

# L'immunothérapie

## 1 Introduction

Globalement, l'immunothérapie consiste à utiliser les composants du système immunitaire, en les modifiant de façon plus ou moins importante, pour traiter des maladies aussi diverses telle que les maladies infectieuses, certains cancers ou les nombreuses maladies du système immunitaire.

Initialement, l'immunothérapie consiste à utiliser un des composants du système immunitaire, les **anticorps**, qui reconnaissent spécifiquement des substances étrangères pour les éliminer. Ces anticorps préparés chez l'animal, sont injectés sous forme de sérums (sérothérapie). Ces derniers contiennent un mélange d'anticorps spécifiques de l'agent pathogène à éliminer (bactéries, virus...), chaque anticorps agissant sur un site précis de l'agent pathogène qui constitue sa cible. Aujourd'hui, la sérothérapie est toujours utilisée, par exemple pour prévenir la survenue du tétanos chez un accidenté dont le statut vaccinal est indéterminé ou pour traiter des morsures de serpents venimeux.

Depuis 1986, la possibilité de fabriquer en grande quantité un anticorps reconnaissant une cible unique et agissant avec très grande précision sur cette cible a révolutionné le traitement de maladies du système immunitaire telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. Ces anticorps, dénommés **anticorps monoclonaux**, sont fabriqués par des cellules particulières d'origine murine, les **hybridomes**, qui ont la capacité de se multiplier indéfiniment et de produire toujours le même anticorps. Une autre avancée majeure en immunothérapie aura été le développement de l'ingénierie génétique des anticorps. Ceci a permis de transformer progressivement les anticorps monoclonaux initialement d'origine murine en anticorps humains, éliminant ainsi certains effets secondaires néfastes.

En effet, les anticorps murins, comme tous ceux préparés chez l'animal, peuvent provoquer une réaction du système immunitaire humain identifiant l'anticorps murin comme un agent étranger.

Le système immunitaire humain produit alors des anticorps dirigés contre les anticorps murins, entraînant leur élimination et provoquant des effets adverses. Aujourd'hui, la possibilité de création et d'utilisation d'anticorps monoclonaux, dont la structure est de plus

en plus proche de celle des anticorps humains, est une autre contribution significative au traitement des maladies du système immunitaire. La capacité de reconnaissance des anticorps pour éliminer une molécule ou une cellule anormale est également mise à profit pour traiter des cancers tels que certains lymphomes ou certaines leucémies, des cancers du sein ou des cancers du colon métastatique.

## **2 Etat des lieux de la recherche**

Ce qui est tout à fait remarquable au cours des dernières années est qu'une meilleure compréhension des mécanismes subtils employés par le système immunitaire pour nous défendre ou pour provoquer des maladies du système immunitaire a conduit au design rationnel de nouveaux médicaments extrêmement efficaces pour le traitement de maladies fréquentes du système immunitaire. Il est intéressant de noter que la plupart de ces avancées sont directement issues de la recherche académique avant d'être développées par des sociétés de biotechnologies.

Par exemple, une meilleure compréhension des mécanismes de migration des cellules du système immunitaire a permis de développer des médicaments qui bloquent cette migration (Natalizumab ou Tysabri®), empêchant ainsi les lymphocytes de migrer dans le cerveau et de provoquer de nouvelles lésions dans la sclérose en plaques. Autre exemple, une meilleure compréhension du dialogue entre les diverses cellules du SI a permis de mettre au point des médicaments qui stoppent ce dialogue et limitent l'action des cellules du système immunitaire responsables de maladie auto-immunes. C'est le cas d'un anticorps comme l'Efalizumab (Raptiva®) qui sert à traiter le psoriasis en empêchant les globules blancs d'adhérer aux cellules de la peau, limitant ainsi l'évolution du psoriasis.

L'identification des molécules fortement impliquées dans le développement de maladies auto-immunes a également contribué au traitement de celles-ci. Ainsi, l'Etanercept (Enbrel®) qui capture une molécule active, le TNF- $\alpha$ , avant qu'elle n'atteigne sa cible pour provoquer des lésions des articulations, est utilisée dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Cette molécule est aussi utilisée avec succès actuellement dans la maladie de Crohn.

### **3 Quelques exemples de travaux très innovants**

**\*Dans le domaine du cancer**, l'équipe de Hervé Fridman avec Frank Pagès et Jérôme Galon a démontré pour la première fois, chez des patients atteints de cancer colo-rectal, que la qualité de la réaction immunitaire au site de la tumeur constitue l'un des éléments les plus déterminants pour la survie et ceci à tous les stades du cancer. Leurs travaux devraient conduire à la conception de nouvelles immunothérapies des cancers colorectaux et à la sélection des malades susceptibles de bénéficier de ces thérapies.

**\*Dans le domaine du diabète juvénile**, le laboratoire de Lucienne Chatenoud a obtenu des résultats très encourageants en utilisant des anticorps monoclonaux anti-CD3 chez des patients diabétiques. Ces anticorps inhibent les globules blancs responsables de la destruction des cellules beta du pancréas. Après 5 jours de traitement par cet anticorps, une amélioration très significative a été observée chez la plupart des malades avec un arrêt de la progression de la maladie et stabilisation, voire une amélioration, de la production d'insuline par leur pancréas.

L'utilisation de ces anticorps pour d'autres pathologies est envisagée, notamment pour le traitement de l'asthme. Des résultats prometteurs chez l'animal montrent une diminution de la réaction bronchique face à un allergène.

**\*Dans le domaine cardiovasculaire**, l'équipe de Jean Baptiste Michel à Bichat a fait des découvertes importantes sur le rôle négatif de l'IL-8 dans le développement des anévrysmes de l'aorte abdominale. La production d'anticorps monoclonaux contre l'IL-8 est donc envisagée comme traitement.

**\*Sans oublier les premiers succès de la thérapie génique** visant à corriger un défaut héréditaire des cellules du système immunitaire, essentielles pour la défense contre les infections.

#### **\*Les problèmes non résolus**

Le principal problème de l'immunothérapie reste globalement la difficulté à modifier de façon suffisamment précise le fonctionnement du système immunitaire. Modifier le fonctionnement d'un de ses composants induit toujours des risques de dysfonctionnement d'autres composants, engendrant ainsi des effets adverses parfois extrêmement sévères. On se souvient de l'exemple de ce nouvel anticorps, le TGN 1412, sensé être un super stimulant du

système immunitaire et testé en mars 2006 chez des sujets volontaires dans le cadre d'un essai clinique. Malheureusement, cet anticorps a provoqué une stimulation excessive des cellules du système immunitaire, une véritable « tempête de cytokines », qui a failli provoquer la mort des volontaires sains.

L'exemple du Tysabri® illustre également des avantages mais aussi des risques de l'immunothérapie. Peu de temps après sa mise sur le marché aux États-Unis pour le traitement de la sclérose en plaques, trois décès ont été observés chez des malades après réactivation d'un virus au niveau cérébral. Malgré ces conséquences dramatiques, ce médicament, compte tenu de son efficacité, a été mis à nouveau à la disposition des médecins avec, bien entendu, des conditions d'utilisation particulièrement drastiques.

Les essais de vaccination contre la maladie d'Alzheimer ont été un immense espoir et ont montré leur efficacité mais ont dû être interrompus en raison de la survenue de cas d'encéphalite chez quelques patients.

Autre exemple, les médicaments dirigés contre le TNF- $\alpha$  pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn peuvent conduire à la résurgence de tuberculose.

En d'autres mots, toute modification du fonctionnement du système immunitaire et notamment les modifications amenées par l'immunothérapie peuvent conduire à des résultats bénéfiques indéniables mais aussi à des effets adverses parfois redoutables. N'en est-il pas ainsi de tout médicament réellement efficace ? C'est pourtant dans l'optimisation des effets thérapeutiques et dans la diminution des effets adverses que résident les futurs challenges des immunothérapies de demain.

### **3 Les axes à développer de toute urgence**

Face aux potentialités énormes de développement de ces nouveaux traitements, il apparaît crucial de développer une recherche fondamentale qui aborde les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu pour une utilisation optimale de l'immunothérapie.

L'avancée des connaissances devrait en effet permettre :

- de contrôler les effets secondaires comme le risque infectieux ou de lymphome chez les patients traités par immunothérapie ;
- d'accroître la tolérance des greffes ;

- d'optimiser la stabilité, l'efficacité des anticorps monoclonaux, mieux comprendre les bases de leur action pour mieux sélectionner les malades qui seront sensibles aux traitements ;
- de sélectionner comme antigènes des fragments d'ADN, de composés glucosidiques... ;
- de tester de nouvelles voies d'administration des vaccins pour une présentation plus efficace de l'antigène.

#### **4 Trois chercheurs vous parlent de l'immunothérapie**

**1- Sébastien AMIGORENA**, Directeur de l'unité de recherche « Immunité et Cancer » à l'Institut Curie (INSERM U653) à Paris, ses travaux sur les cellules dendritiques ont abouti à la réalisation d'essais cliniques de vaccination thérapeutique chez des patients atteints de cancers de la peau et du poumon.

##### **A- Quels sont les apports de l'immunothérapie dans son spécialité ?**

En cancérologie, l'immunothérapie représente une révolution thérapeutique depuis 10ans. En effet, les anticorps monoclonaux sont devenus un outil thérapeutique majeur dans le traitement du cancer du sein, de certains lymphomes ainsi que de plusieurs autres types de cancer.

Plusieurs d'autres anticorps monoclonaux sont aujourd'hui en phase d'essais cliniques dans de multiples types de cancer. Ces anticorps bloquent spécifiquement le fonctionnement de molécules entraînant la croissance de la tumeur ou favorisant sa vascularisation.

Un autre type d'immunothérapie a démontré son efficacité dans le cancer, c'est le transfert adoptif de LT. Pour cela des millions de lymphocytes T sont prélevés chez les patients et « éduqués » au laboratoire à lutter contre les antigènes tumoraux. Après leur réinjection aux malades, ces lymphocytes vont combattre, et dans certains cas induire le rejet des tumeurs cancéreuses.

L'immunothérapie par anticorps monoclonaux et par transfert de lymphocytes T, que nous appelons aussi **immunothérapie « passive »**, représente une réalité thérapeutique concrète (dans des stades avancés de test clinique).

## **B- Les défis des recherches en immunothérapie dans son domaine**

Contrairement à l'immunothérapie passive qui utilise des outils du système immunitaire, générés dans le laboratoire et dispensés ensuite aux patients, l'immunothérapie active cherche à « apprendre » au patient comment se défendre lui-même contre sa maladie.

On sait depuis quelques années que la réponse immunitaire anti-infectieuse ou anti-tumorale n'est pas amorcée par les cellules infectées ou cancéreuses mais est « médiée » par des cellules particulières (dont les cellules dendritiques) qui présentent les antigènes infectieux ou tumoraux aux lymphocytes. Les cellules dendritiques qui sont présentes dans tous les tissus, ingèrent les antigènes et migrent dans les ganglions lymphatiques pour les présenter aux lymphocytes spécifiques de cet antigène qui vont alors se multiplier pour amplifier la réponse immunologique contre l'antigène.

La base de l'immunothérapie active a été de reproduire ce schéma et de « doper » les cellules dendritiques, premières actrices de la réponse immune. Pour cela elles sont prélevées chez les patients, à partir d'un prélèvement sanguin, multipliées et différenciées in vitro avant d'être mise en présence de l'antigène et lorsqu'elles sont devenues des cellules matures prêtes à activer les lymphocytes, elles sont réinjectées aux malades. Cette stratégie a déjà donné des résultats encourageants, mais encore trop hétérogènes.

## **C- Les bénéfices concrets espérés dans un futur proche**

Le développement d'immunothérapies actives représente un des défis majeurs de la recherche en oncologie pour les 10 années à venir.

Des dizaines d'approches pour mieux sélectionner le type de cellules dendritiques à utiliser, l'optimisation de leur charge en antigène, leur activation, le suivi de la réponse immunitaire sont dans les phases précoces de développement partout dans le monde.

Malheureusement, le développement clinique de ce type de traitement est très cher et très long. Mais on sait aujourd'hui que l'immunothérapie peut-être efficace et que ce type de traitement peut être appliqué, en principe, à tous les types de cancer.

**2- Pr Marina CAVAZZANA-CALVO**, Chef du Département de Biothérapie à l'Hôpital Necker à Paris, elle travaille sur la greffe de cellules de la moelle osseuse pour traiter les patients atteints de maladies héréditaires ou acquises du système hématopoïétique depuis

des nombreuses années. Elle est également à l'origine, avec le Pr Alain FISCHER, de la première réussite de thérapie génique chez des enfants « bulle ».

### **A- Quels sont les apports de l'immunothérapie dans sa spécialité ?**

De nombreux protocoles cliniques ont établi que certains globules blancs, les LT, ont la propriété unique de prévenir et de traiter différentes infections, et d'éliminer des cellules tumorales. Ainsi la greffe de cellules de moelle osseuse à partir d'un donneur sain peut réparer quasi immédiatement l'absence de lymphocytes chez un malade atteint d'une maladie génétique ou dont les propres lymphocytes ont été détruits par la chimiothérapie ou la radiothérapie suite à un cancer. Mise au point il y a bientôt 50 ans, cette méthode thérapeutique est le meilleur exemple de thérapie cellulaire, non seulement pour le traitement des leucémies ou lymphomes, mais également pour un nombre croissant de maladies génétiques y compris celles qui ne touchent pas directement le système immunitaire. Les problèmes posés par cette la greffe de moelle osseuse restent cependant multiples : rejet de la greffe, ou au contraire réaction du greffon contre l'hôte, qualité de la reconstitution du système immunitaire, infections susceptibles de se développer pendant la période d'aplasie (pendant laquelle les lymphocytes sont quasiment absents), enfin rechutes du cancer quand le receveur est atteint d'une maladie maligne.

Les avancées de la recherche fondamentale en immunologie ont permis de mettre au point une stratégie capable d'optimiser les résultats de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, en protégeant les malades de la rechute ou des infections. Il s'agit de l'injection de lymphocytes T matures et mémoire, en sus de la greffe. Plusieurs essais cliniques en cours qui utilisent des lymphocytes T manipulés au laboratoire, de façon à leur conférer la capacité de résoudre un les problèmes associés aux greffes de moelle cités ci-dessus.

### **B- Les axes de recherche à développer en priorité**

Tous les essais cliniques réalisés ou en cours ont permis d'identifier les limites de l'utilisation des lymphocytes T. Elles concernent la survie et/ou l'expansion inadéquate de ces cellules après injection chez les malades, les difficultés pratiques d'obtenir des lymphocytes spécialisés pour traiter tous les patients greffés ou faire face à toutes les complications développées au décours des greffes, la longueur de la manipulation au laboratoire, souvent

incompatible avec l'urgence thérapeutique compte tenu de la gravité vitale de certaines de ces complications.

Il faut donc absolument développer la recherche fondamentale pour trouver de nouvelles stratégies afin d'optimiser la génération de lymphocytes T, d'identifier des antigènes cibles de chaque événement pathologique, de mettre en place des stratégies de thérapie génique pour conférer des propriétés nouvelles aux lymphocytes T etc..... Des avancées sur toutes ces stratégies, seules ou en combinaison, sont cruciales pour continuer à améliorer la courbe de survie des patients greffés et élargir les indications de la greffe.

### **C- Les bénéfices concrets espérés dans un futur proche**

Si des protocoles d'immunothérapie de réalisation relativement simple pouvaient permettre de résoudre complètement les complications immunitaires graves qui font suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette approche thérapeutique pourrait être élargie à un nombre bien plus important de patients qui disposent ou non d'un donneur compatible intrafamilial. La greffe allogénique deviendrait alors un traitement conventionnel avec un risque de décès toxique extrêmement faible indépendamment de l'âge, du diagnostic et de l'état clinique du patient au moment de la greffe. Des progrès concrets en immunologie fondamentale nous laissent espérer que leur transfert en clinique pourrait améliorer significativement la survie avec guérison de ces patients.

**3- Alain TEDGUI**, Directeur de recherches INSERM au sein du Centre Cardiovasculaire de l'Hôpital Lariboisière à Paris, il développe une stratégie vaccinale pour lutter contre la plaque d'athérome actuellement en cours d'essai chez l'animal.

### **A- Quels sont les apports de l'immunothérapie dans son spécialité ?**

Les complications de la maladie athérosclérose sont dues, dans la majorité des cas, à la présence d'une inflammation importante au sein de la plaque d'athérosclérose, conduisant à sa rupture.

Dans les années 1990, des expériences menées sur des modèles animaux d'athérosclérose ont permis de disséquer les mécanismes à l'origine du développement de la plaque d'athérome. Elles ont révélé que lorsque des particules lipidiques sanguines (LDL ou «mauvais cholestérol»), sont modifiées par oxydation, elles sont considérées comme des antigènes ou substances étrangères par le système immunitaire. Celui ci réagit en activant des



lymphocytes T, qui produisent alors des cytokines, qui entretiennent l'inflammation dans la plaque d'athérosclérose.

L'idée de moduler la réponse inflammatoire en agissant directement sur la composante immune, dépendante des lymphocytes, a donc germé et donné naissance à diverses stratégies d'immunothérapie de l'athérosclérose.

La première est la vaccination contre les LDL oxydées afin de produire des anticorps dirigés contre ces molécules et bloquer leurs effets pro-inflammatoires. Les études chez la souris ont donné des résultats positifs. Des essais chez l'homme devraient démarrer bientôt.

La seconde est l'inactivation des lymphocytes T qui produisent les cytokines pro-inflammatoires, en stimulant de façon spécifique des lymphocytes T particuliers, dits régulateurs, qui sont eux capables de sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF) aux puissantes propriétés anti-athérogènes. Son équipe a mis au point une stratégie originale, qui utilise ces propriétés des lymphocytes régulateurs. Pour ce faire, ils ont administré de façon continue par voie sous-cutanée de faibles doses d'apolipoprotéine B100 (la composante protéique des LDL). Ils ont ainsi induit une forme de tolérance immune contre les LDL et observé que cette approche prévenait le développement des lésions d'athérosclérose dans un modèle animal qui développe spontanément la maladie.

### **B- Les défis des recherches dans ce domaine**

Nous disposons désormais de deux stratégies d'immunothérapie contre l'athérosclérose: d'une part, la vaccination contre les LDL oxydées avec stimulation de la synthèse d'anticorps, d'autre part, l'induction d'une tolérance immune avec stimulation de cellules régulatrices.

La recherche pré-clinique doit se poursuivre afin de mieux comprendre les mécanismes de protection contre l'athérosclérose obtenue par ces deux approches afin d'en améliorer l'efficacité. Les prochaines étapes consistent à transférer à l'homme les résultats obtenus chez l'animal.

### **D- Les bénéfices concrets espérés dans un futur proche**

Les thérapies actuelles par statines consistant à diminuer fortement les taux plasmatiques de LDL-cholestérol ont permis de réduire de 30 à 60% le risque cardiovasculaire. La prochaine étape consistera à s'attaquer à la composante inflammatoire de l'athérosclérose afin de réduire le risque résiduel. Rappelons que les maladies

cardiovasculaires qui sont essentiellement des complications de l'athérosclérose tuent 150 000 à 180 000 personnes par an en France ce qui en fait la première cause de mortalité du pays selon les années.

### **Conclusion**

Les objectifs de l'immunothérapie sont :

- Préventions des maladies infectieuses ;
- Préventions des maladies malignes viro-induites ;
- Correction ou substitution d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire ;
- Traitement des maladies inflammatoires ;
- Traitement des maladies auto-immunes ;
- Traitement des hémopathies lymphoïdes et myéloïdes ;
- Traitement des cancers solides.

Outils :

- Sérothérapie ;
- Immunothérapie adoptive (transfert de lymphocytes cytotoxiques) ;
- Plasmaphérèses ;
- Vaccinations (anti-infectieuse et anti-tumorale) ;
- Immunoglobulines polyvalentes (immuno-modulation),
- Anticorps monoclonaux et protéines de fusion (Rituximab, anti-TNF.....) ;
- Immunosuppresseurs ;
- Greffe d'organe et de moelle osseuse ;
- Thérapie génique.