

IMMUNOTHERAPIE ET IMMUNOMODULATION

Application au traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires

Dr Sawsen FEKI

Dr Hatem MASMOUDI

I / INTRODUCTION ET DEFINITIONS

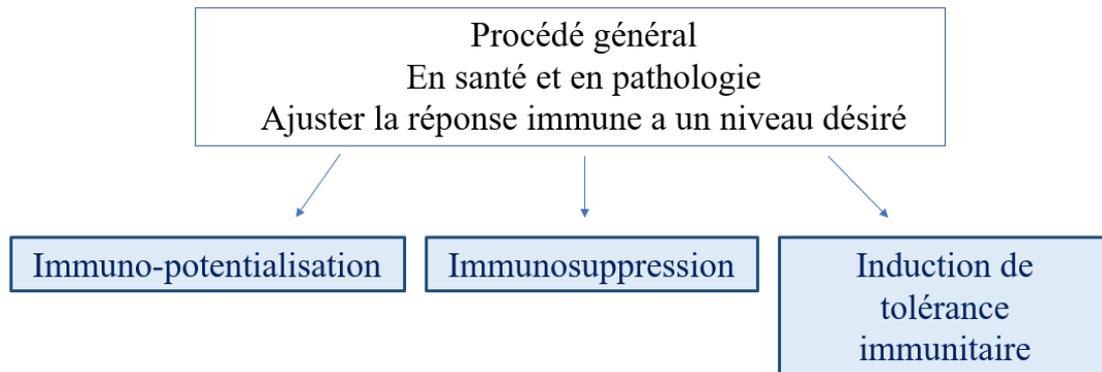
Savoir précisément dénommer le progrès médical relève de la rigueur scientifique, mais c'est aussi une exigence pour faire communiquer le monde médical et scientifique et le grand public.

De nos jours, une des contributions majeures de l'immunologie dans le domaine médical est la translation des connaissances fondamentales sur le système immunitaire en nouvelles procédures et produits qui permettent, non seulement d'améliorer la santé et le bien-être des sujets sains, mais aussi d'apporter de nouvelles thérapeutiques aux patients atteints de pathologies auxquelles aucune modalité de traitement efficace n'a été disponible auparavant. Cette avancée récente est rendue possible grâce d'une part, aux travaux collaboratifs d'éminents immunologistes et cliniciens au cours des deux dernières décennies (travaux sur le traitement des maladies infectieuses avec de l'immun sérum et des gammaglobulines), et d'autre part, grâce au développement très récent de la biotechnologie et de la biologie moléculaire. De nouvelles modalités pour favoriser/stimuler la réponse immunitaire en cas de fonctionnement suboptimal (ex : déficits immunitaires), ou au contraire pour diminuer cette réponse en cas de fonctionnement excessif ou inapproprié (ex : maladies auto-immunes et allergiques) ont ainsi été développées.

L'ensemble de ces interventions qui permettent de changer l'intensité des réactions immunitaires naturelles sont regroupées sous le nom d'**immunomodulation** et les procédures, substances et produits correspondants sont nommés immunomodulateurs.

L'immunomodulation est donc le procédé général par lequel, en santé et en pathologie, la réponse immune peut être ajustée ou changée à un niveau désiré via différentes stratégies : immuno-potentialisation (ou immuno-stimulation), immunosuppression, et induction de tolérance immunitaire (réf : Immunology IV, J. Bellanti).

Immunomodulation



L'immunothérapie correspond à l'utilisation de produits qui augmentent et/ou rétablissent la capacité du système immunitaire à prévenir et combattre la maladie. Par exemple, en cancérologie, l'immunothérapie a pour objectif d'activer le système immunitaire et l'équilibrer pour éliminer les cellules cancéreuses tout en évitant de produire des réponses inflammatoires et/ou auto-immunes incontrôlées.

Les thérapies ciblées sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies (cancéreuses, auto-immunes, inflammatoires...) et qui épargnent au maximum les cellules saines.

En essayant de repérer sélectivement une cible précise (récepteur, gène ou protéine...), les thérapies ciblées épargnent au maximum les cellules saines et tentent de corriger ou de modifier les messages ou signaux erronés dans les cellules de différentes façons possibles :

- ↳ Bloquer une molécule ou une cellule
- ↳ Bloquer le dialogue intercellulaire
- ↳ Bloquer une voie de signalisation intracellulaire

Biothérapie, Biomédicaments ou « biodrugs » : sont obtenus par biosynthèse à partir d'organismes vivants (vaccins, anticorps monoclonaux, protéines recombinantes, ADN..) et non par synthèse chimique. Les biomédicaments sont ceux dont la production est obtenue grâce à la biotechnologie, le plus souvent par génie génétique ou biologique,

à partir d'organismes vivants ou de leurs composés cellulaires (exemple : insuline humaine, hormones de croissance, anticorps monoclonaux).

Les biomédicaments sont des traitements "ciblés" mais tous les traitements "ciblés" ne sont pas des biomédicaments (les inhibiteurs de kinases ont des actions biologiques ciblées mais ne sont pas des biomédicaments, ils sont produits par la chimie de synthèse).

Les biothérapies regroupent différentes approches :

↳ La thérapie cellulaire

↳ La thérapie génique

↳ Les thérapies immunologiques (immunothérapie)

Les biothérapies occupent actuellement une place de plus en plus large dans l'arsenal des thérapeutiques disponibles. Elles ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies : cancers, pathologies rhumatismales, maladies inflammatoires...

Elles vont sans doute aider à améliorer la prise en charge des maladies systémiques que ce soit dans les formes résistantes aux traitements conventionnels ou dans les situations de cortico-dépendance.

Sur le plan structural, les principales biothérapies immunomodulatrices sont soit des **anticorps monoclonaux**, soit des **protéines de fusion**.

II/ NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LES MALADIES DE SYSTEME

1. Classification étiologique des maladies auto-immunes (MAI) :

La figure ci-dessous (fig1) classe et distingue les maladies auto-inflammatoires et auto-immunes sur la base de leur mécanisme immunopathologique et de leur caractère monogénique ou polygénique. Le spectre ainsi proposé va des maladies monogéniques auto-inflammatoires qui touchent l'immunité innée aux maladies monogéniques auto-immunes en passant par les MAI polygéniques qui affectent l'immunité adaptative. Cette classification nous aide non seulement à comprendre les bases génétiques et immunologiques de la maladie mais aussi à prédire les moyens d'immunothérapie les plus efficaces.

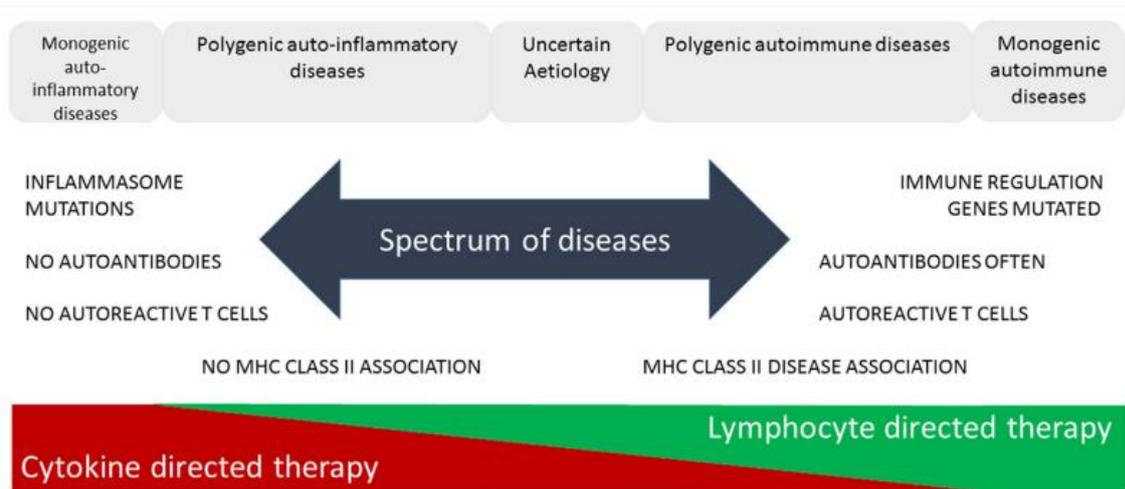


Figure1 : Classification étiologique des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires

2. Objectifs des nouvelles thérapeutiques :

Le traitement conventionnel des maladies auto-immunes et maladies de système est classiquement fondé sur l'utilisation d'immunosuppresseurs et d'anti-inflammatoires dont l'absence de sélectivité d'action explique les limites et les effets indésirables observés.

De façon générale, les biothérapies dans les maladies auto-immunes systémiques ciblent :

- Les lymphocytes B (CD20, ...)
- Les lymphocytes T (Molécules de costimulation, ...)
- Différentes cytokines ou leurs récepteurs (TNF, IL6-R...)
- Autres : Système du complément...

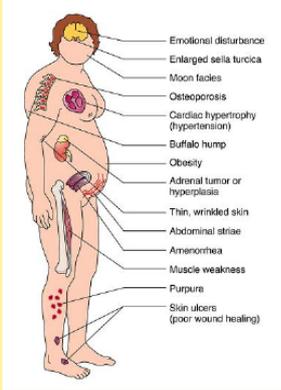
La corticothérapie

Les effets secondaires sont doses et temps dépendants

Risques maximums d'effets secondaires:
Durée > 15j
Posologie > 20 mg/j

Risque minimales: dose < 8 mg/j

Toujours rechercher la plus petite dose efficace
(0,1 mg/kg/j)



Problèmes des anciens immunosuppresseurs en dehors des risques infectieux

- **Cyclophosphamide:** toxicité hématologique
Alopécie, stérilité, risque de cancers de vessie, induction d'hémopathie (leucémie aigue...), cardiomyopathie, fibrose pulmonaire....
- **Azathioprine:** toxicité hématologique, hépatite
- **Methotrexate:** toxicité hématologique, hépatique, risque de fibrose pulmonaire
- **Ciclosporine:** risque d'insuffisance rénale, HTA

L'objectif de l'utilisation des nouvelles thérapeutiques est par conséquent :

- L'épargne cortisonique
- Avoir moins d'effets indésirables que les immunosuppresseurs

3. Anticorps (Ac) à utilisation thérapeutique :

Les Ig commercialisées peuvent être :

- **d'origine plasmatique humaine:** risques **infectieux!**
- **d'origine plasmatique animale:** (équine par ex) stimulation de leur production par administration d'un antigène.

Ces Ig sont plus **immunogènes** que les Ig d'origine humaine.

- **d'origine cellulaire monoclonale:** obtenues par manipulations complexes: des **cultures cellulaires** et souvent des transferts de gènes (**génie génétique**).

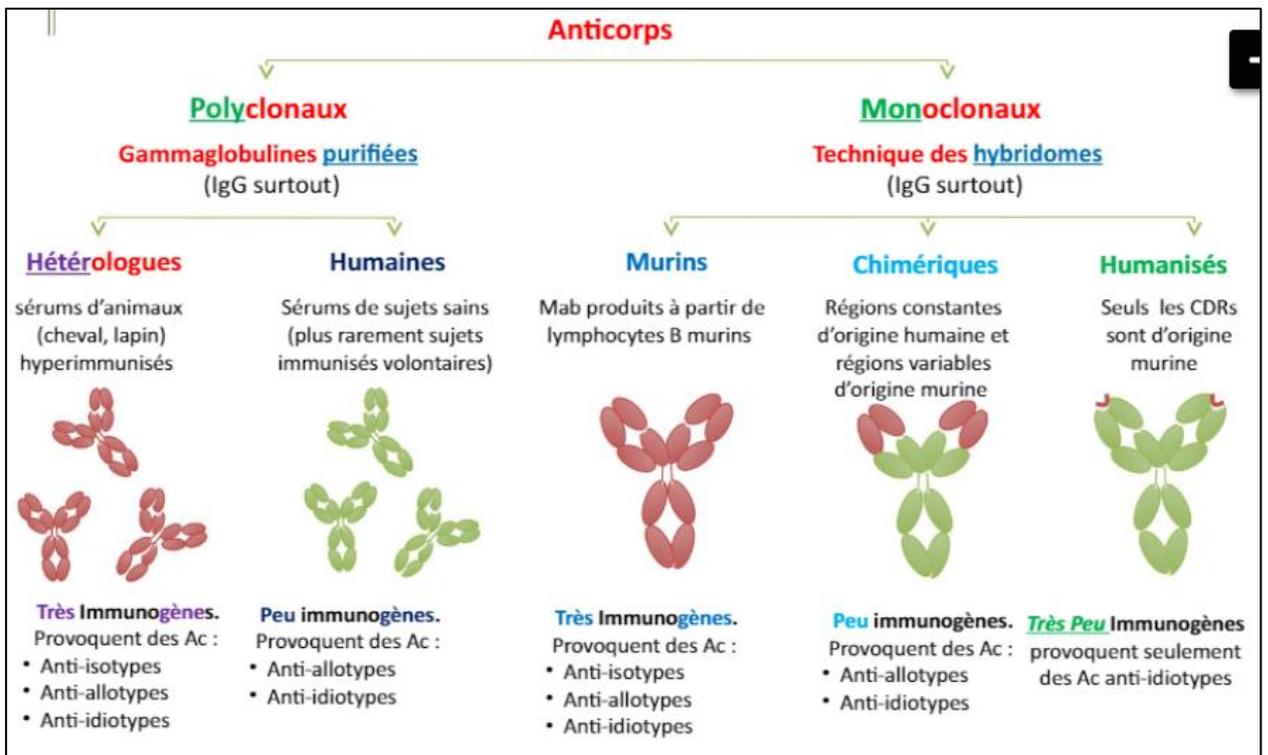


Figure 2: Différents types d'anticorps à utilisation thérapeutique

a. Les Immunoglobulines (Ig) polyvalentes

Elles sont administrées par voie intraveineuse (IV) d'où leur appellation courante d'Ig IV. Il s'agit d'un traitement immunomodulateur.

Tableau 1 : Différences entre sérum polyclonal et anticorps monoclonaux

	Ac polyclonaux	Ac monoclonaux
Temps et coût de fabrication	Rapide et moins cher	Lent et plus cher
Compétences techniques requises	Moindre	Supérieure
Standardisation	Variable	Standard
Reproductibilité	Variable	Constante
Spécificité	A plusieurs épitopes	A un seul épitope
Affinité	Variable	Constante
Concentration et degré de pureté	Faible	Elevé
Stabilité vs pH	Plus stable	Moins stable
Nombre d'animaux utilisés	Supérieur	Inférieur
Disponibilité	Limitée	Illimitée

Les Ig polyvalentes les plus utilisées actuellement sont d'origine humaine, et sont composées à 97% d'IgG correspondant à la présence d'une grande diversité d'anticorps contre divers agents infectieux notamment. Elles sont préparées à partir de pools de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs.

Indications : Elles sont utilisées de façon générale pour corriger une déficience ou pour modifier l'état immunitaire au cours de maladies à composante immunitaire.

Elles ont très peu d'effets secondaires, ces derniers sont dans la majorité des cas réversibles.

Indications reconnues : Dermatomyosites, Polyradiculonévrites chroniques. Indications à venir : Vascularites à ANCA, Maladie de Still, Syndrome des anti-phospholipides ou SAPL...

Les Ig polyvalentes contiennent diverses molécules si bien que leur mécanisme d'action est complexe : en intervenant à plusieurs niveaux, elles modifient l'équilibre

immunitaire du malade et peuvent ainsi avoir un effet bénéfique (interaction idiotypiques).

b. Les anticorps monoclonaux

Les Ac monoclonaux (ou mab pour "monoclonal antibodies") sont des Ac issus d'un même clone de lymphocytes B (LB) spécifique d'un épitope (déterminant antigénique) donné. Ils sont caractérisés par une extrême spécificité antigénique, leur paratope (site Ac) est unique et ne reconnaît qu'un seul épitope d'un antigène bien déterminé.

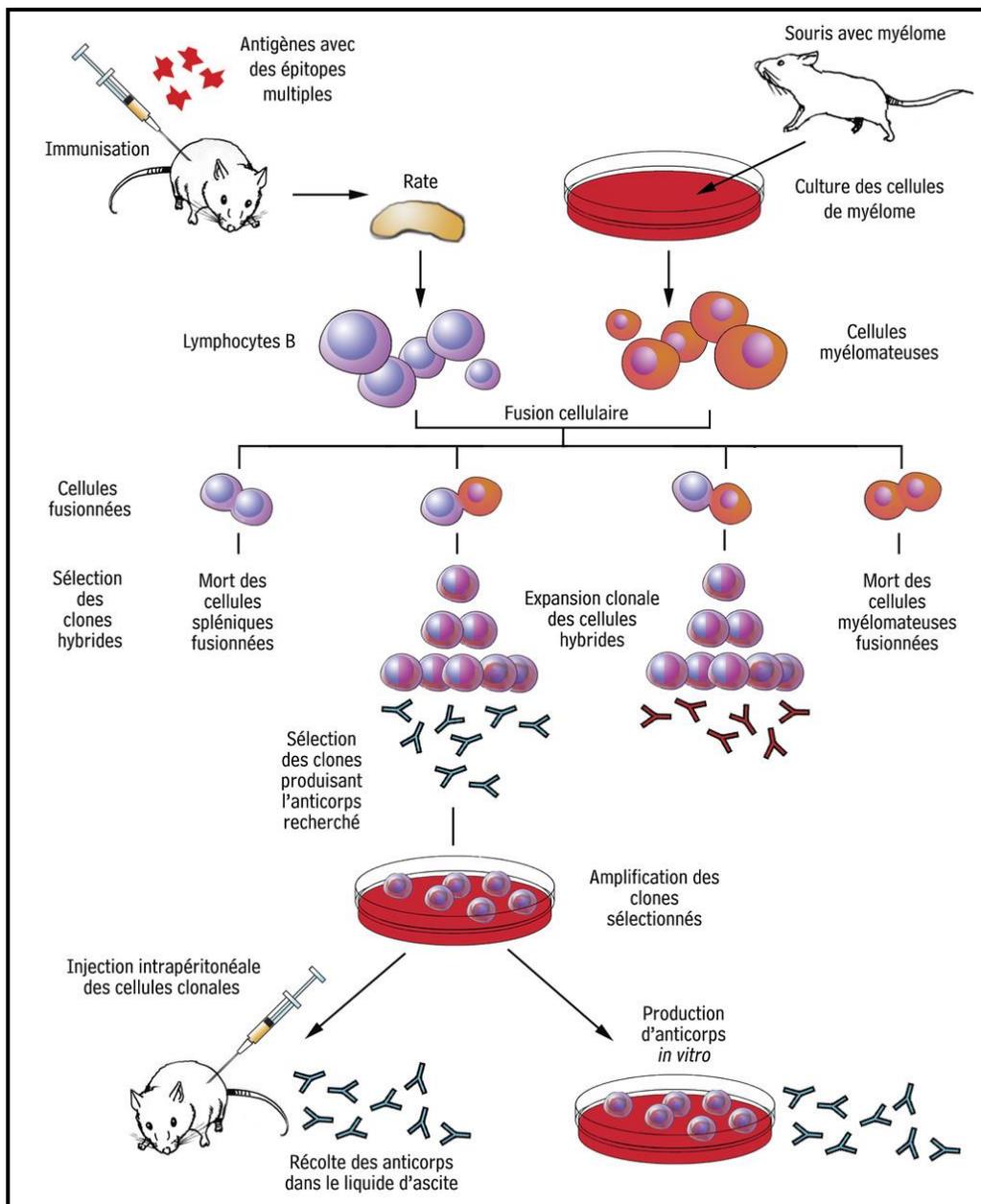
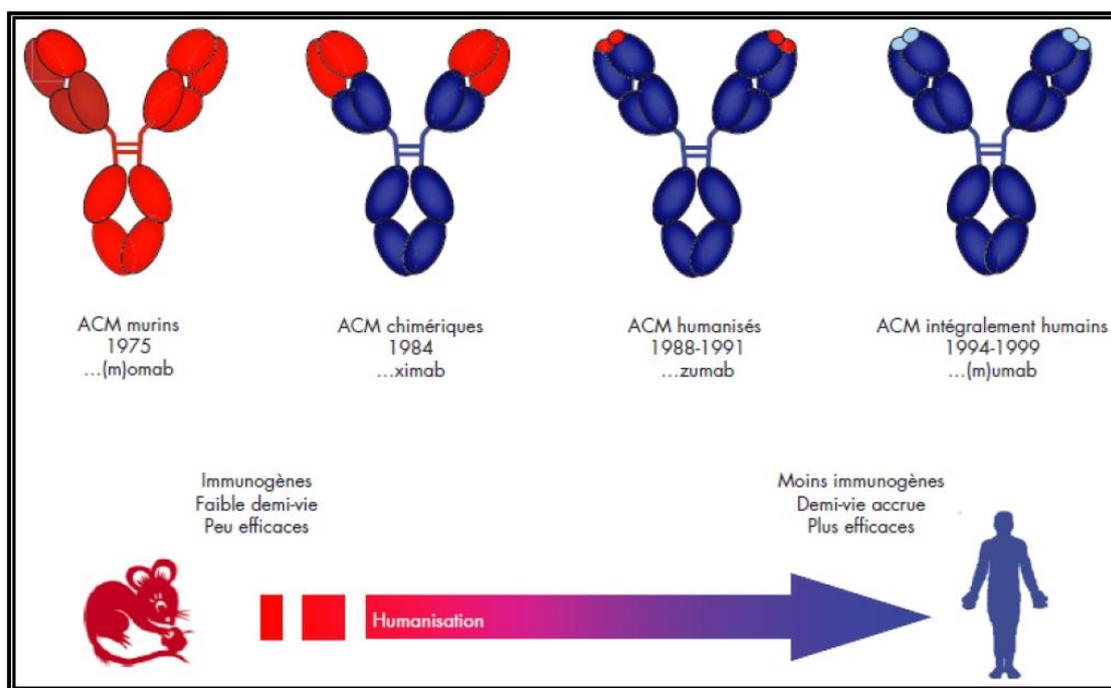


Figure 3: Technique des hybridomes pour la production d'anticorps Monoclonaux

Les Ac monoclonaux sont obtenus par la technologie des hybridomes : hybridation d'une cellule myéломateuse immortalisée (traitée pour ne plus produire d'Ig) et d'un lymphocyte B produisant l'anticorps spécifique. En effet, les premiers Ac monoclonaux développés étaient entièrement murins (momab, mo pour "mouse"). Ils ont été produits par la technique des hybridomes, en immortalisant un lymphocyte B par fusion avec une cellule de myélorne murin.

Cette capacité de pouvoir produire des Ac monoclonaux a été rendue possible par la mise au point de la technique des hybridomes par Köhler et Milstein en 1975, qui ont obtenu plus tard le prix Nobel de Médecine en 1984 (figure 3).

Cette découverte a constitué un tournant évolutif dans le domaine de la production *in vitro* de molécules thérapeutiques. Cependant, l'administration d'Ac monoclonaux murins chez l'homme était souvent pourvoyeuse de réactions immunitaires diverses contre les protéines étrangères avec possibilité de synthèse d'Ac humains anti-souris (Human anti-Mouse Antibodies HAMAs).



Un anticorps chimérique (ximab) (humain à 80%) : correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'un anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.

Un anticorps humanisé (zumab) (humain à 95%) : correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determining region (CDR) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline humaine.

Un anticorps humain (umab) (humain à 100%) correspond à un anticorps totalement comparable à celui d'un être humain mais il est produit par un système biologique humain ou « non humain » .

Figure 4 : Humanisation des anticorps monoclonaux murins

Le développement des techniques de biologie moléculaire et les récentes avancées en biotechnologie ont permis de surmonter ces difficultés avec la production d'Ac monoclonaux chimériques et humanisés (figure 4).

- La nomenclature des anticorps monoclonaux repose sur:

- ↳ un préfixe
- ↳ un radical A
- ↳ un radical B
- ↳ un suffixe (mab : monoclonal antibodies)

Le radical A : définit la cible de l'anticorps monoclonal

Le radical B : définit l'origine de l'anticorps monoclonal

- ↳ Momab: murins
- ↳ Ximab : chimériques
- ↳ Zumab : humanisés
- ↳ Umab: totalement humains

Radical A	Cible	Exemples de spécialités commercialisées en France
-anib-	Angiogénèse	ranibizumab : Lucentis®
-b(a)-	Bactéries	
-c(i)-	Système cardio-vasculaire	abiximab : Reopro®
-f(u)-	Champignons	
-k(i)-	Interleukines	canakinumab : Ilaris®
-le-	Lésions inflammatoires	
-l(i)-	Système immunitaire	infiximab : Remicade® ; certolizumab : Cimzia®
-n(e)-	Neurone	
-s(o)-	Os	denosumab : Prolia®
-tox(a)-	Toxines	
-t(u)-	Tumeurs	rituximab : Mabthera® ; cetuximab : Erbitux®
-v(i)-	Virus	palivizumab : Synagis®

Exemple : l'infiximab (anti-TNF) se décompose en :

- inf : préfixe
- li : radical A (médicament agissant sur le système immunitaire)
- xi : radical B (médicament chimérique)
- mab : suffixe (médicament appartenant à la classe des anticorps monoclonaux).

Nom	Type	Ex. d'anticorps
xxmOmab	Mouse (Souris)	muromonab britumomab
xxXIImab	Chimeric (Chimérique)	rituximab cetuximab
XXZUmab	Humanized (Humanisé)	trastuzumab alemtuzumab
XxmUmab	Fully Human (Humain)	panitumumab adalimumab

Actuellement, les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique sont le plus souvent des **IgG** et habituellement de sous classe **IgG1**, plus rarement des IgG2 (denosumab) ou IgG4 (natalizumab).

On distingue **4 mécanismes élémentaires d'action** des Ac thérapeutiques :

-Le blocage d'un médiateur soluble (cytokines, chémokines, facteurs de croissance, complément)

-Le blocage ou la modulation d'un récepteur (si l'antigène est un récepteur)

-La déplétion cellulaire par différents mécanismes de cytotoxicité (ADCC, CDC) essentiellement par leur fragment Fc ou par l'induction d'une apoptose.

-La modulation de la signalisation cellulaire en se fixant sur une cible antigénique membranaire.

Exemples d'Ac thérapeutiques :

a- les anti-TNF : 2 molécules disponibles : Infliximab, Adalimumab

Indications : PR, SPA, Psoriasis, Maladie de Crohn, RCH.....

b- anti-CD20 : Rituximab, Indications : PR+++ , SGS +/-

c- Autres :

- anti-IL6-R : Tocilizumab → PR+++

- anti-CD3 murin (anti-LT) : OKT3 (Muromomab) → greffe

- anti-CD25 (anti-chaîne α du récepteur de l'IL-2) Basiliximab → greffe

3. Autres protéines à utilisation thérapeutique : Protéines de fusion

Les protéines de fusion sont des constructions hybrides dans lesquelles la partie Fc des IgG est fusionnée génétiquement à des parties extracellulaires de récepteur et dont le but est de « piéger » un ligand tel que le TNF (etanercept), ou l'IL-1 (rinolcept-IL-1-R-Fc). Ces constructions hybrides présentent différents avantages :

◆ Ils peuvent mimer des récepteurs dimériques

◆ L'immunogénicité des biomédicaments étant portée essentiellement par la partie variable Fab des anticorps monoclonaux, ces immuno-adhésines pourraient être moins immunogènes que les anticorps monoclonaux.

Concernant la nomenclature, le suffixe "**-cept**" est utilisé pour les protéines de fusion. Le radical permet de désigner la cible de ces molécules.

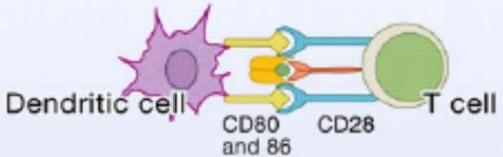
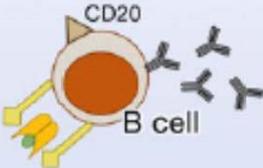
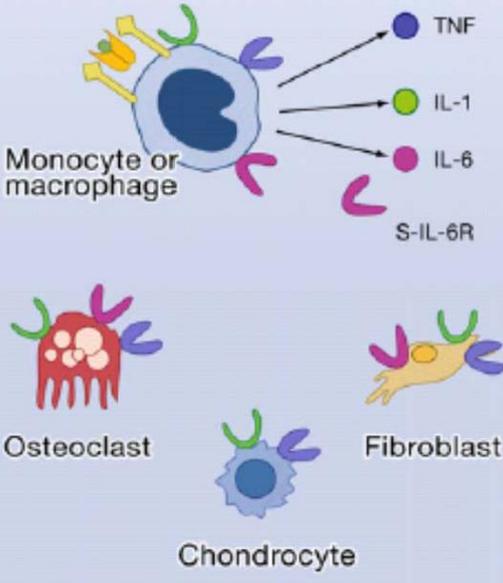
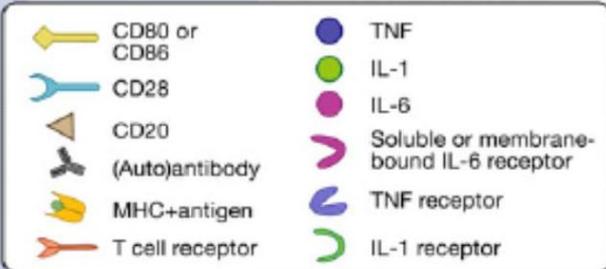
Exemple : Abatacept (Orencia®) : protéine de fusion CTLA-4 et Fc-IgG :

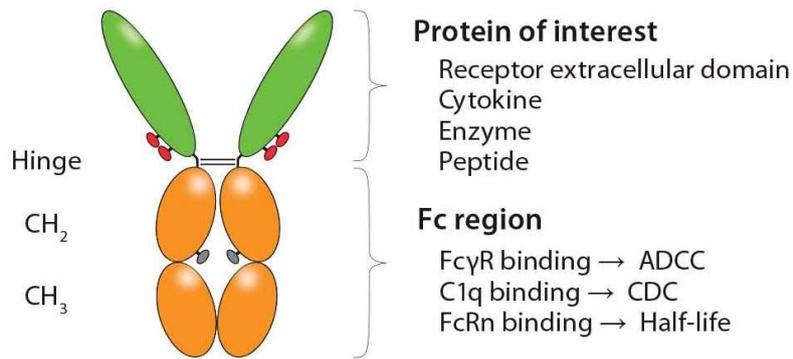
bloque la voie de co-stimulation entre les LT et les CPA (PR++ , Lupus ?)

Perspectives d'avenir

- nanomédicaments
- missiles « intelligents »

Tableau 2 : Exemples de cibles des biothérapies immunomodulatrices
(anti-récepteurs des LT, anti-récepteurs des LB et anti-cytokines)

Cell type or Cell interaction	Therapeutic	Proposed mechanism
 <p>Dendritic cell</p> <p>CD80 and 86</p> <p>CD28</p> <p>T cell</p>	CTLA-4Ig (Abatacept)	Binds CD80 and 86 and inhibits CD80 and 86 - CD28 interaction
 <p>CD20</p> <p>B cell</p>	Anti-CD20 (Rituximab)	Depletes B cells
 <p>Monocyte or macrophage</p> <p>TNF</p> <p>IL-1</p> <p>IL-6</p> <p>S-IL-6R</p> <p>Osteoclast</p> <p>Fibroblast</p> <p>Chondrocyte</p>	<p>TNF inhibitors (Adalimumab, Etanercept, Infliximab)</p> <p>IL-1Ra (Anakinra)</p> <p>Anti-IL6R (Tocilizumab)</p>	<p>Binds TNF and blocks binding to TNFR</p> <p>Engages IL-1R and blocks IL-1 binding to IL-1R</p> <p>Binds IL-6R and s-IL-6R and prevents IL-6 binding to IL-6R</p>
 <p> ◀ CD80 or CD86 ◀ CD28 ◀ CD20 ◀ (Auto)antibody ◀ MHC+antigen ◀ T cell receptor ● TNF ● IL-1 ● IL-6 ◀ Soluble or membrane-bound IL-6 receptor ◀ TNF receptor ◀ IL-1 receptor </p>		



Conclusion :

Les nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices sont en cours de développement et validation. Leur application médicale touche le domaine de l'auto-immunité, l'oncologie et l'allergologie. Leur fabrication demeure un processus assez coûteux, ce qui constitue un facteur limitant leur accessibilité. D'autre part, ces thérapeutiques ne sont pas dépourvues de risques (infection, malignité...) et une surveillance particulière s'impose lors de leur utilisation.