «mab» pour «monoclonal antibody». Au vu de l'évolution spectaculaire des deux dernières décennies, il s'est avéré indispensable de créer

## INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF VARIOUS TYPES OF MONOCLONAL ANTIBODIES

**SUMMARY :** Significant advances in the development of monoclonal antibodies («mabs») have been acknowledged during the last two decades. Successive developments led to the marketing of murine antibodies («o-mab» first, followed by chimeric antibodies («xi-mab»), humanised antibodies («zu-mab») and, finally, human monoclonal antibodies («u-mab»). In order to facilitate the distinction between the various monoclonal antibodies used in clinical practice, an international nomenclature has been proposed with the use of a specific suffix corresponding to the origine/source of «mabs» preceded by an infix referring to the medicine's target. The efforts in developing new types of monoclonal antibodies aimed at improving their pharmacokinetics (longer half-life), pharmacodynamics (better efficacy because of stronger affinity to human receptor), and safety profile (less antigenic and immunogenic reactions). These progresses could be obtained thanks to the remarkable development of molecular biotechnology.

**KEYWORDS :** *Monoclonal antibodies - Classification - Murine antibodies - Chimeric antibodies - Humanised antibodies - Human antibodies*

une nomenclature avec l'adoption, dans les DCI, de suffixes spécifiques permettant de reconnaître immédiatement l'origine/source de l'Ac monoclonal : «o-mab» pour les Ac murins, «xi-mab» pour les Ac chimériques, «zu-mab» pour les Ac humanisés et «u-mab» pour les Ac totalement humains (Tableau I) (5). Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces Ac monoclonaux ont connu un essor spectaculaire, à visée thérapeutique ou diagnostique (6, 7). Dès lors, la nomenclature s'est encore diversifiée puisqu'elle tient compte, non seulement de l'origine de l'Ac monoclonal, mais aussi de la cible thérapeutique potentielle de l'Ac. Outre le suffixe indiquant la source de l'Ac monoclonal, la syllabe précédant ce dernier oriente également vers l'organe-cible. Cette nomenclature a été adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (Tableau II).

Le but de cet article est de rappeler brièvement les caractéristiques principales de ces différents types d'Ac et de familiariser le lecteur vis-à-vis de cette nomenclature internationale.

## ANTICORPS MURINS («O-MAB»)

La production d'anticorps monoclonaux d'origine murine a été rendue possible par les travaux de Kohler et Milstein en 1975 (1), qui ont réussi à fusionner des lymphocytes B normaux pro-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

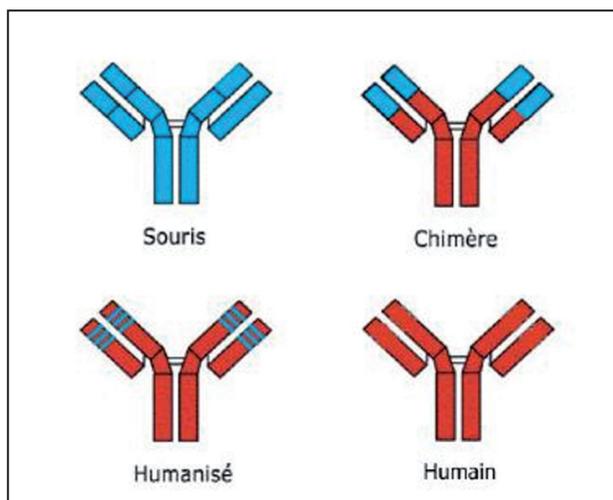


Figure 1. Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux.

venant d'une souris préalablement immunisée avec des cellules de myélome ayant la propriété de proliférer en culture de façon indéfinie. Cette technique fournit une source illimitée d'Ac monoclonaux murins aux propriétés antigéniques et physico-chimiques stables qui sont ainsi produits à grande échelle (8).

Les premières applications thérapeutiques sont apparues en 1981 avec le muromomab (Orthoclone®), un Ac monoclonal de souris contre le CD, utilisé dans le traitement des épisodes de rejet aigu en transplantation d'organes. Les Ac de souris sont reconnus par la voyelle «o» (venant de «mouse») précédant le suffixe «mab». Parallèlement, les Ac monoclonaux prirent une place très importante comme réactifs de laboratoire (9).

Cependant, l'amélioration des Ac est rapidement devenue une nécessité pour leur utilisation *in vivo* chez l'homme. En effet, outre une affinité imparfaite pour les antigènes humains (faible fixation de ces Ac sur les récepteurs Fc humains), ce qui conduit à des propriétés effectrices non optimales, les Ac murins induisent l'apparition d'Ac appelés HAMA («Human Anti Mouse Antibodies»). Cette xéno-immunisation diminue non seulement l'efficacité de ce type d'Ac (action neutralisante), mais peut aussi induire des effets indésirables dus à la formation de complexes immuns. Ainsi, des réactions allergiques et même, rarement, des chocs anaphylactiques ont été rapportés (10).

**ANTICORPS CHIMÉRIQUES («XI-MAB»)**

L'élucidation de la structure en domaines des anticorps et l'évolution des technologies de biologie moléculaire ont permis de créer, à partir de 1984, des anticorps chimériques humain-

TABLEAU I. NOMENCLATURE INTERNATIONALE SIMPLIFIÉE DES DIFFÉRENTES CATÉGORIES D'ANTICORPS MONOCLONAUX

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	«momab»	0	+++	Muromomab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
Chimériques	«ximab»	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
Humanisés	«zumab»	> 90	± 0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
Humains	«mumab»	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

TABLEAU II. NOMENCLATURE INTERNATIONALE DÉTAILLÉE DES DIFFÉRENTS TYPES D'ANTICORPS MONOCLONAUX, TENANT ÉGALEMENT COMPTE DE LA CIBLE POTENTIELLE

Préfixe	Cible	Source	Suffixe
Variable	-o(s)- Os	-u- Homme	-mab
	-vi(r)- Virus		
	-ba(c)- Bactérie		
	-li(m)- Immunitaire	-o- Souris	
	-le(s)- Infection		
	-ci(r)- Cardio-vasculaire	-a- Rat	
	-mu(l)- Musculo-squelettique		
	-ki(n)- Interleukine	-e- Hamster	
	-co(l)- Tumeur colique		
	-me(l)- Mélanome	-i- Primate	
	-ma(r)- Tumeur mammaire		
	-go(t)- Tumeur testiculaire	-xi- Chimérique	
	-go(v)- Tumeur ovarienne		
	-pr(o)- Tumeur prostatique	-zu- Humanisé	
	-tu(m)- Tumeurs diverses		
-neu(r)- Système nerveux	-axo- Hybride rat/murin		
-tox(a)- Toxine comme cible			

souris (3). Leur production consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une immunoglobuline (Ig) humaine. Ces chimères peuvent interagir avec les cellules humaines et conservent une spécificité et une affinité équivalentes à celle de l'anticorps murin parental. Une conséquence de la substitution d'un fragment Fc murin par un fragment humain est une cytotoxicité accrue due à une interaction de meilleure

affinité avec les récepteurs FcγR présents sur les cellules effectrices des patients. La chimérisation permet de varier les isotypes des anticorps et, donc, de manipuler les fonctions potentielles de l'anticorps (par exemple, la fixation du complément). Un autre avantage est l'augmentation de la demi-vie de l'Ac, qui passe de moins de 24 heures avec les Ac murins à plusieurs jours, s'approchant des 21 jours des IgG humaines endogènes (11). Enfin, par rapport aux Ac murins, le recours à des Ac hybrides souris-homme permet de réduire la réponse HAMA, et, donc, d'améliorer le profil de tolérance en limitant le risque de xéno-immunisation (12). Ceci facilite l'utilisation de ces agents thérapeutiques. Cependant, les Ac monoclonaux chimériques comportent une partie non négligeable de protéines murines (33 % environ), suffisante pour encore pouvoir induire une réponse immune humaine anti-souris (Tableau I). Dans la nomenclature internationale, on peut aisément reconnaître ces Ac chimériques par la syllabe «xi» précédant le suffixe «mab» (Tableau II). Un exemple, bien connu, est fourni par l'inflximab (Remicade®) dont le nom peut être scindé comme suit : inf- + -li- + -xi- + -mab : il s'agit donc d'un Ac monoclonal chimérique modulant l'immunité (utilisé en clinique notamment dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn).

#### ANTICORPS HUMANISÉS («ZU-MAB»)

Afin d'augmenter la part humaine des Ac, un progrès supplémentaire a pu être obtenu. Il consiste à substituer les CDRs («Complementarity-Determining Regions», région hypervariable) d'une IgG humaine par ceux de l'Ac monoclonal de souris, conférant ainsi à l'IgG humaine la spécificité de l'Ac murin parental. Ces Ac, qualifiés d'humanisés, ont été produits dans les années 1988-1991 (13). Ils contiennent seulement la petite partie variable murine composée des régions hypervariables ou CDR qui sont en contact étroit avec l'antigène. Ces CDR sont greffés dans la région variable d'une Ig humaine. Ils induisent beaucoup moins de réponses immunes anti-souris (HAMA) que les Ac chimériques dont ils sont dérivés (7% par rapport à 20 à 40%). Mais, l'affinité de l'Ac humanisé n'est pas toujours aussi élevée que l'Ac d'origine, ce qui, dans certains cas, peut entraîner une baisse d'efficacité. Dans la nomenclature internationale, on peut aisément identifier ces Ac humanisés par la syllabe «zu» précédant le suffixe «mab» (Tableau II). Un exemple de cette catégorie est donné par le trastuzumab (Herceptin®) dont le nom peut être scindé comme suit : tras- +

-tu(m)- + -zu- + -mab : il s'agit donc d'un Ac monoclonal humanisé dirigé contre une tumeur (en l'occurrence le cancer du sein).

#### ANTICORPS HUMAINS («U-MAB»)

Des Ac entièrement humains et biocompatibles ont été recherchés pour l'immunothérapie passive et sont devenus accessibles à partir de 1994. La technique des hybridomes a progressivement été remplacée par d'autres méthodes dont la technologie de l'ADN recombinant, la technique du «phage display» et le recours à des souris transgéniques (3, 7).

Le «phage display» est une technique de sélection *in vitro* permettant d'obtenir des Ac totalement humains à partir de banques combinatoires construites avec des domaines à la fois variables et constants humains. Les domaines spécifiques contre l'antigène d'intérêt sont fusionnés aux régions constantes d'IgG humaines pour générer des Ac humains complets.

Une autre possibilité est de recourir à l'utilisation de souris transgéniques. Celles-ci comportent dans leur génome une grande partie des gènes d'Ac humains, permettant d'obtenir directement des Ac humains après immunisation avec l'antigène de choix et l'utilisation de la technique traditionnelle des hybridomes. L'obtention d'Ac monoclonaux humains directement à partir des souris transgéniques va encore considérablement augmenter le nombre d'Ac en développement. Il est vraisemblable que les Ac monoclonaux qui arriveront jusqu'à l'étape finale de la commercialisation et de l'utilisation en thérapeutique dans les prochaines années appartiendront de plus en plus à cette catégorie d'Ac humains. On peut les reconnaître par la voyelle «u» précédant le suffixe «mab». Un exemple de cette famille est l'adalimumab (Humira®) dont le nom peut être scindé comme suit : ada- + -li(m)- + -u- + -mab : il s'agit donc d'un Ac monoclonal humain modulant l'immunité (indiqué notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde).

L'utilisation d'Ac humains devrait permettre d'encore améliorer le profil de tolérance par rapport aux Ac humanisés.

#### CONCLUSION

Depuis l'année 2000, le nombre d'Ac monoclonaux («mab») commercialisés a augmenté de façon exponentielle et tout porte à croire que cette évolution est loin d'être arrivée à son terme au vu des quelque 150 Ac monoclonaux actuellement en développement clinique (phases 1 à 3). Ceci contraste avec la relative stagnation des

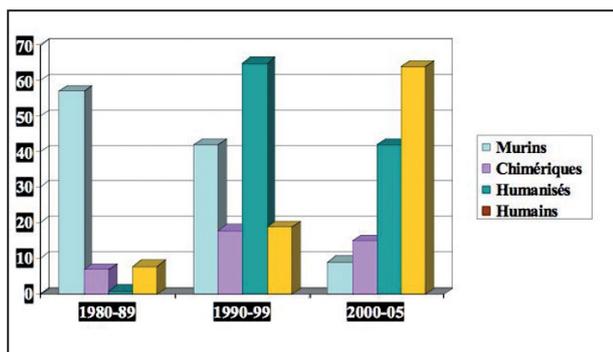


Figure 2. Répartition des Ac monoclonaux en développement clinique en fonction de la catégorie et en fonction du temps.

nouveaux médicaments non issus de la biotechnologie. Il apparaît évident que la production et le développement du type d'Ac monoclonaux a évolué au cours du temps, avec, dans les années 1980-1989, une large prédominance d'Ac murins, dans les années 1990-1999, une prépondérance d'Ac humanisés et, depuis 2000, une prédominance d'Ac humains (Fig. 2). Cette évolution s'explique par les améliorations obtenues en termes de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de ces Ac. En particulier, le remplacement des Ac murins par des Ac chimérisés, dans un premier temps, puis par des Ac humanisés et, enfin, par des Ac humains a permis de réduire de façon substantielle la réponse de xéno-immunisation de type HAMA. La nomenclature DCI, adoptée de façon internationale, utilisant des suffixes spécifiques («o-mab», «xi-mab», «zu-mab» et «u-mab») en fonction de l'origine/source de l'Ac monoclonal utilisé, permet au clinicien averti de rapidement repérer la catégorie de l'Ac considéré. Par ailleurs, la syllabe qui précède ce suffixe indique l'organe cible visé en thérapeutique. Nous développerons, dans un autre article, quelques nouvelles approches d'utilisation des Ac monoclonaux en thérapeutique, en particulier celle correspondant aux Ac «armés», servant de vecteurs pour amener à leur cible spécifique des substances pharmacologiquement actives (14).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, **256**, 495-497.
2. Moutschen M.— Bases immunologiques à la compréhension du concept d'anticorps monoclonal. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 237-243.

3. Hudson PJ, Souriau C.— Engineered antibodies. *Nat Med*, 2003, **9**, 129-134.
4. Waldmann, Thomas A.— Immunotherapy : past, present and future. *Nat Med*, 2003, **9**, 269-277.
5. Nomenclature of monoclonal antibodies.— 2 Feb. 2007 <<http://www.wikipedia.org>>
6. Brekke OH, Sandlie I.— Therapeutic antibodies for human disease at the dawn of the twenty-first century. *Nature Rev Drug Discov*, 2003, **2**, 52-62.
7. Baty D, Chames P.— Le point sur les anticorps autorisés en imagerie et en immunothérapie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2006, **21**, 255-263.
8. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, Chapelle J.P.— Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 248-252.
9. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, et al.— Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses médicales. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 257-263.
10. Dillman RO, Beaugard JC, Halpern SE, Clutter M.— Toxicities and side effects associated with intravenous infusions of murine monoclonal antibodies. *J Biol Response Mod*, 1986, **5**, 73-84.
11. Mould DR, Sweeney KR.— The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - mechanistic modeling applied to drug development ? *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, **10**, 84-96.
12. Clark M.— Antibody humanization: a case of the «Emperor's new clothes» ? *Immunol Today*, 2000, **21**, 397-402.
13. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G.— Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, 1988, **332**, 323-327.
14. Scheen AJ.— Nouvelles avancées dans l'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 253-256.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.