

B978-2-294-75658-0.00031-6, 00031

Chapitre

31

c0155

Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants

Stéphane Paul³⁵, Jean-Daniel Lelièvre

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	254
II. L'histoire de la vaccination	254
III. La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants	254
IV. Les types de vaccins	256
V. Les voies d'administration	256
VI. La notion d'adjuvants	256
VII. Les protections individuelle et collective	259
VIII. Les challenges actuels de la vaccination	259

³⁵ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. La substance active d'un vaccin est un immunogène. La vaccination peut être prophylactique, et donc préventive de l'infection, ou thérapeutique pour le traitement de patients infectés chroniquement, atteints de cancers de pathologies auto-immunes ou infectieuses. Selon le type de mécanismes immunitaires qu'elle met en jeu, la vaccination peut prévenir l'infection par un pathogène ou empêcher l'expression des signes cliniques, donc de la maladie. Ce chapitre est focalisé sur la vaccination prophylactique.

II. L'histoire de la vaccination

Le développement des vaccins contre des infections a été l'un des grands succès de l'immunologie. Il a permis l'éradication à l'échelle mondiale de la variole grâce à un programme mondial de vaccination. La poliomyélite sera vraisemblablement la seconde maladie éradiquée par la vaccination. D'autres maladies ont été en grande partie contrôlées grâce à la vaccination (figure 31.1), on estime qu'ainsi plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités grâce à la vaccination.

Dès 3 000 ans avant Jésus Christ, des écrits rapportent l'utilisation par les Égyptiens de croûtes séchées de vaches atteintes de la variole pour prévenir de cette infection.

Divers travaux montrent par la suite la reprise de cette pratique. Cependant, ce n'est qu'en 1796 que le médecin anglais Edward Jenner décrit officiellement l'immunisation efficace du jeune James Phipps, âgé de 8 ans, à l'aide du pus prélevé sur la main de Sarah Nelmes, une fermière infectée par la vaccine. Cette pratique s'est répandue progressivement à l'époque dans toute l'Europe. C'est pour cette raison que le mot *vaccination* vient du latin *vacca* qui signifie « vache ».

Le principe d'action de la vaccination a été expliqué par Louis Pasteur et ses collaborateurs Émile Roux et Émile Duclaux, à la suite des travaux de Robert Koch ayant établi le lien entre les micro-organismes et les maladies infectieuses. La première vaccination réalisée par Louis Pasteur fut celle d'un troupeau de moutons contre le charbon le 5 mai 1881. Sa première vaccination humaine fut celle d'un enfant contre la rage le 6 juillet 1885. Il faut remarquer que contrairement à la plupart des vaccinations, cette dernière fut effectuée *après* l'exposition au risque, ici la morsure du jeune Joseph Meister par un chien enragé, et non avant. Celle-ci a pu être efficace du fait que le virus de la rage progresse lentement dans le système nerveux.

III. La réponse immunitaire post-vaccinale classique : les anticorps neutralisants (figure 31.2)

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. Pour beaucoup d'entre eux,

Maladies	Nombre maximum de cas	Nombre de cas en 2000
Diphtérie	206 939 (1921)	2
Rougeole	894 134 (1941)	63
Oreillons	152 209 (1968)	315
Coqueluche	265 269 (1934)	6755
Poliomyélite	21 269 (1952)	0
Rubéole	57 686 (1969)	152
Tétanos	1 560 (1923)	26
Hemophilus influenzae type B	20 000 (1984)	1212
Hépatite B	26 611 (1985)	6646

Figure 31.1

Évolution de l'incidence des pathologies infectieuses avant et après vaccination.

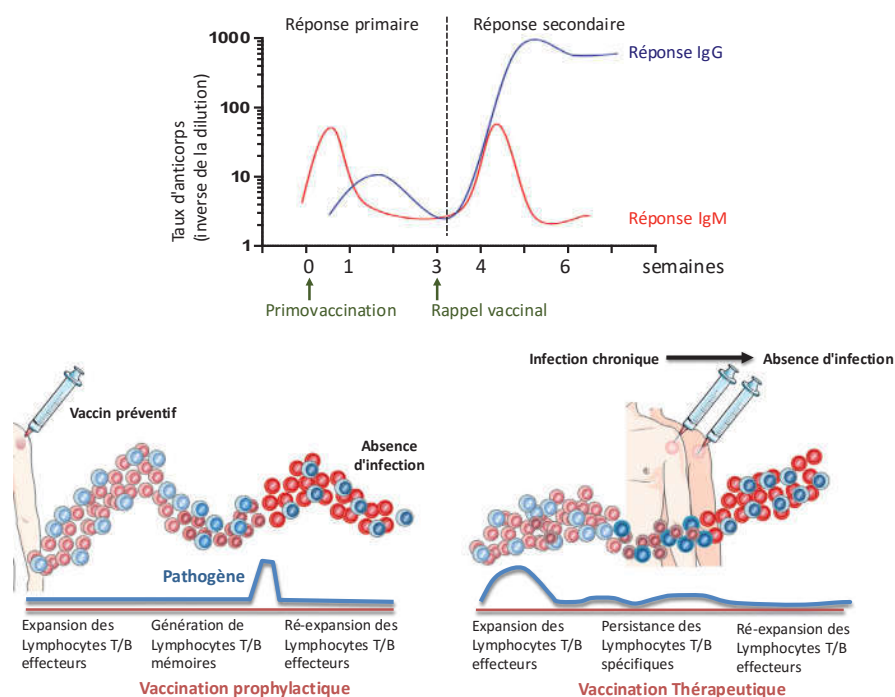


Figure 31.2

Cinétiques des réponses immunitaires après vaccination.

celle-ci passe par l'induction d'anticorps – le plus souvent neutralisants – qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement (sérologies pour les vaccins contre l'hépatite B ou le tétanos). Il est important toutefois de comprendre que les sérologies classiques permettent d'apprécier quantitativement et non qualitativement des anticorps et que des tests complémentaires sont parfois nécessaires pour s'assurer de la protection induite par la vaccination (recherche par exemple d'une activité opsonophagocytante des anticorps anti pneumococcique).

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par la production d'IgM. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux, le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il s'agit alors essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande. Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées.

La protection vaccinale repose sur l'induction de cellules mémoires induites par la vaccination et de plasmocytes à longue durée de vie. Lors de la première administration vac-

cinale, les cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement. Les cellules B mémoires atteignent leur fréquence maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître également. Les lymphocytes B mémoires contribuent à la production rapide d'anticorps plus affins, et à une augmentation du pool de cellules mémoires lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux. En fonction du type de pathogènes, l'importance de l'induction après vaccination de ces deux populations de cellules est variable. Ainsi lorsque la durée d'incubation d'une maladie est très courte (infection à pneumocoque par exemple), il est important d'avoir une synthèse importante de base d'anticorps avec un taux élevé et donc d'activer de manière optimale les plasmocytes. À l'inverse lorsque la durée d'incubation est longue (infection par HBV par exemple) la stimulation par le pathogène des lymphocytes B mémoires permet de contrôler l'infection. Ainsi pour cette infection il faut s'assurer qu'il existe un taux résiduel suffisant d'anticorps (pneumocoque) alors que pour d'autre il faut juste s'assurer que l'on ait des lymphocytes B mémoires et donc une réponse efficace ce qui peut être apprécié indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifique à un taux élevé après primo-vaccination.

IV. Les types de vaccins

On distingue actuellement trois types de vaccins : vivants atténués, inactivés, et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines) (figure 31.3).

A. Les vaccins vivants atténués

Ce sont les meilleurs immunogènes. Ils sont généralement obtenus par passages successifs de l'agent infectieux sur des cultures cellulaires visant à atténuer sa virulence.

Ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité mimant l'infection par la souche microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4⁺ et CD8⁺. Le vaccin, étant vivant, est capable de diffuser dans l'organisme et d'induire des réponses dans différents sites anatomiques. Les problèmes majeurs de ces vaccins sont le risque de retour à la virulence (vaccin antipoliomyélite avec une réversion de type neurovirulence dans 1/500 000 cas de vaccinations) et de transmission d'un individu à l'autre quand le receveur est immunodéprimé.

B. Les vaccins inactivés

Il s'agit d'agents infectieux entiers inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur. Ces vaccins sont en général très bien tolérés. Le recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité peut cependant poser des problèmes de tolérance. Ces agents inertes ne diffusent pas. Ils induisent une réponse essentiellement de type anticorps, associée à une réponse T CD4⁺ nécessaire pour que la réponse B soit optimale.

C. Les antigènes vaccinaux purifiés

Les antigènes vaccinaux peuvent être des protéines responsables d'une activité du pathogène (toxines tétanique et diphtérique), inactivées avant leur administration (anatoxines) mais présentant la même immunogénicité. Il peut également s'agir de protéines cibles des anticorps protecteurs (hépatite B).

La réponse à ce type de vaccin est majoritairement de type anticorps.

Certains antigènes vaccinaux requièrent d'être couplés à des protéines pour augmenter leur immunogénicité. Ainsi, les polysaccharides du pneumocoque peuvent stimuler directement des lymphocytes B dans la rate et

induire la production d'anticorps de type IgM et IgG2. Ce type de vaccin n'induit pas de réponse mémoire (vaccin Pneumovax®). Le couplage des polysaccharides à de l'anatoxine diphtérique inactivée permet d'obtenir, par contre, à la fois une réponse anticorps de type IgG grâce aux lymphocytes T CD4⁺ stimulés par les cellules dendritiques et une réponse B de type mémoire (vaccin Prevenar® 7 ou 13).

V. Les voies d'administration

Le vaccin idéal est un vaccin vivant atténué délivré par voie muqueuse, qui permet de stimuler la production d'IgA sécrétoires protégeant les individus contre l'infection naturelle. Si cette voie a été utilisée avec succès dans certains cas (vaccin antipoliomyélite type Sabin), elle reste actuellement marginale.

Les vaccins sont donc habituellement inoculés par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique. Initialement, le choix de la voie d'administration reposait sur des données empiriques, issues d'habitudes de pratique clinique, ou de constatations clinico-biologiques (obtention d'un meilleur taux d'anticorps). Les progrès récents obtenus dans la caractérisation des cellules dendritiques ont permis de montrer que le site d'injection (épiderme, derme superficiel, derme profond ou hypoderme) influençait le type de cellules dendritiques (cellules de Langerhans, cellules dendritiques dermales) mis en jeu, et pouvait être la source de réponses adaptatives différentes (anticorps, réponses T CD4 ou CD8).

VI. La notion d'adjuvants (figure 31.4)

Les adjuvants constituent un groupe de substances ayant pour but d'aider (du latin *adjuvare*) la réponse immunitaire en stimulant notamment la réponse immunitaire innée. Leur développement a été justifié par la nécessité d'amplifier la réponse immunitaire lorsque le vaccin seul n'est pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée, ceci est le cas des vaccins sous-unitaires ou inactivés. Leur nature (mycobactéries tuées, huiles, sels d'aluminium, microparticules, squalanes, ligands des PRRs...) et leurs mécanismes d'action peuvent être en fait très variables.

Type de Vaccins	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, Choléra, Fièvre jaune Grippe (intranasal) Oreillons Poliomyélite oral (Sabin) Rotavirus Rougeole Rubéole Typhoïde oral Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche, Grippe (injectable) Hépatite A Poliomyélite (Salk) Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins sous-unités	HPV	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins synthétiques	Hépatite B (protéine recombinante) Pneumocoque (Pneumo23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae Pneumocoque (Prevnar)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

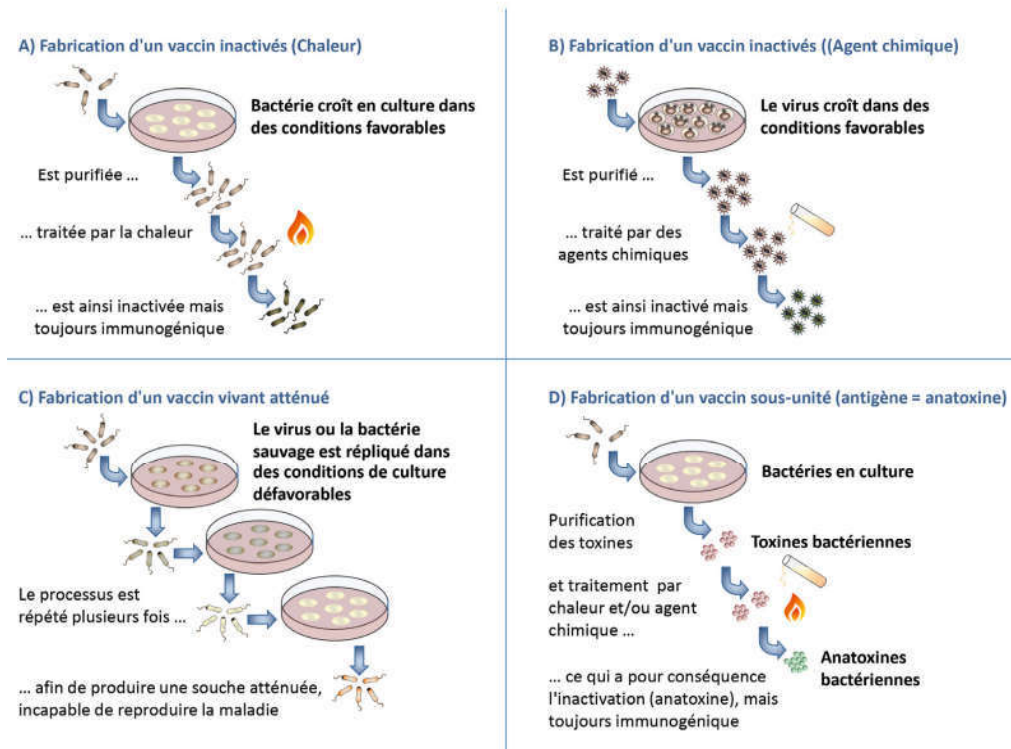


Figure 31.3

Différents types de vaccins actuellement disponibles et leur modes de production (A, B, C et D).

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Récepteurs	Vaccins
TLR2	BCG, anti-hemophilus, anti-pneumococque PS*
TLR3	BCG, anti-pneumococque PS*, anti-HPV
TLR7	Anti-amarile, anti-grippal (VAA)**
TLR9	Anti-amarile
TLR10	Anti-amarile
NOD1, NOD2	Anti-pneumococque PS*

*PS = polysaccharidique

**VVA = vaccin vivant atténué

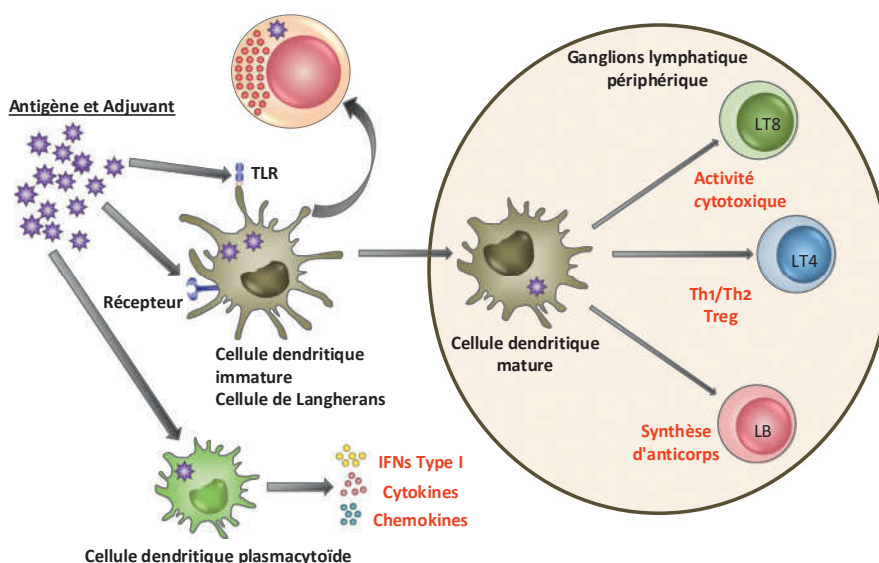


Figure 31.4

Mécanismes d'action des adjuvants.

- Les adjuvants visent globalement à :
- accroître l'amplitude de la réponse immunitaire à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie;
 - augmenter l'amplitude de la réponse immunitaire à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients ayant une réponse immunitaire non optimale : sujets immunodéprimés, sujets âgés;
 - réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires (dose *sparing*).

Tous les adjuvants ne sont pas utilisés en médecine humaine. Historiquement, ces adjuvants ont été mis au point de manière empirique. Les adjuvants les plus utilisés sont les adjuvants à base de sels d'aluminium utilisés depuis les années 1920. Ils sont représentés par les précipités d'hydroxyde (Alhydrogel®) ou phosphate d'aluminium

(Adju-Phos®) sur lesquels sont adsorbés des antigènes vaccinaux. Ils n'ont pas les mêmes propriétés. L'alun, utilisé par exemple pour les vaccins « toxiniques » (tétanos, diphtérie), permet un dépôt local et une agrégation des protéines vaccinales. Dans ces préparations, la concentration en adjuvant est cruciale. En effet, si on note une augmentation de l'immunogénicité du vaccin avec l'augmentation de la concentration de l'aluminium, une trop forte concentration peut réduire cette immunogénicité en recouvrant et en masquant totalement les antigènes vaccinaux. L'utilisation d'alun permet d'obtenir une efficacité supérieure à la protéine seule en primo-vaccination mais pas lors des rappels.

Les adjuvants en cours de développement ont été sélectionnés sur des bases plus scientifiques. Les agonistes des *Toll-Like Receptors* (TLR) sont utilisés comme adjuvants pour leur rôle majeur dans la maturation des cellules dendritiques. Certains agonistes peuvent également activer

directement les lymphocytes T et les lymphocytes B. Si certains vaccins atténués ou inactivés activent spontanément les TLR des cellules dendritiques, ceux comportant uniquement des fractions protéiques en sont incapables. Ainsi, plusieurs agonistes des TLR (poly IC *via* TLR3, analogues du LPS bactérien *via* TLR4, imiquimod *via* TLR7, CpG *via* TLR9...) sont en cours d'évaluation pour améliorer la réponse vaccinale.

VII. Les protections individuelle et collective

La vaccination permet une protection individuelle de sujet vacciné en induisant un état d'immunité, mais également une protection collective des sujets non vaccinés, appelée immunité de groupe (*herd immunity*). Cette protection se manifeste pour des infections à transmission interhumaine. Cet effet de protection de groupe repose sur une moindre diffusion du pathogène au sein d'une communauté si une partie des sujets sont vaccinés. En effet, le fait d'être vacciné contre une maladie infectieuse évite la multiplication de l'agent pathogène et par conséquent sa transmission au sein d'une collectivité. Dans une population non vaccinée, un sujet nouvellement infecté par un agent pathogène va transmettre l'infection à un certain nombre de personnes de son entourage. Chacune d'entre elles va à son tour contaminer un nombre équivalent d'individus réceptifs et ainsi de suite. Ceci est à la base de la croissance exponentielle du nombre de sujets infectés par ce nouvel agent pathogène arrivant au sein de cette population réceptive (non immunisée) et explique les phénomènes épidémiques. À l'opposé, dans une collectivité correctement vaccinée, la plupart des sujets contaminés seront des personnes présentant une immunité individuelle chez qui l'agent pathogène ne pourra pas multiplier. Ces personnes ne permettront donc plus la poursuite de la circulation de l'agent pathogène. Elles agissent comme un rempart entre l'agent pathogène et les individus non vaccinés non protégés susceptibles de contracter l'infection. Cette protection indirecte est indispensable pour protéger les sujets ne pouvant pas recevoir de vaccin ou les individus présentant une contre-indication à la vaccination. En cas d'épidémie, le taux de transmission de la maladie d'un individu à un autre permet de calculer le taux de couverture nécessaire pour contenir la diffusion de l'agent pathogène à l'ensemble de la population.

Chaque pays met en place sa propre politique vaccinale. En France, le calendrier vaccinal vient d'être modifié et

rend désormais 11 vaccins obligatoires chez le nouveau-né (coqueluche, *Haemophilus influenzae b*, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole, diphtérie, tétanos et poliomyélite). L'obligation vise à obtenir une couverture vaccinale suffisamment large pour que chaque individu soit protégé et que ceux qui ne peuvent être vaccinés pour des raisons médicales soient protégés par l'effet d'immunité de groupe.

VIII. Les challenges actuels de la vaccination

Le but le plus évident de la vaccination est d'induire chez un individu une protection contre un agent infectieux. Toutefois, à côté de cette protection individuelle, la finalité de la vaccination est d'agir sur l'ensemble d'une population, aboutissant parfois à l'éradication d'un agent infectieux (tableau 31.1). Les conditions nécessaires pour aboutir à l'éradication sont au final rarement réunies, expliquant que les vaccinations resteront encore pendant longtemps des armes indispensables dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Par ailleurs, malgré des progrès importants au cours du xx^e siècle, nous ne disposons pas de vaccins efficaces contre un grand nombre de pathogènes, pour plusieurs raisons. La première est liée à la nature des pathogènes et à la méconnaissance des mécanismes immunitaires à mettre en place pour se prémunir contre eux. L'exemple le plus emblématique est celui du virus VIH pourtant très immunogène. Un autre écueil important actuel de la vaccination

Tableau 31.1 Conditions nécessaires pour l'éradication d'un agent pathogène par la vaccination (exemple des infections par le virus de la variole et le VIH).

	Variole	VIH
Infection limitée à l'Homme	Oui	Oui
Faible nombre de souches virales	Non	Non
Propriétés antigéniques constantes	Oui	Non
Infection persistante	Non	Oui
	↓	↓
	20 millions de cas en 1966 Vaccin efficace Éradication en 1977	Nécessité de stratégies multiples

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

est la nécessité d'obtenir une réponse immunitaire de type cellulaire, indispensable pour le contrôle de certains pathogènes, notamment viraux. Pour déclencher les réponses immunitaires cellulaires, il est nécessaire de faire pénétrer les antigènes à l'intérieur des cellules, en particulier des CPA comme les cellules dendritiques. Des virus atténués sont susceptibles d'atteindre un tel objectif, mais il n'existe que quelques exemples de virus ayant été modifiés avec succès, de telle sorte qu'ils restent capables d'infecter les cellules et sont à la fois immunogènes et inoffensifs.

Ces approches comprennent types différents de vaccins :

- vecteurs viraux non répliquatifs ;
- vaccins ADN.

Dans le premier cas, un vecteur viral rendu non répliquatif, voire non propagatif, est utilisé. L'ADN codant pour le ou les antigènes protéiques y est inséré en présence ou non d'une molécule adjuvante de type cytokine par exemple. Les avantages sont une bonne pénétration de ces vecteurs dans les tissus et ainsi une bonne prise en charge par les CPA permettant d'induire une réponse lymphocytaire T. Il peut cependant exister une immunité dirigée contre ces vecteurs, notamment de type anticorps, préexistante ou secondaire à la vaccination, à l'origine de leur inefficacité ou d'éventuels effets secondaires limitant ainsi leur réadministration. Ces vecteurs appartiennent à la famille des adénovirus, des poxvirus dérivés de la variole, des virus de l'herpès, voire même certains lentivirus.

La seconde approche consiste à immuniser des individus avec un fragment d'ADN codant pour un antigène microbien inséré dans un plasmide bactérien. Le plasmide est ingéré par les Cellules Présentatrices d'Antigènes de l'hôte, et l'antigène est ainsi produit à l'intérieur des cellules. L'ADN est administré soit par injection, soit à l'aide de procédés permettant l'intégration du plasmide dans les cellules du tissu (« électroporation » ou *gene-gun*).

Ces vaccins sont actuellement en cours d'expérimentation, à noter cependant que deux vaccins ADN sont d'ores et déjà commercialisés pour une utilisation en médecine vétérinaire.



À retenir

- La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes.
- Le but des vaccins est d'obtenir une réponse protectrice, basée sur la mémoire immunologique, reposant sur la production d'anticorps et de lymphocytes effecteurs.
- Les anticorps et les cellules mémoires augmentent à chaque contact antigénique (rappels vaccinaux).
- Il existe trois types principaux de vaccins : atténués, inactivés, antigènes purifiés.
- Les différentes voies d'administration impliquent de manière variable les Cellules présentatrices d'antigènes qui prennent en charge le vaccin.
- Les vaccins inactivés et purifiés sont plus efficaces en présence d'adjuvants.
- La vaccination antivariolique a permis d'éradiquer la variole.
- La vaccination génère non seulement une protection individuelle mais également une protection collective en limitant la dissémination des agents infectieux.

B978-2-294-75658-0.00032-8, 00032

Chapitre

32

c0160

Les mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes

Guy Gorochov³⁶, Stéphane Paul, Olivier Garraud, Christian Genin

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	262
II. Les mécanismes immunorégulateurs des Ig polyvalentes	262

³⁶ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les immunoglobulines polyvalentes humaines sont dérivées du plasma, fractionnées à partir de *pools* issus de dons de sang. À la différence des produits sanguins labiles (transfusions), ce sont bien des médicaments dont les effets secondaires sont rapportés par la pharmacovigilance. Ces produits bénéficient d'une sécurisation maximale et n'ont pas donné lieu à une transmission connue d'agent infectieux depuis plusieurs décades.

Les indications thérapeutiques des Ig polyvalentes sont doubles : substitution ou immunomodulation.

Les Ig polyvalentes sont d'abord utilisées comme un traitement de substitution remarquablement efficace dans la prévention des infections répétées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie primaire (déficits congénitaux) ou secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome, infections à CMV après greffe de moelle osseuse, SIDA de l'enfant).

Les Ig polyvalents ont trouvé une tout autre application en rapport avec leurs effets immunorégulateurs d'efficacité clinique prouvée dans des pathologies variées comme :

- le purpura thrombopénique;
- la myasthénie;
- la vascularite de Kawasaki;
- les réactions du greffon contre l'hôte;
- la polyradiculonévrite de Guillain-Barré.

Dans ces indications, les Ig polyvalentes possèdent un avantage considérable sur les thérapeutiques classiques des maladies dysimmunitaires car elles n'entraînent pas d'immunodépression.

Les Ig polyvalentes sont des immunoglobulines polyclonales purifiées et concentrées à partir du plasma de plus de 5000 donneurs différents. Il s'agit d'IgG à plus de 95 % dont la distribution en sous-classes est comparable à celle du sérum normal. La plupart des préparations ne contiennent que de faibles taux d'IgA et d'IgM. Les préparations d'Ig polyvalentes sont en effet adsorbées pour éliminer les IgA, dont il ne reste que des traces, afin de limiter le risque de pseudo-allergie aux IgA (production d'anticorps anti-IgA). La demi-vie des anticorps injectés est identique à celle de la plupart des IgG endogènes, c'est-à-dire environ trois semaines.

Une attention particulière doit être apportée aux sérologies, en particulier anti-infectieuses, qui peuvent être modifiées après administration d'Ig polyvalentes. Ces dernières peuvent induire une négativation par dilution des anticorps préexistants, ou une positivation par l'apport

d'anticorps présents dans le médicament et non produits par immunisation du sujet.

Enfin, il faut noter qu'il existe des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines pouvant être administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée qui présentent des avantages dans leurs indications.

II. Les mécanismes immunorégulateurs des Ig polyvalentes

Il n'y a pas de mécanisme univoque susceptible d'expliquer à lui seul l'efficacité thérapeutique des IgIV. Il est vraisemblable que plusieurs mécanismes pourraient être impliqués (figure 32.1) :

- interaction avec les récepteurs pour le Fc γ (FcR);
- neutralisation des anticorps pathogènes;
- effets cellulaires non liés aux FcR;
- interaction avec les voies d'activation du complément;
- modulation de la production des cytokines et de leurs antagonistes naturels.

A. L'interaction avec les récepteurs pour les Fc γ

L'effet thérapeutique des Ig polyvalentes concerne principalement leurs portions Fc.

1. La saturation des FcR néonataux

Le FcR néonatal (FcRn) est exprimé par différentes cellules, dont les cellules endothéliales vasculaires. Son action rend compte de la demi-vie plasmatique prolongée des anticorps avec lesquels il interagit préférentiellement (IgG1, IgG2 et IgG4 : 21 jours). Les autres immunoglobulines ont une durée de vie plasmatique plus courte (2 à 7 jours). L'internalisation *via* le FcRn permet en effet de protéger les IgG sériques de la dégradation protéique en les isolant des voies lysosomales et en les recyclant dans la circulation. La saturation des FcRn, principalement à la surface des macrophages, par de fortes doses d'Ig polyvalentes pourrait empêcher la fixation des auto-anticorps sur les FcRn et donc favoriser leur catabolisme. Il a été montré dans plusieurs modèles murins que les Ig polyvalents accélèrent la

AQ: nous avons placé la figure sur deux colonnes pour la bonne lisibilité. Merci de vérifier

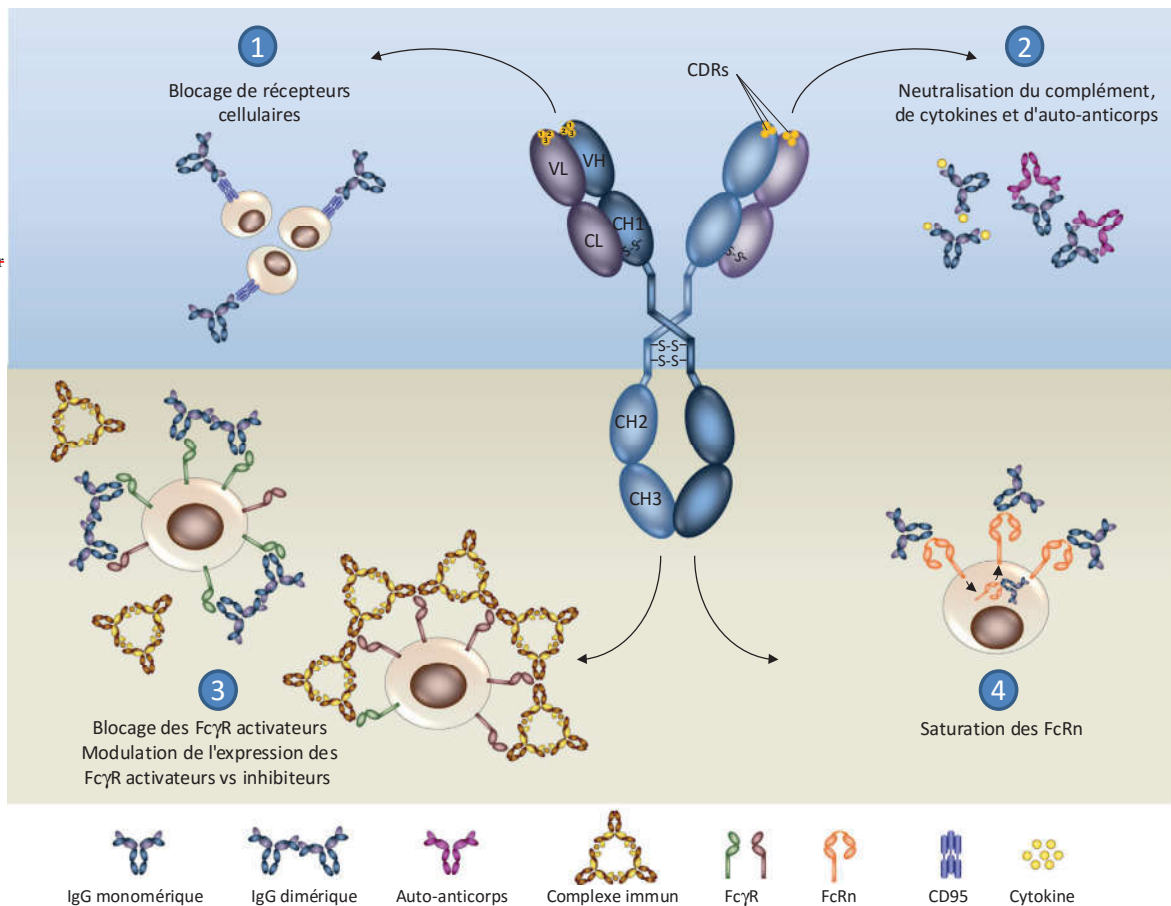


Figure 32.1

Mécanismes d'action des Ig polyvalents.

clairance des anticorps pathogéniques. Ce mécanisme est évoqué pour expliquer l'efficacité chez l'Homme des Ig polyvalents dans le purpura thrombopénique auto-immun.

2. La modification de la balance entre FcγR activateurs et inhibiteurs : induction de récepteurs inhibiteurs

Les FcR pour les IgG (FcγR) sont exprimés par une grande variété de cellules immunes et peuvent générer des signaux activateurs ou inhibiteurs. Chez l'Homme, le FcγRIIa est activateur, et le FcγRIIb est inhibiteur. Le blocage ou l'élimination totale chez la souris (K.-O. génétique) du FcγRIIb inhibiteur annulent l'effet anti-inflammatoire des Ig polyvalentes. Ces dernières augmentent l'expression des FcγRIIb

à la surface des macrophages. Sous l'action de ce récepteur immunosuppresseur, les macrophages seraient moins actifs dans leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes, ce qui permettrait de réguler négativement la réponse immune. Par ailleurs, la stimulation du FcγRIIb inhibiteur des lymphocytes B inhibe leur activation et la production d'auto-anticorps.

Les IgG ont un contenu en oligosaccharides et en acide sialique variable. Le principe actif responsable de l'induction des FcγRIIb inhibiteurs est représenté par une fraction d'IgG ayant leurs fragments Fc sialylés (fortement glycosylés). Les IgG sialylées représentent seulement 10 % des Ig polyvalentes ce qui explique pourquoi de fortes doses d'Ig polyvalentes sont nécessaires pour obtenir une protection. À terme, des préparations enrichies en IgG sialylées ou l'utilisation de fragments Fc recombinants sialylés pourraient

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

considérablement augmenter l'efficacité du traitement et permettre de s'affranchir de la collecte de plasma humain.

3. La régulation négative des récepteurs activateurs

Les FcγR activateurs (FcγRI et FcγRIII) des monocytes, des neutrophiles et des macrophages sont impliqués dans la phagocytose ou l'*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (ADCC) et jouent donc un rôle important dans l'inflammation. Les Ig polyvalentes diminuent l'expression des récepteurs activateurs sur les monocytes humains des patients traités. Par ailleurs, en se liant au FcγRIIb, elles inhibent la transduction du signal activateur provenant des FcγRIII et peuvent donc s'opposer de deux manières aux effets pathogènes des auto-anticorps.

B. La neutralisation des anticorps pathogènes

Il existe des anticorps dits « anti-idiotypiques » dirigés contre les sites de reconnaissance des immunoglobulines (Fab, paratope). D'autres anticorps sont polyréactifs et peuvent notamment interagir efficacement avec un large spectre d'autres anticorps. Les préparations d'Ig polyvalents contiennent ces deux types d'immunoglobulines qui pourraient donc agir en neutralisant les auto-anticorps pathogènes en entrant en compétition avec l'antigène cible. Les anticorps anti-idiotypiques sont en général de faible affinité, et ne doivent donc pas jouer un rôle anti-inflammatoire majeur.

C. Les effets cellulaires non liés aux FcR

Les Ig polyvalents, comme le sérum normal, contiennent des anticorps dirigés contre de multiples récepteurs cellulaires. Même s'ils ont une faible affinité, ces anticorps pourraient interférer avec le fonctionnement du système immunitaire. On a rapporté la présence d'une activité anti-Fas dans les Ig polyvalentes (CD95). La stimulation de ce récepteur induit l'apoptose des cellules T *via* Fas ce qui pourrait permettre l'élimination de lymphocytes auto-réactifs. Il n'existe aucune preuve attestant de l'importance de ce mécanisme *in vivo*.

Les Ig polyvalents sont également capables d'inhiber la maturation et la fonction des cellules dendritiques. Ainsi, elles diminuent l'expression de molécules de surface (HLA-DR) et de molécules de costimulation (CD80 [ou B7-1], CD86

[ou B7-2] et CD40). Cette modulation de la fonction des cellules dendritiques agit donc dans un sens immunosuppresseur.

D. L'interaction avec les voies d'activation du complément

La voie classique d'activation du complément est dépendante de la présence de complexes anticorps-antigène et aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) visant la destruction de la cellule cible. Les Ig polyvalentes atténuent les dommages cellulaires en fixant par leurs fragments Fc les fragments C3b et C4b du complément, et inhibent ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire.

E. La modulation de la production des cytokines et de leurs antagonistes naturels

Les Ig polyvalents inhibent la production par les cellules dendritiques de cytokines de type Th1. Elles inhibent en particulier leur sécrétion d'IL-12. En revanche, la sécrétion d'IL-10 est augmentée. Par ce biais, elles peuvent donc moduler la balance Th1-Th2.

Les Ig polyvalentes sont capables d'inhiber la production d'IL-2, d'IL-3, d'IL-22, de TNFα et de GM-CSF par des cellules mononucléées cultivées, isolées à partir du sang. Elles entraînent aussi une diminution du taux de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TGFβ1.



À retenir

- Les Ig polyvalentes sont des immunoglobulines polyclonales purifiées et concentrées à partir du plasma de plus de 5 000 donneurs différents.
- Les effets des Ig polyvalentes passent principalement par leur effet sur les Fc récepteurs.
- La fraction sialylée des IgG représente le composant anti-inflammatoire principal des Ig polyvalentes.
- Les Ig polyvalentes confèrent une protection anti-infectieuse passive.
- Les Ig polyvalentes ont également une action immunomodulatrice intéressante dans le traitement des pathologies auto-immunes.

Pour aller plus loin 7

Sérothérapie

La sérothérapie est une technique de transfert passif de l'immunité humorale, visant à conférer une protection immédiate, mais transitoire, en attente de la mise en place d'une immunité acquise d'origine vaccinale. Les préparations utilisées pour la sérothérapie sont enrichies en anticorps dirigés contre un agent pathogène particulier. Elles sont obtenues à partir de *sera* provenant d'animaux ou d'individus hyper-immunisés contre le pathogène en question (inoculation de préparation bactérienne ou de toxines inactivées). Ces préparations diffèrent donc des Ig polyvalentes préparées à partir de plasma humain provenant de donneurs non hyper-immunisés. Dans les deux

cas, ces préparations sont dites polyclonales car elles sont constituées d'un mélange d'anticorps différents.

La sérothérapie par anticorps d'origine animale peut de manière exceptionnelle provoquer des accidents de type anaphylactique. L'utilisation d'anticorps purifiés (et non de sérum) a permis d'améliorer la tolérance à ces préparations. Les immunoglobulines équine anti-venin de vipère sont ainsi toujours utilisées (Viperfav®).

L'utilisation d'immunoglobulines spécifiques purifiées d'origine humaine a réduit considérablement la fréquence des accidents allergiques provoqués par les immunoglobulines d'origine animale. On dispose ainsi d'immunoglobulines spécifiques humaines anti-VHB, anti-rage et anti-tétanos (Gammatetanos®, pour ces dernières). Les immunoglobulines spécifiques sont généralement administrées par voie intramusculaire.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00032-8, 00032

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

Chapitre

33

c0165

Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique

Cyrille Hoarau³⁷, Frédéric Bérard

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	268
II. Les principes et modalités de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	268
III. Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène	269

³⁷ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS) ou désensibilisation a pour objectifs de réduire ou idéalement de supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques, de limiter les sensibilisations ultérieures, de réduire la consommation de médicaments anti-allergiques, et d'améliorer la qualité de vie des patients allergiques. Elle consiste à réintroduire l'allergène sans entraîner de réaction.

L'ITS ne concerne que les hypersensibilités immédiates, dépendantes des IgE pour lesquelles une source allergénique est clairement identifiée et disponible (voir [chapitre 22](#)). C'est actuellement le seul traitement curatif de l'hypersensibilité immédiate pour les aéroallergènes et les venins, reconnu par l'OMS. Au niveau immunologique, l'objectif est de restaurer les réponses immunes qui interviennent physiologiquement chez les sujets sains vis-à-vis des allergènes (voir [chapitre 22](#)).

L'immunothérapie spécifique de l'allergène doit cependant être distinguée de l'accoutumance, appelée en France « induction de tolérance », où l'objectif est d'assurer une absence de symptômes graves en présence de l'allergène, sur une période courte. Néanmoins, dans ce contexte, l'arrêt de la prise continue de l'allergène (souvent un antibiotique) s'accompagne à court terme, s'il est réintroduit, d'une reprise des symptômes. Les Anglo-saxons ne font cependant pas de différences entre l'immunothérapie spécifique et l'induction de tolérance. En effet, ils ont une vision plus pragmatique et finalement plus juste en regroupant toute réintroduction d'allergène à visée thérapeutique sous le terme de *desensitization*. Ils distinguent cependant 2 périodes : une précoce et une tardive. La première correspond aux modifications immunologiques intervenant précocement au cours des premiers jours ou semaines après le début d'une ITS. La 2^e correspond à celles qui interviennent plus tardivement, plusieurs semaines à plusieurs mois, après le début de l'ITS. Les mécanismes immunologiques de ces 2 périodes, précoce et tardive, sont différents, ce qui explique pourquoi la protection est temporaire dans la première et perdure dans la deuxième après arrêt de l'ITS. Ces mécanismes seront décrits en détail dans la partie III de ce chapitre (« [Mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène](#) »).

II. Les principes et modalités de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

A. Le principe général de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

L'ITS regroupe ainsi toutes les réintroductions à visée thérapeutiques d'une source allergénique. Elle se différencie des réintroductions qui sont réalisées dans un but de diagnostic (tests de réintroduction ou de provocation) pour confirmer ou infirmer une allergie ou pour déterminer le seuil réactogène (dose à laquelle le patient va réagir). Les tests de réintroductions sont ponctuels dans le temps, contrairement à l'ITS où les expositions sont répétées, selon les protocoles, pendant plusieurs jours, semaines ou années. Il n'existe pas de protocoles standardisés. Selon l'allergène, les indications ou les objectifs, les protocoles diffèrent sur les voies d'administration, la nature de la source allergénique, la posologie, la progression des doses et la durée.

Le principe général de ce traitement repose ainsi sur l'administration d'un allergène à visée thérapeutique, permettant l'induction d'une tolérance clinique, avec au mieux une guérison durable.

B. Les modalités pratiques de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

1. La nature de l'allergène

L'allergène est en général un extrait standardisé d'une source allergénique. Il peut aussi s'agir de composants allergéniques purifiés ou recombinants, parfois associés à des composés microbiens agonistes des récepteurs TLR, en vue d'améliorer l'efficacité de la réponse anti-allergique. Selon la voie d'administration, les allergènes peuvent être sous forme lyophilisée ou sous forme liquide. Les allergènes les plus fréquemment utilisés en immunothérapies sont des aéroallergènes, comme les graminées, le bouleau, les acariens mais également les phanères d'animaux ou des venins d'hyménoptères (guêpes et abeilles). Les aliments les plus souvent utilisés sont le lait de vache, les œufs de poule et l'arachide. Il existe spécifiquement pour les ITS aux aéro-

33. Les mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène ou la désensibilisation allergénique

allergènes et aux venins des préparations commerciales avec des autorisations pour allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) ou des autorisations de mise sur le marché classique (AMM).

2. Les voies d'administration

L'administration de l'allergène se fait classiquement par voie sous-cutanée ou plus récemment par voie sublinguale. D'autres voies d'administration sont possibles, comme les voies intranasale, conjonctivale, orale ou percutanée.

La plupart des préparations pour ITS pour les aéroallergènes se font par voie injectable ou plus encore par voie sublinguale. Pour les venins, seule la voie injectable est utilisée. Il n'y a pas de préparations commerciales pour les aliments qui ne sont par ailleurs quasiment utilisés que par voie orale (immunothérapie orale ou ITO).

3. La durée et la périodicité

Pour qu'elle soit efficace, l'immunothérapie spécifique de l'allergène doit être poursuivie pendant trois à cinq ans. En fonction de l'allergène, les prises ou injections sont journalières, hebdomadaires ou mensuelles, soit perannuelles (ITS acariens) ou uniquement de façon saisonnière (ITS graminées). Pour les aliments, ils peuvent être pris tous les jours

ou plusieurs fois par semaine pendant plusieurs mois ou années.

4. Les indications et l'environnement

Les principales indications de l'ITS sont les asthmes, les rhinites allergiques et les anaphylaxies aux venins d'hyménoptères avec des extraits commerciaux disponibles. Les ITS pour les allergies alimentaires se font le plus souvent directement avec l'aliment. Les premières se font en ambulatoire, alors que les ITS aux venins et aux aliments sont initiés en hospitalisation, compte tenu du risque de choc anaphylactique.

III. Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

Si les premiers succès de la « désensibilisation » remontent au début du xx^e siècle, mais ce n'est que très récemment, avec la découverte notamment des lymphocytes T régulateurs, qu'une partie des mécanismes de l'allergie puis de l'immunothérapie spécifique de l'allergène a été élucidée (figure 33.1).

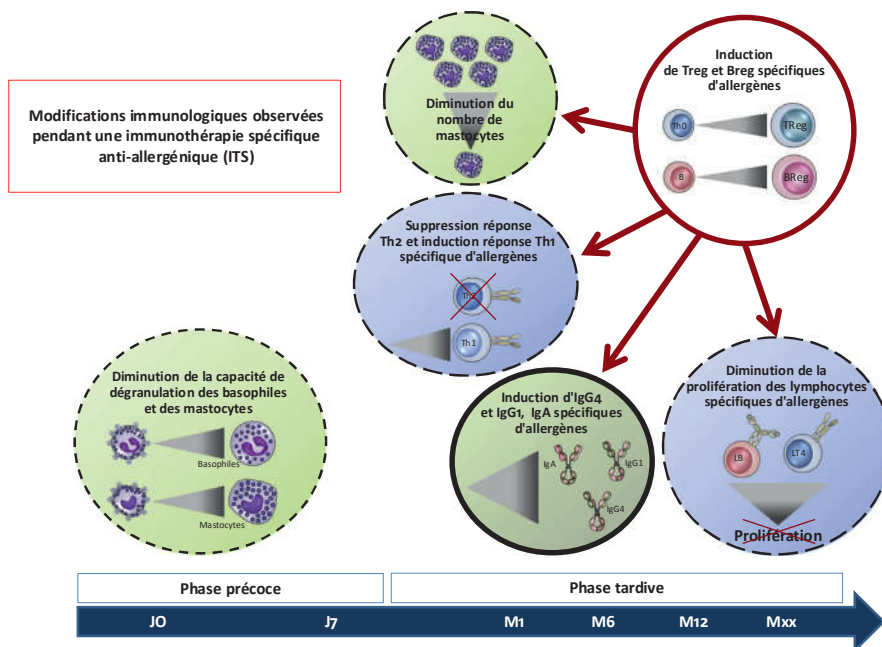


Figure 33.1

Modifications immunologiques observées pendant une immunothérapie spécifique anti-allergénique (ITS).

A. Les mécanismes immunologiques précoces de l'ITS : désensibilisation des effecteurs de l'allergie.

Au cours des premières heures d'une ITS et si la structure conformationnelle tertiaire de l'allergène qui est administré est respectée, les mastocytes et les basophiles ne sont plus activables en présence de l'allergène (figure 33.1). Les mastocytes et les basophiles perdent leur capacité à dégranuler leurs médiateurs. Les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Mais dans les ITS aux médicaments (antibiotiques ou chimiothérapies), l'introduction très progressive et avec des quantités initialement très faibles d'allergène, conduit à une internalisation des récepteurs aux IgE à la surface des basophiles, mais également à une surexpression des récepteurs 2 à l'histamine (HR2) qui peuvent inhiber la signalisation dépendant des IgE/FcER1. De plus, l'augmentation rapide des doses d'allergènes permettrait une reconnaissance préférentielle de l'allergène par les IgG spécifiques permettant une inhibition compétitive de la reconnaissance et de la signalisation par les IgE des basophiles.

B. Les mécanismes immunologiques tardifs de l'ITS : reprogrammation du système immunitaire.

1. La capture et la présentation de l'allergène

Quelle que soit la voie d'administration utilisée, l'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigènes selon le même processus que celui qui permet la mise en place d'une réponse immune spécifique. Elle fait donc intervenir de façon essentielle les cellules dendritiques. Selon leur origine, on distingue classiquement les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et les *myeloid Dendritic Cells* (mDC). Ces cellules sont essentielles pour l'activation des lymphocytes T et leur polarisation en Th1, Th2, Th17 ou Treg. La peau, qui représente une barrière physique avec l'environnement, possède aussi la capacité de présenter l'antigène, car elle est riche en cellules dendritiques, notamment de type myéloïde. On y trouve cependant différentes sous-populations de cellules dendritiques, avec des cellules de Langerhans au niveau de l'épiderme, et deux autres sous-populations au niveau du derme, d'immunophénotype CD1c⁺CD14⁺ ou CD1c⁺CD14⁻. La peau constitue ainsi un site privilégié pour l'administration de l'allergène

justifiant l'ITS par voie sous-cutanée ou plus récemment par voie percutanée. La muqueuse de la cavité buccale est également riche en cellules dendritiques, notamment de type Langerhans, ce qui justifie la voie sublinguale. De même, la muqueuse digestive qui est un site privilégié de la tolérance immunitaire, justifie également la voie orale pour l'ITS. Le type de cellules dendritiques présentes au niveau du site d'administration de l'allergène est important, car certaines de leurs sous-populations sont connues pour induire plus facilement des réponses tolérogènes, comme les cellules de Langerhans, ou inflammatoires comme les cellules dendritiques dermiques ou les cellules plasmacytoïdes. Après administration par voie sous-cutanée, sublinguale ou orale, l'allergène est donc capté par les cellules dendritiques de la peau ou de la muqueuse digestive) par différents mécanismes (pinocytose, phagocytose ou endocytose) avec la participation des TLR pour certains antigènes (par exemple TLR4 pour les acariens).

Une fois internalisés, les allergènes sont classiquement modifiés et associés aux molécules du CMH de classe II. Les cellules dendritiques subissent alors les modifications phénotypiques et fonctionnelles de leur maturation et expriment des marqueurs tels que CD83, des molécules du CMH de classe II et le récepteur de chimiokines CCR7. En parallèle, l'expression des récepteurs aux immunoglobulines et du récepteur de chimiokines CCR6 diminue. L'expression de ces molécules est cependant variable selon la sous-population de cellules dendritiques impliquée, la nature de l'allergène, la posologie de ce dernier ou le site d'injection.

La maturation des cellules dendritiques s'accompagne également d'une modification de leurs capacités de production de cytokines. L'immunothérapie spécifique de l'allergène permet ainsi d'induire, selon les sous-populations de cellules dendritiques impliquées, une production d'IL-12/INF γ , qui sont des cytokines pro-inflammatoires, ou d'IL-10/TGF β , qui sont des cytokines tolérogènes.

Si on ne connaît pas le rôle exact des différentes sous-populations de cellules dendritiques impliquées dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène, les cellules de Langerhans y sont généralement décrites comme tolérogènes, ce qui pourrait jouer un rôle prédominant dans le mécanisme de cette thérapeutique. Les mDC sont également capables d'induire de la tolérance, selon notamment leur degré de maturation ou selon les cytokines qu'elles produisent après leur rencontre avec l'antigène.

La maturation induite par les allergènes s'accompagne également d'une migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires, où se produit la rencontre

avec les lymphocytes T naïfs. Cette migration se fait *via* les canaux lymphatiques sous la dépendance de chimiokines, dont la fonction est d'intervenir sur le chimiotactisme des cellules dendritiques. La diminution notamment de l'expression de CCR6 et l'augmentation de l'expression de CCR7 après la rencontre avec l'allergène permettent aux cellules dendritiques de se localiser au niveau des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels certains vaisseaux et cellules stromales produisent des ligands de CCR7 (CCL19, CCL21) orientant les cellules dendritiques vers les zones riches en lymphocytes T.

Après avoir migré, les cellules qui ont rencontré l'allergène peuvent activer les lymphocytes T naïfs. Cependant, l'immunothérapie spécifique de l'allergène est responsable du recrutement et de l'activation de cellules dendritiques qui possèdent la capacité de produire des cytokines protolégènes ou inflammatoires. L'engagement du TCR des lymphocytes T naïfs par le complexe CMH/peptides de la cellule dendritique, associé à l'engagement des molécules de costimulation et à la présence des cytokines produites par la cellule dendritique, conduit à l'activation et à la différenciation lymphocytaire.

2. La repolarisation vers la voie Th1

L'immunothérapie spécifique de l'allergène, de par sa capacité à induire des cellules dendritiques produisant des cytokines tolégènes ou inflammatoires, permet de modifier la différenciation lymphocytaire préférentiellement Th2 observée chez le patient allergique. Elle conduit notamment à la réorientation des lymphocytes T vers une voie Th1 (figure 33.1). En effet, les cellules dendritiques qui produisent notamment de l'IL-12 favorisent une différenciation des lymphocytes T naïfs Th0 vers une polarisation Th1. Ces lymphocytes producteurs de cytokines inflammatoires (TNF α , INF γ) peuvent alors inhiber la voie Th2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9), prédominante chez le sujet allergique. Les cytokines inflammatoires, comme l'INF γ , peuvent également intervenir au niveau des lymphocytes B sur la commutation de classe des immunoglobulines, en réduisant la production des IgE. Par ailleurs, la diminution de la production des cytokines comme IL-4 et IL-13 liée à la moindre polarisation Th2 est également responsable d'une diminution de la production d'IgE, qui n'apparaît cependant que secondairement au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène.

Par ailleurs, la réduction de la production de cytokines de type IL-4, IL-13, IL-9 ou IL-5, liée à la réduction des lymphocytes Th2, conduit à la réduction des basophiles,

mastocytes et éosinophiles, qui sont dépendantes de ces cytokines et donc à une réduction des symptômes.

3. L'induction de cellules régulatrices : iTreg et iBreg (figure 33.1)

Il s'agit probablement du mécanisme le plus important de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. En effet, la « tolérance clinique » vis-à-vis d'un allergène est associée à la présence en périphérie de lymphocytes T tolérants vis-à-vis du même allergène.

Au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène, certaines cellules dendritiques acquièrent la capacité de produire des cytokines protolégènes comme l'IL-10 ou le TGF β . Ces cellules dendritiques permettent ainsi l'induction de lymphocytes T régulateurs (iTreg), qui se caractérisent notamment par leurs propriétés suppressives, c'est-à-dire capables d'inhiber une prolifération lymphocytaire. Parmi ces Treg induits, les T_R1 se définissent par leur capacité à produire une grande quantité d'IL-10, et les Th3 à produire du TGF β . Dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène, les T_R1 semblent avoir un rôle majeur. En effet, on y observe une augmentation importante *in vivo* des T_R1 en périphérie, avec en parallèle une réduction des symptômes. La suppression spécifique de ces cellules conduit à la réapparition de signes cliniques d'allergie. Cette augmentation des T_R1 s'observe dans les trois à six premiers mois de traitement avec, dans les mois qui suivent, une réduction de leur nombre. Ceci suggère que le rôle de T_R1 intervient surtout dans la phase initiale de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Les Treg augmentent également au niveau des tissus et notamment dans les muqueuses. Les Treg peuvent inhiber non seulement les lymphocytes Th1, mais également les lymphocytes Th2. L'inhibition se fait soit par contact direct (surtout les Treg naturels ou nTreg) ou par des facteurs solubles (iTreg). Dans des modèles animaux, mais également chez l'Homme, le rôle de l'IL-10 et du TGF β produits par les iTreg a été confirmé comme un mécanisme majeur de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. La neutralisation de l'IL-10 ou du TGF β dans ces modèles conduit à une réapparition des symptômes d'allergie. Les iTreg générés au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène permettent *via* leur production d'IL-10 ou de TGF β d'inhiber la polarisation Th2, d'empêcher la commutation de classe vers les IgE en favorisant celle conduisant à la production d'IgG4. Par ailleurs, les lymphocytes iTreg induits par l'immunothérapie spécifique de l'allergène sont spécifiques, c'est-à-dire que la suppression n'intervient que vis-à-vis de l'allergène précis utilisé. Cependant, le mécanisme

d'action des TR1 ou des Th3, préférentiellement induit par l'immunothérapie spécifique de l'allergène, est dépendant de facteurs solubles comme IL-10 ou le TGF β . Ceci explique que si l'immunothérapie spécifique est bien spécifique d'un allergène, elle peut participer à inverser ou bloquer une sensibilisation pour un autre allergène n'ayant aucune similitude structurale (épitope différent). Ce mécanisme immunologique, appelé effet *by stander*, conduit à une modification du profil de réponse immunitaire permettant ultérieurement de réduire le risque de sensibilisation à d'autres molécules.

Tout comme les existent différentes sous populations lymphocytaires *T helper*, il existe des sous-populations B, dont les Breg. Ces derniers sont de description plus récente. Ils interviennent dans le contrôle des réactions inflammatoires excessives et également dans la tolérance aux allergènes. Des Breg producteurs d'IL-10 ou B_R1 ont été rapportés dans les ITS aux venins d'hyménoptères.

L'induction de iTreg et iBreg spécifiques de l'allergène conduit à la mise en place d'une mémoire immunitaire durable qui perdure plusieurs mois et années après l'arrêt de l'immunothérapie. C'est la raison pour laquelle les durées des immunothérapies sont en moyenne entre 2 et 5 ans.

4. La modification de l'isotope préférentiel des IgE vers les IgA, IgG et IgG4 (figure 33.1)

La repolarisation Th1 mais surtout l'induction de populations régulatrices spécifiques (iTreg et iBreg) a pour conséquence d'augmenter la production d'IgA, d'IgG, et particulièrement d'IgG4 (taux multipliés par 10 à 100 dans le sérum). Ceci pourrait avoir pour conséquence bénéfique une fixation préférentielle des allergènes par les IgG au détriment des IgE (Inhibition compétitive pour la reconnaissance de l'allergène).

Il n'existe cependant pas de corrélation entre le taux d'IgG4 et la protection induite par l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Ces anticorps spécifiques de l'allergène pourraient également avoir un effet bloquant sur les réponses IgE-dépendantes.

Par ailleurs, les cellules effectrices de l'allergie comme les basophiles ou les mastocytes expriment des récepteurs aux IgE, comme les récepteurs de haute affinité (FcER1), mais également des récepteurs de faible affinité aux IgG (Fc γ R). Certains (Fc γ RIIB) contiennent dans leur partie intracytoplasmique des motifs inhibiteurs ITIM. Chez le sujet allergique, le co-engagement d'un allergène par une IgE fixée sur son récepteur de haute affinité (FcER1) et par une IgG fixée sur un récepteur inhibiteur de faible affinité (Fc γ RIIB)

conduit au blocage de la signalisation dépendant des IgE et FcER1, ce qui expliquerait un des mécanismes anti-allergiques dépendants des IgG. Par ailleurs, l'ITS conduit à long terme à une réduction de la production d'IgE spécifique et donc du dosage des IgE spécifiques dans le sang. Le ratio IgG4/IgE pourrait être un marqueur intéressant pour évaluer l'efficacité de l'ITS.

5. La réduction des effecteurs de l'allergie (figure 33.1)

L'induction des populations lymphocytaires régulatrices T et B conduit à long terme à une réduction des effecteurs de l'allergie. Il est ainsi classiquement observé après plusieurs mois ou années une diminution du nombre des basophiles, mastocytes ou éosinophiles au cours d'une ITS. Cela ne consiste cependant pas un bon marqueur de l'efficacité de l'ITS.



À retenir

L'immunothérapie spécifique de l'allergène correspond à une réintroduction d'un allergène à visée thérapeutique.

Le plus souvent, elle consiste en l'administration de doses croissantes ou fixes d'allergène sur une longue période.

Des extraits commerciaux sont disponibles pour les aéroallergènes et les venins d'hyménoptères.

L'immunothérapie spécifique de l'allergène induit :

- à court terme (quelques heures à quelques jours) :

- une réduction de la capacité des effecteurs allergiques (basophiles) à dégranuler en présence de l'allergène,

- mais la tolérance clinique disparaît rapidement après arrêt de l'ITS,

- à long terme (quelques mois à quelques années) :

- une inhibition de la voie Th2 et une activation de la voie Th,

- une induction de lymphocytes Treg et Breg spécifiques de l'allergène,

- une modification de la commutation de classe des IgE en faveur des IgG et notamment des IgG4,


- une réduction des cellules effectrices de l'allergie,

- une tolérance clinique qui perdure après l'arrêt de l'ITS.

À long terme, l'immunothérapie spécifique de l'allergène peut aboutir à la guérison du patient.

B978-2-294-75658-0.00034-1, 00034

AUTHOR QUERY FORM

	Book: Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2e édition Chapter:00034	Please e-mail your responses and any corrections to: E-mail: <PMemail>
---	--	---

Dear Author,

Please check your proof carefully and mark all corrections at the appropriate place in the proof (e.g., by using on-screen annotation in the PDF file) or compile them in a separate list. Note: if you opt to annotate the file with software other than Adobe Reader then please also highlight the appropriate place in the PDF file. To ensure fast publication of your paper please return your corrections within 48 hours.

For correction or revision of any artwork, please consult <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

We were unable to process your file(s) fully electronically and have proceeded by

Scanning (parts of) your article

Rekeying (parts of) your article

Scanning the artwork

Any queries or remarks that have arisen during the processing of your manuscript are listed below and highlighted by flags in the proof. Click on the ‘Q’ link to go to the location in the proof.

Location in chapter	Query / Remark: click on the Q link to go Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof		
Q1	S’agit-il des auteurs de ce chapitre ou d’un graphiste cité dans les liminaires ? (Gwladys Bourdenet, Claude Capron, Sylvain Dubucquoi, Valérie Molinier-Frenkel, Michelle Rosenzweig, Jonathan Visentin) <symbol>+</symbol> figures à intégrer au dossier icono.,Les auteurs de ce chapitre <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file</td> <td style="width: 40px; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>
Please check this box or indicate your approval if you have no corrections to make to the PDF file	<input type="checkbox"/>		

Thank you for your assistance.

Assim4, 978-2-294-75658-0

Chapitre

34

c0170

Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc

Hervé Watier³⁸, Olivier Lambotte, Gilles Thibault, Yves Renaudineau

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	274
II. L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques	274
III. Les anticorps thérapeutiques neutralisant des cibles solubles	276
IV. Les anticorps thérapeutiques antagonistes	276
V. Les anticorps thérapeutiques cytolytiques	280
VI. Les anticorps et PFFc à propriété substitutive ou agoniste	281
VII. Les biomédicaments anti-TNF	281

³⁸ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'usage thérapeutique des anticorps commence dès les années 1890 avec l'administration de sérum de chevaux immunisés contre la toxine diphtérique pour guérir le croup, alors même que le terme d'anticorps n'existe pas encore. Après la sérothérapie antidiphtérique, suivront les sérothérapies antitétanique, antivenimeuse, antipesteuse, antiméningococcique, et bien d'autres, déclenchant une première révolution thérapeutique. La purification de la fraction immunoglobulinique du sérum ou du plasma, la production de fragments Fab et F(ab')₂, et le recours à des plasmas humains dès que cela fut envisageable, ont par la suite permis d'améliorer la tolérance de ces préparations. Provenant d'organismes immunisés, elles contiennent des anticorps présentant de nombreuses spécificités antigéniques : on parle maintenant de préparations polyclonales (d'anticorps ou d'immunoglobulines).

En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein mettent au point la technologie des hybridomes qui permet d'immortaliser et de faire proliférer des clones de lymphocytes B de souris produisant chacun un seul type d'anticorps. Ces anticorps, dits monoclonaux, reconnaissent un seul épitope. Grâce à l'ingénierie moléculaire (technologie des protéines recombinantes), il fut ensuite possible de rendre ces anticorps monoclonaux de plus en plus humains, puis totalement humains, et de construire des protéines thérapeutiques comprenant une portion Fc d'IgG humaine (protéines de fusion à portion Fc ou PFFc) (figure 34.1). Ces progrès ont permis que les anticorps recombinants et les autres biomédicaments apparentés révolutionnent à nouveau la thérapeutique à partir de la fin des années 1990, avec des progrès continus qui leur permettent de soigner des maladies toujours plus nombreuses (figure 34.2). Ils sont maintenant durablement installés dans l'arsenal thérapeutique et leur nombre va sensiblement s'accroître dans les prochaines décennies (plus de 500 sont actuellement en essai clinique), sans compter l'apparition des biosimilaires à l'expiration des brevets (similaires en termes de qualité et d'efficacité).

Au sein des protéines thérapeutiques (biomédicaments), les anticorps et la plupart des PFFc occupent en effet une place bien particulière. D'une part, ils peuvent reconnaître une vaste palette de cibles, d'où un potentiel considérable d'indications thérapeutiques différentes. D'autre part, ils agissent comme les médicaments chimiques classiques en modulant les propriétés physiologiques et en interférant avec les processus physiopathologiques. Leur taille ne leur permet cependant pas de franchir la membrane plasmique

et de pénétrer dans le cytoplasme des cellules, ce que font de nombreux médicaments chimiques. Par contre, l'extrême spécificité de reconnaissance de l'épitope sur la cible thérapeutique par le paratope de l'anticorps limite les toxicités observées avec certains médicaments chimiques reconnaissant d'autres cibles que celle visée (toxicité *off-target*). Enfin, la présence fréquente d'une portion Fc vient ajouter de nouvelles propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, impensables avec les médicaments chimiques.

II. L'immunogénicité des anticorps thérapeutiques

Les immunoglobulines sont des protéines, donc potentiellement immunogènes, et leur administration comporte un risque d'induction d'anticorps (anticorps anti-anticorps). La survenue d'anticorps antibiomédicament peut entraîner une diminution d'efficacité par neutralisation et/ou accélération de la clairance. Par ailleurs, des réactions immunitaires indésirables peuvent survenir, à type d'anaphylaxie (hypersensibilité de type I), de maladie sérique (hypersensibilité de type III) ou simplement de réactions au point d'injection.

L'efficacité et la tolérance de la sérothérapie ont pu être améliorées quand les sérums équins antitétaniques ont pu être remplacés par des préparations d'immunoglobulines polyclonales issues de donneurs vaccinés contre la toxine tétanique. De même, l'échec relatif des anticorps monoclonaux d'origine murine dans les années 1980, lié à leur immunogénicité, a poussé au développement d'anticorps monoclonaux rendus plus humains (figure 34.1). Les différentes étapes du processus d'humanisation des anticorps monoclonaux ont conduit au remplacement des domaines constants puis des régions charpentes des domaines variables des immunoglobulines murines par leurs homologues humains, réduisant leur potentiel immunogène, augmentant leur durée d'action et leur efficacité *in vivo* (figure 34.1). Les suffixes (m)omab, ximab, zumab, (m)umab retracent les progrès de cette ingénierie, puisqu'ils correspondent respectivement aux anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés et humains (figure 34.1).

Cependant, quel que soit le degré d'humanisation, et même si l'anticorps dérive de gènes d'immunoglobulines humains, le paratope reste issu d'une recombinaison génétique unique et garde un certain potentiel d'immunogénicité (idiotypic). Autrement dit, tout anticorps même humain reste potentiellement immunogène.

34. Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc

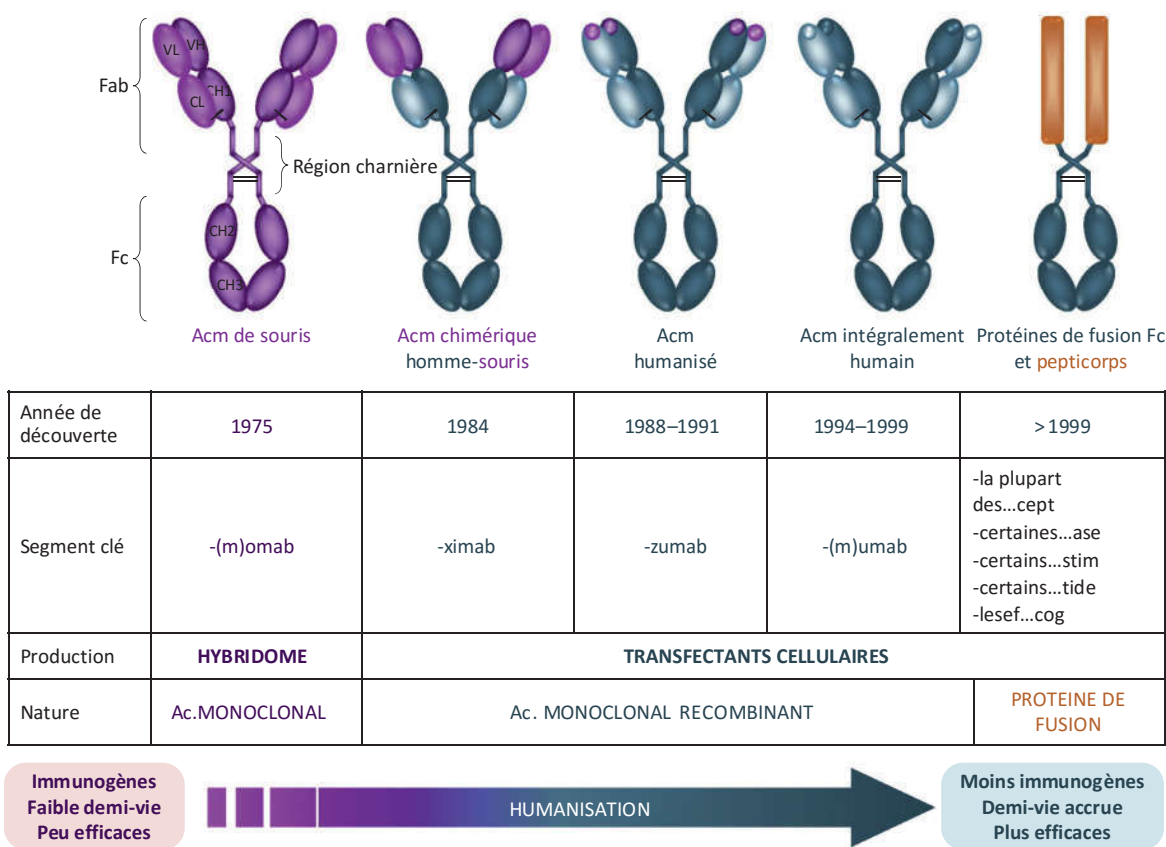


Figure 34.1

Structure des différents types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques et des protéines de fusion.

Les anticorps monoclonaux murins (en rose), issus d'hybridomes, souffraient d'un manque d'efficacité, d'une faible demi-vie et d'une forte immunogénicité. L'essor des technologies de recombinaison de l'ADN (qui suppose une production de la protéine « recombinante » par des cellules-usine) a permis de remplacer peu à peu les portions murines de l'anticorps (en rose) par des portions humaines (en bleu), ou de concevoir des protéines artificielles (protéines de fusion) comprenant une portion Fc d'IgG. D'autres formats d'anticorps plus exotiques sont également possibles mais ne sont pas figurés ici, tels que des anticorps bispécifiques (comportant deux paratopes différents), des fragments V simple chaîne (scFv, avec VH et VL), des anticorps simple domaine (issus de domaines VHH de camélidés).

Reprise (avec modifications) de Broutin M, Watier H. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG)*. 2016-2; 97-108.

Par ailleurs, la présence d'une portion Fc γ (provenant d'IgG) humaine plutôt que murine a entraîné une augmentation de la demi-vie de l'anticorps par liaison au récepteur FcRn et, dans le cas des IgG1, d'une amélioration du recrutement des effecteurs de l'immunité grâce à une meilleure liaison au C1q et/ou aux récepteurs Fc γ R des cellules cytotoxiques ou phagocytaires (voir chapitre 15). Le fait que la portion Fc γ puisse conférer des propriétés pharmacocinétiques intéressantes par la liaison au FcRn est exploité dans de nombreuses PFFc, qui peuvent être des formes solubles de récepteurs jouant le rôle d'antagonistes compétitifs (tous les suffixes -cept), mais aussi différents agonistes ou protéines substitutives.

La meilleure façon de classer les anticorps thérapeutiques et les autres biomédicaments modulateurs est de s'appuyer sur leurs mécanismes d'action. Ainsi, les paragraphes qui suivent vont aborder successivement les anticorps neutralisant des cibles solubles, les anticorps antagonisant des récepteurs membranaires, les anticorps reconnaissant des antigènes membranaires et provoquant la mort des cellules-cibles (figure 34.3). Les figures 34.4 à 34.6 suivent ce découpage, en fournissant la liste de tous les anticorps et PFFc disposant d'une autorisation de mise sur le marché en 2017 ou qui devraient l'obtenir en 2018.

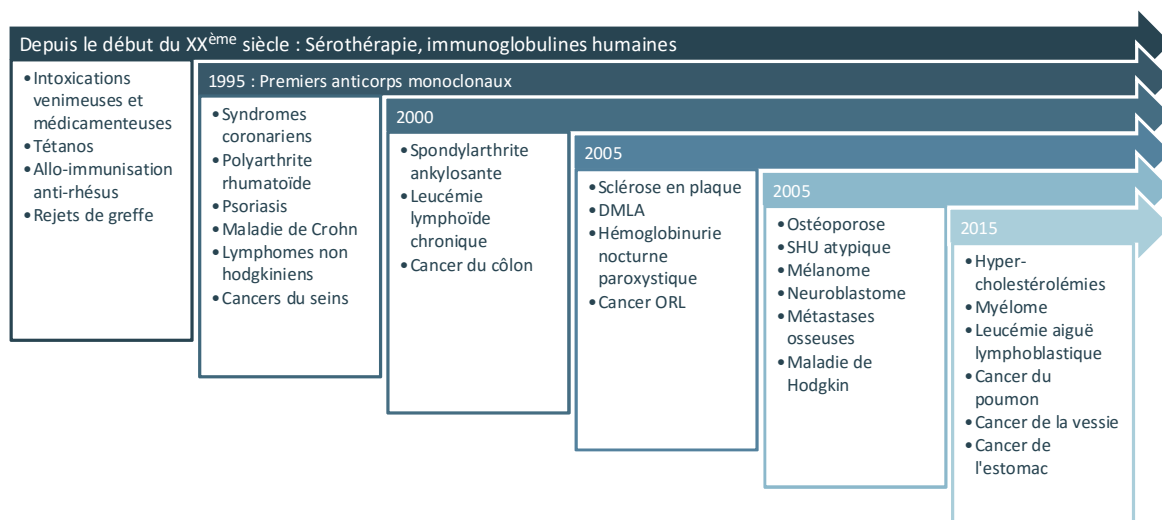


Figure 34.2

Expansion croissante et continue des indications des anticorps thérapeutiques et des protéines de fusion à portion Fc.

Avant la mise sur le marché des anticorps monoclonaux recombinants (1995), les indications se limitaient à celles de la sérothérapie historique et des préparations d'immunoglobulines humaines. De façon arbitraire, ont ensuite été considérées des périodes quinquennales, et pour chacune ont été figurées les nouvelles indications significatives des anticorps qui, à chaque fois, s'additionnent à celles qui existaient déjà.

Figure conçue par Véolyne Saisanavongphet.

III. Les anticorps thérapeutiques neutralisant des cibles solubles

Si l'anticorps se lie à l'antigène avec suffisamment d'affinité et que l'épitope reconnu concerne un site critique dans la fonction de l'antigène cible, l'anticorps exerce une action de neutralisation. Décrite dès les origines de la sérothérapie, cette action pharmacologique simple et efficace fait toujours recette (figure 34.3). À peu près tous les formats peuvent être utilisés puisque c'est le paratope ou le site de liaison des PFFc qui contribuent avant tout à l'activité. On trouve ainsi des IgG entières (IgG1, IgG2 ou IgG4), des PFFc intégrant des domaines extra-cellulaires de récepteurs ou des fragments Fab et F(ab)₂ qui sont par définition dépourvus de Fc et ont une courte demi-vie plasmatisque. Ces derniers ne peuvent donc être employés que dans des situations aiguës (envenimation, intoxication) ou en administration locale (ranibizumab en intraoculaire). Utiliser des fragments d'anticorps en administration systémique et pour des maladies chroniques reste néanmoins possible à la condition d'employer diverses astuces pour prolonger leur durée de vie : pégylation préalable du fragment (conjugaison chimique de résidu polyéthylène glycol, comme pour le certolizumab pégol), anticorps bispécifique avec l'un des paratopes reconnaissant la cible et l'autre permettant un amarrage à l'albumine pour bénéficier de sa longue

demi-vie plasmatisque, qui dépend du FcRn comme les IgG (exemple du caplacizumab).

Les cibles antigéniques peuvent être exogènes (venins, toxines, virus), mais sont le plus souvent des protéines de l'organisme (cytokines, facteurs de croissance, protéases, etc.) (figure 34.4). Le biomédicament empêche alors l'interaction entre ces molécules ou ces virus avec leurs partenaires moléculaires dans l'organisme (récepteurs cellulaires, substrats, etc.) (figure 34.3). Lorsque la cible est un composé propre à l'organisme, les conséquences de cette neutralisation sont une abolition des fonctions de ce composé, sur laquelle reposent les effets thérapeutiques (et parfois certains effets secondaires). En matière d'immunopathologie, les anticorps neutralisant des composants de l'immunité ont permis des avancées thérapeutiques notables, et ont aussi fait progresser les connaissances physiopathologiques (cf. exemples discutés dans la figure 34.4).

IV. Les anticorps thérapeutiques antagonistes

Cibler spécifiquement un récepteur membranaire, et bloquer la liaison de son ou de ses ligands ou son fonctionnement (figure 34.3), n'est devenu réellement possible qu'avec les anticorps monoclonaux, qui ont permis de démembrer

34. Les cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à portion Fc

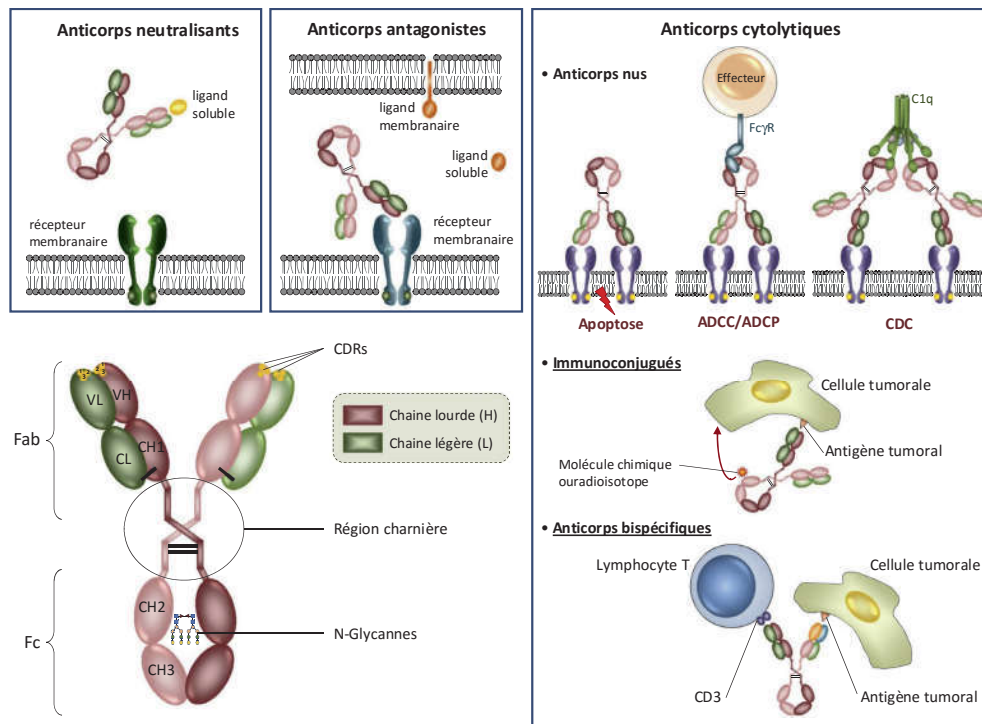


Figure 34.3

Mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques.

Les anticorps neutralisent leur antigène-cible (soluble) ou antagonisent leur récepteur membranaire *via* leur paratope, constitué des 6 régions déterminant la complémentarité (3 dans le VH et 3 dans le VL) et regroupées à l'extrémité distale du bras Fab. La portion Fc, quand elle existe, sert alors avant tout à assurer une longue demi-vie plasmatique et une bonne distribution. Les anticorps cytolytiques peuvent fonctionner de multiples façons. Ils peuvent induire de l'apoptose, activer le complément par la voie classique (cytotoxicité dépendante du complément, CDC) et recruter des cellules effectrices de l'immunité exprimant des FcγR, déclenchant des phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) ou de phagocytose dépendante d'anticorps (ADCP). Des effets cytotoxiques peuvent aussi être obtenus par des anticorps conjugués à des radioisotopes ou à de puissants agents cytotoxiques, ou par des anticorps bispécifiques, forçant la formation de conjugués entre lymphocytes T CD3 et cibles. La nature de la chaîne lourde (domaines constants) détermine la sous-classe d'IgG et la capacité de la portion Fc à recruter fortement (IgG1) ou faiblement (IgG2, IgG4) les effecteurs de l'immunité. Des mutations artificiellement introduites dans la séquence de l'IgG1 ou la manipulation du N-glycane du domaine CH2 peuvent conduire à une abolition des fonctions effectrices (IgG1 silencieuses) ou au contraire leur augmentation (IgG1 dopées). IgG2, IgG4 et IgG1 silencieuses sont préférées quand il faut un pur antagoniste (sans risque de cytotoxicité), et IgG1 ou IgG1 dopées sont préférées pour un anticorps cytotoxique.

Adapté de Congy-Jolivet N et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 et de Broutin M, Watier H. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG)*. 2016-2; 97-108.

les antigènes de surface dès la fin des années 1970. Comme pour les anticorps neutralisants, les anticorps spécifiques d'un récepteur membranaire ne sont antagonistes que s'ils reconnaissent des épitopes impliqués dans la reconnaissance des ligands et qu'ils interfèrent avec la liaison. De ce fait, les anticorps antagonistes de récepteurs ont des profils d'activité qui ne sont pas très différents de ceux des anticorps neutralisant leur ligand, à moins que le récepteur n'ait plusieurs ligands, ou que le ligand n'ait plusieurs récepteurs. Ainsi à titre d'exemple, le bévacizumab (figure 34.4) ne neutralise que VEGF-A, et l'empêche d'interagir avec l'un et l'autre de ses récepteurs (VEGFR1 et VEGFR2), tandis que le ramucirumab (figure 34.5) antagonise le seul récep-

teur VEGFR2, l'empêchant d'être reconnu par VEGF-A, VEGF-B et VEGF-D.

Les biomédicaments antagonistes utilisés en thérapeutique peuvent être regroupés en selon le type de récepteurs qu'ils reconnaissent (figure 34.5). Comme pour les anticorps neutralisants, ils peuvent être de tous les formats (toute sous-classe d'IgG, PFFc et fragments), puisque c'est essentiellement la reconnaissance par le paratope (ou le site de liaison de la PFFc) qui importe. Néanmoins, puisqu'il s'agit de cibles membranaires, les anticorps antagonistes de sous-classe IgG1 pourraient également activer des fonctions effectrices (activation du complément, recrutement de cellules cytotoxiques ou phagocytaires portant des FcγR)

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Encadré A Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction neutralisante (les cibles étant des antigènes solubles)		
Antidotes	F(ab) ₂ équins anti-venin de vipère Fab ovins anti-digitaliques idarucizumab, IgG1 anti-dabigatran	◦ Envenimation vipérine ◦ Antidote digitaliques ◦ Antidote dabigatran
Antitoxines bactériennes (radical -ba(c)- ou -tox-)	Immunoglobulines humaines anti-toxine tétanique raxibacumab, IgG1 anti-toxine charbonneuse oblitoximab, IgG1 anti-toxine charbonneuse bezlotoxumab, IgG1 anti-toxine de <i>Clostridium difficile</i>	◦ Tétanos ◦ Maladie du charbon (bioterrorisme) ◦ Maladie du charbon (bioterrorisme) ◦ Prévention des infections récurrentes à <i>C. difficile</i>
Antiviraux (radical -v(ir)-)	Immunoglobulines humaines anti-CMV Immunoglobulines humaines anti-VHB palivizumab, IgG1 anti-protéine F du VRS	◦ Prévention des infections à CMV ◦ Prévention des infections à VHB ◦ Prévention des infections néonatales à VRS
Anti-cytokines et anti-facteurs de croissance (radical -li-, -kin- ou -ibi- pour les anticorps, -cept pour les PFFc)	Famille du TNF infliximab, IgG1 anti-TNF-α étanercept, PFFc anti-TNF (TNF-α et TNF-β) adalimumab, IgG1 anti-TNF-α certolizumab pégyol, Fab pégylé anti-TNF-α golimumab, IgG1 anti-TNF-α dénozumab, IgG2 anti-RANKL Famille du VEGF bévacizumab, IgG1 anti-VEGF-A ranibizumab, Fab anti-VEGF-A aflibercept, PFFc anti-VEGF-A, VEGF-B, PIGF Famille des interleukines canakinumab, IgG1 anti-IL-1β mépilizumab, IgG1 anti-IL-5 reslizumab, IgG1 anti-IL-5 siltuximab, IgG1 anti-IL-6 ustékinumab, IgG1 anti-IL-12 et IL-23 séculinumab, IgG1 anti-IL-17A ixékizumab, IgG4 anti-IL-17A tildrakizumab, IgG1 anti-IL-23 guselkumab, IgG1 anti-IL-23 risankizumab, IgG1 anti-IL-23	◦ Psoriasis, PR, SPA, MC, RCH ◦ Psoriasis, PR, SPA ◦ Psoriasis, PR, SPA, MC, RCH ◦ Psoriasis, SPA ◦ RCH, PR, SPA ◦ Ostéoporose, métastases osseuses ◦ DMLA, K rein, K colorectal, K sein, K ovaires, K col de l'utérus, K bronchique NPC ◦ DMLA, œdème maculaire ◦ DMLA, œdème maculaire, K colorectal ◦ Cryopyrinopathies, arthrite juv. et a. goutteuse ◦ Asthme éosinophilique ◦ Asthme éosinophilique ◦ Maladie de Castelman ◦ Psoriasis, MC ◦ Psoriasis, PR, SPA ◦ Psoriasis ◦ Psoriasis ◦ Psoriasis ◦ Psoriasis
Anticorps anti-protéines solubles de l'immunité (radical -(I)-)	omalizumab, IgG1 anti-IgE écuzumab, IgG2/4 anti-facteur C5 du complément lanadélumab, IgG1 anti-kallicréine plasmatique	◦ Asthme, urticaire chronique ◦ HPN, SHU atypique, myasthénie ◦ Angioedèmes à kinines
Anticorps anti-protéines de l'hémostasie (radical -ci-)	caplacizumab, Acsd bispéc. anti-vWF x anti-albumine	◦ Purpura thrombotique thrombopénique
Anticorps anti-neuropeptides et anti-facteurs de croissance neuronaux (radical -n(eu)-)	galcanezumab, IgG4 anti-CGRP frémanezumab, IgG2 anti-CGRP tanezumab, IgG2 anti-NGF	◦ Migraine ◦ Migraine ◦ Antalgique (gonarthrose)
Anticorps anti-protéines du métabolisme (radical -oc-)	évolocumab, IgG2 anti-PCSK9 alirocumab, IgG1 anti-PCSK9	◦ Hypercholestérolémies familiales ◦ Hypercholestérolémies familiales
<small>Abréviations : CMV, cytomégalo virus ; VHB, virus de l'hépatite B ; VRS, virus respiratoire syncytial ; PFFc, protéine de fusion à portion Fc d'IgG ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SPA, spondylarthrite ankylosante ; MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge ; K, cancer ; NPC, non à petites cellules ; Acsd, anticorps simple domaine de camélidé ; HPN, hémoglobinurie paroxystique nocturne ; SHU, syndrome hémolytique et urémique atypique.</small>		

Exemples de contributions des anticorps neutralisants aux connaissances immunopathologiques.

Le cas particulier des anti-TNF, véritable révolution thérapeutique dans de nombreuses maladies, est traité dans un paragraphe spécifique de ce chapitre 31.

L'efficacité clinique des anti-RANKL pour contrôler l'excès de résorption osseuse dans l'ostéoporose et les métastases osseuses confirme l'importance de cette cytokine de la famille du TNF comme facteur de différenciation des ostéoclastes.

L'efficacité clinique des anticorps anti-IL-5 permet de confirmer l'importance de cette cytokine de type Th2 sur la composante inflammatoire dépendante des éosinophiles dans l'asthme.

L'efficacité des anticorps neutralisant l'IL-23 ou l'IL-17 confirme l'importance des Th17 dans le psoriasis.

L'efficacité du lanadélumab dans les angioedèmes démontre l'importance de la kallicréine plasmatique, habituellement considérée comme une protéase de l'hémostasie, dans la génération de la bradykinine (BK), ainsi que l'importance de la BK dans les manifestations angiodémeuses.

L'efficacité de l'écuzumab, anti-complément C5 qui bloque l'action des C5-convertases et le clivage du C5, est assez logique dans l'hémoglobinurie nocturne paroxystique et le syndrome hémolytique et urémique atypique, caractérisés par un défaut de la régulation du complément et un excès d'activation. Provoquant un déficit dans l'une des protéines du complexe d'attaque membranaire, il provoque une sensibilité accrue aux infections à bactéries encapsulées, nécessitant une prophylaxie vaccinale vis-à-vis du méningocoque. Mais au final, c'est l'activité de l'écuzumab dans la myasthénie qui est beaucoup plus inattendue : elle apporte des arguments cliniques solides suggérant que les autoanticorps anti-récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ne sont pas seulement des antagonistes de ce récepteur et qu'ils exercent aussi un effet pathogène sur les terminaisons nerveuses, par activation du complément.

L'efficacité de l'omalizumab (anticorps anti-IgE) dans l'asthme allergique confirme évidemment le rôle de cette classe d'immunoglobulines dans l'hypersensibilité de type I, mais son efficacité dans l'urticaire chronique est plus surprenante dans la mesure où cette maladie n'est pas dépendante des IgE. L'omalizumab se lie à la portion Fc des IgE, et empêche celles-ci de se lier au FcεR1 des mastocytes et des basophiles, prévenant la dégranulation en cas de stimulation allergénique. Sous l'effet de l'omalizumab, il se produit une diminution de l'expression du FcεR1 (normalement entretenue par la présence des IgE en surface), et par conséquent une désensibilisation plus globale des mastocytes, qui deviennent beaucoup moins répondeurs à différents stimuli, d'où sans doute l'effet dans l'urticaire chronique.

Figure 34.4

Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction neutralisante (les cibles étant des antigènes solubles).

et exercer une activité cytolytique sur la cellule-cible (voir ci-dessous). Ceci peut être bénéfique pour des anticorps antagonistes de récepteurs de facteurs de croissance exprimés par des cellules cancéreuses (cétuximab, trastuzumab, olaratumab, etc.), mais délétère pour des cellules saines. En pratique et pour des raisons obscures, certaines IgG1 n'exercent cependant pas ou peu d'activité cytotoxique (basiliximab). Malgré tout, pour éviter tout risque de cytopénie, la tendance est d'utiliser de plus en plus les IgG2 ou

les IgG4 qui activent peu les fonctions effectrices, ou des IgG1 rendues « silencieuses » par mutation, avec élimination ou non des résidus N-glycanniques du domaine CH2 de l'immunoglobuline (védolizumab, abatacept, bélatcept, atézolizumab, durvalumab).

La plupart des anticorps antagonistes ont des propriétés immunosuppressives utiles dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes, par blocage de récepteurs d'interleukines, de molé-

Encadré B	
Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction antagoniste (les cibles étant des récepteurs membranaires)	
Anti-récepteurs de cytokines et de facteurs de croissance	
Famille des récepteurs d'interleukine (immunosuppresseurs)	
inolimomab, IgG1 murine anti-IL-2R α (CD25)	◦ Maladie du greffon contre l'hôte
basiliximab, IgG1 anti-IL-2R α (CD25)	◦ Prévention du rejet de greffe
daclizumab, IgG1 anti-IL-2R α (CD25)	◦ SEP
dupilumab, IgG anti-IL-4R α (CD124)	◦ Dermatite atopique
benralizumab, IgG anti-IL-5R α (CD125)	◦ Asthme
tocilizumab, IgG1 anti-IL-6R α (CD126)	◦ PR
sarilumab, IgG1 anti-IL-6R α (CD126)	◦ PR
brodalumab, IgG2 anti-IL-17RA (CD217)	◦ Psoriasis
Famille de récepteurs de f. de croissance, à activité tyrosine kinase (antitumoraux)	
cétuximab, IgG1 anti-EGFR	◦ K colorectal et KORL
panitumumab, IgG2 anti-EGFR	◦ K colorectal
nécitumumab, IgG1 anti-EGFR	◦ K bronchique NPC
trastuzumab, IgG1 anti-HER2	◦ K sein et estomac
pertuzumab, IgG1 anti-HER2	◦ K sein
trastuzumab emtansine, IgG1 conjuguée anti-HER2	◦ K sein
ramucirumab, IgG1 anti-VEGFR2	◦ K estomac
olaratumab, IgG1 anti-PDGFR α	◦ Sarcome des tissus mous
Famille des récepteurs couplés aux protéines G (divers)	
érénumab, IgG2 anti-récepteur CGRP	◦ Migraine
Anti-molécules d'adhésion	
Famille des intégrines (antiagrégants plaquettaires ou immunosuppresseurs)	
abciximab, Fab d'IgG1 anti-intégrine α IIb β IIIa	◦ Angor instable
natalizumab, IgG4 anti-intégrines α 4 (α 4 β 1 et α 4 β 7)	◦ SEP
védolizumab, IgG1 silencieuse anti-intégrine α 4 β 7	◦ MC, RCH
Famille des sélectines	
crizanlizumab, IgG2 anti-sélectine P	◦ Drépanocytose
Anti-molécules de costimulation lymphocytaire (immunosuppresseurs)	
abatacept, PFFc d'IgG1 silencieuse anti-CD80 et CD86	◦ PR
bélatacept, PFFc d'IgG1 silencieuse anti-CD80 et CD86	◦ Prévention du rejet de greffe
bélimumab, IgG1 anti-BAFF (BLyS)	◦ Lupus érythémateux disséminé
Anti-points de contrôle de l'activation lymphocytaire (immunostimulants non spécifiques)	
ipilimumab, IgG1 anti-CTLA4	◦ Mélanome
pembrolizumab, IgG4 anti-PD1	◦ Mélanome, K bronchique NPC
nivololumab, IgG4 anti-PD1	◦ Mélanome, K bronchique NPC, K sein, LH
atézolizumab, IgG1 silencieuse anti-PD-L1	◦ Carcinome urothélial, K bronchique NPC
durvalumab, IgG1 silencieuse anti-PD-L1	◦ Carcinome urothélial
avélumab, IgG1 anti-PD-L1	◦ Carcinome à cellules de Merkel
Abréviations : SEP, sclérose en plaques; PR, polyarthrite rhumatoïde; K, cancer; NPC, non à petites cellules; MC, Maladie de Crohn; RCH, rectocolite hémorragique; LH, lymphome de Hodgkin;	

Exemples de contributions des anticorps antagonistes aux connaissances immunopathologiques.

L'efficacité du dupilumab dans la dermatite atopique confirme évidemment la nature Th2 de cette affection, mais il ne faut pas oublier que la chaîne α du récepteur de l'IL-4 fait aussi partie du récepteur de l'IL-13, et qu'il est donc impossible de prouver par cet anticorps laquelle des deux cytokines joue le rôle principal.

Le cétuximab est le seul dont les domaines variables (VH) expriment un N-glycane très exposé. Produit en cellules de souris, ces glycanes sont terminés par des résidus α 3Gal absents dans l'espèce humaine. Certains individus (1–2%) produisent des IgE anti- α 3Gal et sont exposés au risque de manifestation anaphylactique à la 1^{ère} perfusion de cétuximab.

Les anticorps anti-intégrines lymphocytaires perturbent le trafic des lymphocytes qui les expriment, et les empêchent d'atteindre les sites où ils provoquent l'inflammation. Le natalizumab bloque les interactions avec VCAM-1 et MAdCAM-1, provoque une rétention des lymphocytes dans la circulation sanguine (hyperlymphocytose), et présente un risque élevé de leucoencéphalite multifocale progressive à virus JC, considéré acceptable chez les patients atteints de SEP mais non acceptable chez les patients atteints de MC et de RCH. Le védolizumab a donc été développé pour ces patients, car il ne bloque que l'interaction avec MAdCAM-1 et l'adressage des lymphocytes dans les muqueuses.

Abatacept et bélatacept sont deux variantes de "CTLA4-Ig", PFFc avec la portion extracellulaire de CTLA-4 qui reconnaît les molécules B7 (CD80 et CD86) avec une plus forte affinité que CD28. Abatacept comporte la forme naturelle du CTLA-4, suffisante pour traiter la polyarthrite rhumatoïde mais insuffisamment efficace en transplantation, pour laquelle le bélatacept a été développé, avec une forme mutée de CTLA-4 encore plus affine pour les molécules B7. Dans les deux cas, la portion Fc de l'IgG1 a été rendue silencieuse pour ne pas tuer les cellules présentatrices d'antigènes exprimant les molécules B7.

Figure 34.5

Les anticorps thérapeutiques et protéines de fusion Fc à fonction antagoniste (les cibles étant des récepteurs membranaires).

cules d'adhésion ou de molécules de costimulation (figure 34.5), ce qui peut entraîner des risques de sensibilité accrue aux infections (voire à certains cancers). Mais certains anticorps antagonistes présentent des effets diamétralement opposés dès lors qu'ils ciblent les points de contrôle de l'activation immunitaire (récepteurs impliqués dans le contrôle de l'activation des lymphocytes), ce qui réactive des lymphocytes T antitumoraux mais peut conduire à « réveiller » des lymphocytes autoréactifs anergisés, avec un risque d'induction d'auto-immunité (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab, etc.). Ces anticorps sont indiqués dans le traitement d'un nombre croissant de cancers (et pourraient peut-être s'avérer utiles dans le traitement

de maladies infectieuses comme des infections virales chroniques). Cette révolution thérapeutique actuellement décrite sous le terme d'« immunothérapie » (terme qui comprend de nombreuses acceptions et dont l'usage n'est pas recommandé) soulève de nombreuses interrogations car, d'une part, une assez faible proportion de patients répond au traitement sans qu'on ne dispose de marqueur prédictif robuste de réponse à ce jour, et d'autre part, l'immunostimulation n'étant pas spécifique des néoantigènes tumoraux, elle peut donc entraîner des manifestations d'auto-immunité (colites, endocrinopathies, etc.) pour lesquelles il faut parfois employer des anticorps immunosuppresseurs (anti-TNF, tocilizumab).

V. Les anticorps thérapeutiques cytolytiques

Ces anticorps reconnaissant des antigènes membranaires ont été sélectionnés pour exercer un effet cytolytique (ou cytotoxique), indépendamment de la fonction de l'antigène-cibles (figure 34.6). Ils ne sont donc pas classés par familles de cibles moléculaires contrairement aux anticorps neutralisants et antagonistes, mais par type cellulaire ciblé.

Ils comprennent des anticorps polyclonaux (sous forme d'IgG non fragmentées) et surtout des anticorps monoclonaux de la sous-classe IgG1 humaine, capables d'activer le complément par la voie classique ce qui favorise la formation du complexe d'attaque membranaire (lyse directe) ainsi qu'une opsonisation par le C3b/C3bi, et/ou de recruter les cellules effectrices de l'immunité exprimant des FcγR (figure 34.3). Certains possèdent en outre des capacités propres à induire des phénomènes d'apoptose (rituximab, obinutuzumab) ou à concentrer les antigènes cibles dans des microdomaines membranaires pour favoriser l'activation du complément (rituximab, ofatumumab). Enfin, à l'inverse des anticorps antagonistes où la tendance est aux IgG1 rendues silencieuses, apparaissent des IgG1 dopées par mutation protéique ou ingénierie glycannique afin d'accroître leurs capacités à recruter des effecteurs de l'immunité et leur activité cytotoxique (obinutuzumab, mogamulizumab).

À ces anticorps s'ajoutent des anticorps d'origine et de nature diverses, modifiés chimiquement pour être conjugués à des radioisotopes (radio-immunoconjugués) ou à des composés fortement cytotoxiques (*Antibody-Drug Conjugates*). Dans ce cas, la partie anticorps a essentiellement pour fonction de véhiculer les composés cytotoxiques, de les amener aux cellules cancéreuses sans risquer leur dissémination dans l'organisme (toxicité) et le plus souvent de provoquer leur internalisation dans la cellule. Le cas du brentuximab védotine est assez emblématique. Comme anticorps « nu » (brentuximab seul), il n'avait démontré aucune activité clinique, mais une fois conjugué à la védotine, il s'est révélé très efficace dans les maladies de Hodgkin réfractaires.

Une dernière catégorie, encore émergente, est à rattacher aux anticorps cytolytiques. Il s'agit des anticorps bispécifiques qui reconnaissent la cible par un paratope et les lymphocytes T (CD3) par l'autre paratope. Ces anticorps forcent donc la reconnaissance de cellules tumorales par des lymphocytes T CD4 ou CD8, indépendamment de la spécificité antigénique du TCR de ces derniers (formation de conjugués effecteur-cible) (figure 34.3). Il se produit alors un recrutement massif d'effecteurs lymphocytaires, qui déversent leur arsenal cytotoxique sur les cellules tumorales tout en libérant de nombreuses cytokines, source d'effets indésirables en partie contrôlables par l'administration concomitante d'un autre anticorps, le tocilizumab

Encadré C		
Les anticorps thérapeutiques cytolytiques (les cibles étant des antigènes membranaires)		
Antileucocytaires (oncohématologie ou immunosuppresseurs)		<p style="text-align: center;"><i>Exemples de contributions des anticorps antagonistes aux connaissances immunopathologiques.</i></p> <p>Le sérum antilymphocytaire (SAL) de lapin est une préparation d'Ig polyclonales et surtout polyspécifiques, reconnaissant de nombreux antigènes membranaires. La déplétion T profonde induite transitoirement permet les prises d'allogreffes. Leur caractère xénogénique et polyclonal explique le risque de maladie sévère (hypersensibilité de type III).</p> <p>En utilisant le rituximab pour traiter des lymphomes survenant au décours de polyarthrites rhumatoïdes, on s'est aperçu qu'il améliorerait cette affection, puis d'autres maladies autoimmunes. Le rituximab induit une lymphopénie B et une diminution de la production d'autoanticorps (avec une hypogammaglobulinémie sur le long terme), mais il peut aussi induire une lymphopénie T CD4+, d'origine mal expliquée, et en corollaire une sensibilité accrue aux infections opportunistes.</p>
Immunoglobulines de lapin anti-lymphocytes humains	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Prévention rejet de greffe, maladie GvH, aplasie médullaire ◦ LNH, LLC, PR 	
rituximab, IgG1 anti-CD20	◦ LHN	
ibritumomab tiuxétan (⁹⁰ Y), IgG1 murine radioconj. anti-CD20	◦ LLC	
ofatumumab, IgG1 anti-CD20	◦ SEP	
ocrelizumab, IgG1 anti-CD20	◦ LLC, lymphome folliculaire	
obinutuzumab, IgG1 dopée anti-CD20	◦ LH, LNH	
brentuximab védotine, IgG1 conjuguée anti-CD30	◦ Myélome multiple	
daratumumab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple	
isatuximab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple	
élotuzumab, IgG1 anti-SLAMF7	◦ SEP	
alemtuzumab, IgG1 anti-CD52	◦ Lymphomes T cutanés	
mogamulizumab, IgG1 dopée anti-CCR4	◦ LAM	
gemtuzumab ozogamicine, IgG4 conjug. anti-CD33	◦ LAL	
inotuzumab ozogamicine, IgG4 conjug. anti-CD22		
Antiérythrocytaires (obstétrique)		
Immunoglobulines humaines anti-rhésus D	◦ Prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D)	
Antineuronaux (neurooncologie)		
dinutuximab bêta, IgG1 anti-ganglioside GD2	◦ Neuroblastome	
Anticorps bispécifiques favorisant la formation de conjugués effecteur-cible		
catumaxomab, IgG rat/souris anti-CD3 x anti-EpCAM	◦ Ascite maligne	
blinatumomab, scFv bispécifique anti-CD3 x anti-CD19	◦ LAL	

Figure 34.6

Les anticorps thérapeutiques cytolytiques (les cibles étant des antigènes membranaires).

Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à visée substitutive, ou ayant des effets agonistes	
Hématopoïèse	
romiplostim, PFFc-agoniste récepteur TPO	◦ <i>Purpura thrombopénique autoimmun</i>
Hémostase	
efmoroctocog alfa, PFFc-facteur VIII	◦ <i>Hémophilie A</i>
émicizumab, IgG4 bispécifique anti-IXa et anti-X	◦ <i>Hémophilie A</i>
eftrénonacog alfa, PFFc-facteur IX	◦ <i>Hémophilie B</i>
Métabolisme	
asfotase alfa, PFFc-phosphatase alcaline	◦ <i>Hypophosphatasie congénitale</i>
dulaglutide, PFFc-analogue du GLP-1 (incrétinomimétique)	◦ <i>Diabète de type 2</i>

Figure 34.7

Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à visée substitutive, ou ayant des effets agonistes.

(anti-IL-6R). Pour l'instant, le seul véritable succès est celui du blinatumomab dans la leucémie aiguë lymphoblastique ; cet anticorps composé de fragments variables simple chaîne (scFv) issus de deux anticorps monoclonaux murins est dépourvu de portion Fc et nécessite une administration en perfusion continue.

VI. Les anticorps et PFFc à propriété substitutive ou agoniste

On ne s'attardera pas sur cette catégorie de biomédicaments, assez hétérogène et ayant pour l'instant peu d'applications dans le domaine de l'immunopathologie (figure 34.7). Elle comprend cependant des molécules apportant des progrès majeurs dans certaines maladies génétiques.

VII. Les biomédicaments anti-TNF

Ces biomédicaments méritent d'être mis en exergue parce qu'ils ont révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes, notamment en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie (figure 34.4), qu'ils sont nombreux (5 différents sur le marché, sans compter les biosimilaires de certains d'entre eux), qu'ils sont très utilisés, y compris en traitement ambulatoire, et aussi parce qu'ils comportent de nombreuses particularités. Ainsi, bien qu'ils aient tous la propriété de

neutraliser le TNF- α soluble (et de figurer à ce titre dans la figure 34.4), ils peuvent aussi, à l'exception de l'éta nercept, se fixer sur le TNF- α membranaire exprimé par de nombreuses cellules immunitaires et induire une rétro-signalisation qui peut provoquer une apoptose. De plus, trois d'entre eux (infliximab, adalimumab et golimumab) sont des IgG1 et peuvent recruter des fonctions effectrices et entraîner la mort des cellules qui expriment le TNF- α membranaire. Ces mécanismes sont probablement essentiels dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique puisque l'éta nercept et le certolizumab pégol n'ont pas démontré d'efficacité et n'ont pas d'AMM dans ces indications.

L'expérience clinique a montré que les anti-TNF sont tous très immunogènes (à l'exception de l'éta nercept), quel que soit leur degré d'humanisation. Ils sont immunogènes essentiellement par leur idiotype ; fort heureusement, leurs paratopes étant différents, la survenue d'anticorps contre l'un d'eux n'empêche pas l'utilisation des autres. Ils sont même beaucoup plus immunogènes que tous les autres anticorps, y compris ceux qui sont prescrits chez les mêmes patients comme le tocilizumab. Ceci semble lié à la reconnaissance du TNF- α membranaire sur les cellules dendritiques, provoquant leur internalisation rapide et leur présentation sous forme de peptides à des lymphocytes T CD4. L'immunogénicité des anti-TNF- α reste cependant contrôlable en pratique clinique, par une adaptation posologique visant à maintenir des concentrations circulantes suffisantes (une bonne exposition au biomédicament prévient l'apparition d'anticorps contre ce biomédicament).

La formidable efficacité de ces biomédicaments a entraîné l'espoir et le souhait de patientes jeunes de pouvoir

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

procréer, ce qui a amené à se poser la question de leur passage transplacentaire et du risque d'exposition fœtale. Tout biomédicament comportant une portion Fc d'IgG est susceptible d'exposer le fœtus puisque le FcRn est responsable du passage transplacentaire. Le certolizumab pégyol (fragment Fab pégylé) peut ici bénéficier du fait qu'il soit dépourvu de portion Fc.

Une dernière particularité des anti-TNF est de provoquer une sensibilité accrue aux infections bactériennes, non seulement à la tuberculose, mais aussi aux infections pyogènes, ce qui illustre l'importance du TNF- α dans la défense contre ces agents pathogènes. Les anti-TNF sont notamment capables de libérer les mycobactéries maintenues quiescentes par le système macrophagique à la suite d'une primo-infection tuberculeuse. Il est donc important de détecter les antécédents de primo-infection grâce à un test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), et d'instaurer alors un traitement antituberculeux avant initiation du traitement par anti-TNF.



À retenir

- Ce chapitre a toutes les chances de se retrouver très vite incomplet, tant cette classe de biomédicaments s'accroît rapidement. Pour tenter de ne pas nous retrouver trop vite obsolètes, nous avons pris le risque d'introduire dans l'encadré ci-dessous des anticorps ne disposant pas encore d'AMM, en tablant sur un avis favorable des agences réglementaires. Que le lecteur veuille bien nous pardonner si ces tableaux ne se révèlent pas tout à fait exacts !
- Les anticorps ont fait la preuve de leur intérêt en thérapeutique depuis plus de 100 ans, depuis la sérothérapie.
- Les anticorps thérapeutiques peuvent être polyclonaux ou monoclonaux.
- L'humanisation plus ou moins poussée des anticorps monoclonaux favorise leur efficacité et leur tolérance, mais un anticorps, tout

humain qu'il soit, reste immunogène par son idiotype.

- La portion Fc des IgG entières et des PFFc offre une longue demi-vie à ces biomédicaments, grâce à l'interaction avec le FcRn.
- On distingue essentiellement des anticorps neutralisants (cibles solubles), des anticorps antagonistes (cibles membranaires) et des anticorps cytolytiques (cibles membranaires).
- Les anticorps neutralisants peuvent être dirigés contre des antigènes exogènes (venins, médicaments, toxines bactériennes, virus) ou contre des auto-antigènes solubles tels que des facteurs de croissance, des cytokines ou des protéases.
- Les anticorps et biomédicaments antagonistes sont de quatre types : antirécepteurs, antimolécules d'adhésion, antimolécules de costimulation lymphocytaire, et antipoints de contrôle de l'activation lymphocytaire. Les 3 premiers types sont immunosuppresseurs, tandis que les anticorps du 4^e type sont immunostimulants.
- Les anticorps cytolytiques sont soit des polyclonaux, soit des monoclonaux de la classe IgG1. Par leur fragment Fc, ils peuvent déclencher l'activation du complément par la voie classique et/ou induire une cytotoxicité dépendante de cellules immunitaires cytotoxiques. À cette catégorie se rattachent aussi les immunoconjugués et les anticorps bispécifiques qui forcent la formation de conjugués effecteur/cible.
- Les biomédicaments anti-TNF se distinguent par leur nombre, leurs nombreuses indications dans les maladies inflammatoires chroniques, leur plus forte immunogénicité, et leurs particularités fonctionnelles.
- Beaucoup d'anticorps thérapeutiques ont des activités immunosuppresseuses avec les risques infectieux qui leur sont liés; un petit groupe est immunostimulant avec des risques d'induction d'une auto-immunité.

B978-2-294-75658-0.00035-3, 00035

Chapitre

35

c0175

Les cibles et mécanismes d'action des traitements par cytokines

Jean-Daniel Lelièvre³⁹

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	284
II. Les Interférons (IFN)	284
III. Les interleukines	286

³⁹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les cytokines peuvent être définies comme de petites protéines (8 à 80 kDa) qui agissent de manière autocrine ou paracrine. Elles font partie du réseau de signalisation extra-cellulaire qui contrôle chaque fonction des réponses immunitaires innées et spécifiques. Elles ressemblent aux hormones mais s'en distinguent notamment par une action beaucoup plus pléiotrope et par une production faisant intervenir un beaucoup plus grand nombre de types cellulaires. On distingue plusieurs familles de cytokines (figure 35.1).

Compte tenu de leur rôle important dans les réponses immunitaires, leur intérêt thérapeutique dans plusieurs contextes de pathologies immunologiques ou infectieuses, paraît évident. Schématiquement on peut consi-

Nom	Abréviation	Exemples
Chimiokines	CCL/CXCL	CCL1 à 28, CXCL1 à 16, ...
Colony stimulating factor	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF, ...
Facteur de croissance	GF	NGF, EGF, VEGF
Facteur de nécrose tumorale	TNF	TNF α , TNF β
Facteur de croissance de transformation	TGF	TGF α , TGF β
Interférons	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ , IFN λ
Interleukines	IL	IL1 à 38

Figure 35.1

Grandes familles de cytokines.

Tableau 35.1 Les différentes familles de cytokines.

Nom	Abréviation	Exemples
Chimiokines		CCL1 à 28, CXCL1 à 16
<i>Colony stimulating factor</i>	CSF	M-CSF, G-CSF
Facteur de croissance	GF	NGF, EGF
Facteur de nécrose tumorale	TNF	TNF α , TNF β
Facteur de croissance de transformation	TGF	TGF α , TGF β
Interférons	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ , IFN λ
Interleukines	IL	IL1 à 38

CCL = CC chemokine Ligand, CXCL = CXC chemokine Ligand, M-CSF = Macrophage Colony Stimulating Factor, G-CSF = Granulocyte Colony Stimulating Factor, NGF = Nerve Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, TNF = Tumor Necrosis Factor, TGF = Tumor Growth Factor.

dérer que si les anticorps anticytokines permettent de cibler les maladies auto-immunes et/ou inflammatoires, les cytokines elles-mêmes, de par leur effet immunostimulant, sont plutôt utilisées dans le contexte de pathologies tumorales et infectieuses ou comme adjuvant de stratégies vaccinales. Leur utilisation en thérapeutique peut être rendue difficile par l'effet pléiotrope et par leur labilité *in vivo* conduisant dans ce dernier cas à envisager leur utilisation sous la forme de vecteurs d'expression plasmidiques. Actuellement, seuls des traitements par Interférons (IFN) et interleukine 2 (IL-2) sont utilisés en pratique clinique courante, mais de nombreuses cytokines sont testées dans divers contextes pathologiques. La mise au point pratique de ces traitements a nécessité de nombreuses études qui ont permis de définir les doses utilisées, les voies d'injection et les intervalles à respecter entre chaque cycle de traitement.

Ce chapitre ne traitera pas des cytokines « hématopoïétiques » type érythropoïétine ou G-CSF utilisées préférentiellement dans des contextes non immunologiques.

II. Les Interférons (IFN)

Actuellement, les Interférons sont les rares cytokines « immunologiques », avec l'IL-2, ayant une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme. Ces cytokines sont utilisées principalement pour leurs effets antiviral et antitumoral. Le nom d'Interféron provient de l'identification du phénomène d'interférence virale, décrit en 1804 par Edward Jenner. Il correspond à la protection induite par une première infection virale contre une nouvelle infection par un autre virus. Le rôle clé de l'Interféron dans ce phénomène a été décrit en 1957 par Isaacs et Lindenmann. Il existe en fait de nombreux Interférons classés en 3 types 1) les Interférons de type I composés de 16 membres dont les Interférons α et β 2) l'Interféron de type II ou IFN γ 3) les Interférons de type III, famille de l'IFN λ comportant notamment les IFN λ 2 (IL-28A) et IFN λ 3 (IL-28B).

A. L'Interféron- α

Si pratiquement tous les types cellulaires peuvent produire des Interférons de type I, ceux-ci sont principalement sécrétés par les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cytokines sont produites en réponse à la stimulation des Toll-Like Receptors (TLR) par des composants viraux ou bactériens. Les Interférons de type I

AQ : Merci de nous fournir l'appel manquant du tableau 35.1

secrétés se fixent à un récepteur hétérodimérique appelé IFNAR (*IFN α / β Receptor*) composé d'une chaîne IFNAR1 et d'une chaîne IFNAR2 associées de manière constitutive à JAK1 (*JANus Kinase 1*) et TYK2 (*non-receptor Tyrosine Kinase 2*) (figure 35.2). L'activation de ces deux molécules induit l'activation intra-cellulaire de protéines de la famille STAT induisant de nombreux signaux cellulaires. À côté de ces effets sur les complexes JAK/STAT, les Interférons peuvent également activer les MAP-Kinases et directement la Pi3 kinase. Au total les Interférons semblent avoir des effets pléiotropes et parfois opposés (figure 35.2) expliquant que, selon les contextes pathologiques, ils peuvent aggraver ou améliorer les pathologies inflammatoires.

L'IFN α est la cytokine la plus utilisée actuellement. Elle est administrée au cours du traitement de certaines infections virales chroniques ou de certains cancers.

1. L'IFN α et les cancers

L'IFN α fait partie de l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers qu'ils soient hématopoïétiques (leucémie myéloïde chronique, lymphomes) ou solides (cancer du rein, mélanome, sarcome de Kaposi). Le développement de nouvelles molécules anticancéreuses a rendu toutefois son utilisation de plus en plus restreinte. L'efficacité de l'IFN α en cancérologie a longtemps été mise sur le compte de son impact sur la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules cibles (figure 35.2). *In vitro*, l'IFN α est en effet susceptible de diminuer la prolifération des cellules tumorales. Il peut aussi diminuer l'expression d'oncogènes ou augmenter celle de gènes suppresseurs de tumeur. Son effet antitumoral

prédominant passe par l'augmentation des réponses lymphocytaires T antitumorales et de la maturation des cellules dendritiques, ce qui conduit à envisager son utilisation préférentielle en oncologie comme adjuvant dans des stratégies de vaccination antitumorale.

2. L'IFN α et les infections par les virus des hépatites virales

L'effet bénéfique de l'IFN α au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1986, bien avant l'identification de ce virus. Si l'efficacité de ce traitement était initialement assez modérée (10 % de répondeurs), elle a été grandement améliorée par l'adjonction de ribavarine puis plus récemment d'antiviraux ciblant directement le virus. L'utilisation de formes à libération prolongée a permis de diminuer les effets secondaires cliniques de ce traitement, l'IFN α induisant de la fièvre et un syndrome pseudo-grippal. Les mécanismes biologiques impliqués dans l'efficacité clinique du traitement par l'IFN α au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C restent encore non élucidés. En effet si l'IFN α est susceptible d'induire la synthèse de gènes ayant une activité antivirale (figure 35.2) on ne sait toujours pas si cet effet prévaut sur la stimulation qu'il induit de la réponse immunitaire antivirale. Cet effet comporte notamment la prolifération de lymphocytes T mémoires spécifiques, la stimulation de la réponse NK et la maturation des cellules dendritiques. L'IFN α est également utilisé dans le traitement des complications immunologiques (cryoglobulinémie) ou hématopoïétiques (lymphome) liées au VHC.

La mise en évidence récente de l'influence d'un polymorphisme de l'IFN λ 3 dans l'évolution naturelle de l'infection par le VHC et dans la réponse au traitement par IFN α a conduit à s'intéresser au rôle de cet IFN λ 3 dans la pathogénie de cette infection. Des essais d'utilisation thérapeutique de ce nouvel Interféron sont en cours.

À noter enfin que l'IFN α est également utilisé au cours du traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Si cette infection peut être contrôlée par un traitement antiviral adapté celui-ci ne permet pas d'obtenir de guérison. Cette dernière peut par contre être obtenue grâce à un traitement par l'IFN α avec, comme au cours de l'infection par le VHC, un rôle sans doute déterminant de l'effet immunomodulateur de l'IFN α .

3. L'effet immunologique délétère des traitements par IFN α

Si l'effet immunomodulateur de l'IFN α *via* une stimulation des réponses lymphocytaires T et un effet sur la

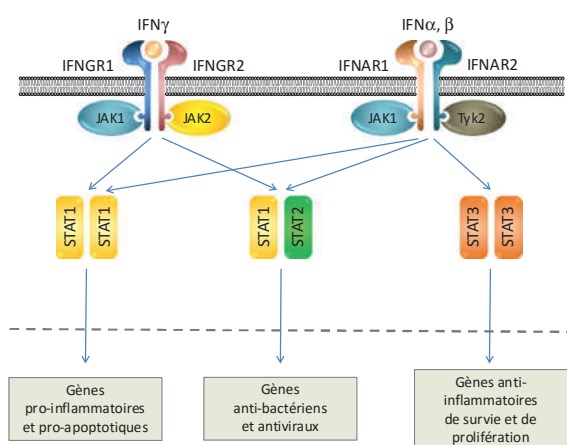


Figure 35.2

Voie de signalisation des Interférons.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

maturation des cellules dendritiques s'avère bénéfique en oncologie ou lors du traitement des hépatites virales chroniques, il peut par contre conduire à l'apparition de manifestations auto-immunes. Celles-ci pourraient être la résultante de la captation, par les cellules dendritiques stimulées par l'IFN α , de corps apoptotiques de cellules saines, conduisant à la présentation d'auto-antigènes cryptiques à des lymphocytes T CD8. Même si ce mécanisme reste à démontrer de manière formelle, il n'en demeure pas moins que les manifestations biologiques ou cliniques d'auto-immunité sont fréquentes au cours des traitements par l'IFN α et nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière.

B. L'Interféron β

Si les Interférons de type 1 peuvent avoir un effet néfaste sur certaines pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires, ils peuvent également avoir un effet bénéfique dans certaines conditions et notamment dans le traitement de la sclérose en plaques. Chez les patients souffrant de cette pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central évoluant par poussées, un traitement par IFN β permet d'obtenir dans 30 % des cas une rémission. Il a pu être montré que, chez les patients chez lesquels ce traitement n'avait aucun effet, il existait déjà une augmentation importante d'IFN β endogène venant probablement contre-réguler les mécanismes immunologiques à l'origine de la maladie. Dans ce contexte, l'ajout exogène d'IFN β n'apporte rien car le cerveau est déjà saturé en cette cytokine. Les mécanismes à l'origine de l'effet de l'IFN β dans la sclérose en plaques passent peut-être par une action sur les monocytes du système nerveux central et un effet délétère sur les lymphocytes T CD4 + Th17 probablement responsables de la pathologie.

C. L'Interféron γ

L'IFN γ est le seul membre des IFN de type II. L'expression de son récepteur est beaucoup plus restreinte que celle des IFN de type I. Celui est composé comme pour celui des IFN de type I de deux chaînes appelées IFNGR 1 et 2 (IFN γ receptor) associées de manière constitutive à JAK1 et JAK2 (figure 35.2). L'IFN γ est une des cytokines majeures avec l'IL2 de la réponse T CD4 de type Th1. Son effet prédominant est d'induire une augmentation de l'expression

des molécules de CHM de classe I sur les cellules présentatrices d'antigène expliquant son rôle important dans la réponse contre les germes à développement intra cellulaire. Son utilisation en thérapeutique humaine est actuellement limitée à la granulomatose septique familiale (voir chapitre 25) cependant compte tenu du rôle de l'IFN γ dans la défense contre les pathogènes à développement intra cellulaire son utilisation est également expérimentée dans diverses pathologies infectieuses dont la tuberculose.

III. Les interleukines

A. Les interleukines γ C

Les interleukines ayant en commun la chaîne γ C dans leur récepteur sont les plus utilisées en thérapeutique humaine. Les cytokines γ C comprennent les interleukines 2, 4, 7, 9, 15 et 21 (figure 35.3). Elles jouent un rôle clé dans la maturation, la survie et la prolifération des lymphocytes T (figure 35.4). L'effet différentiel de ces cytokines est expliqué par l'utilisation de chaînes différentes dans la structure finale de leurs récepteurs et une expression de ces derniers variable selon les types cellulaires.

1. L'interleukine 2

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine clé de l'immunité cellulaire et humorale. Elle stimule l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8, l'activité cytotoxique des cellules T, augmente la production d'IFN α , induit l'activation des cellules *Natural Killer* (NK) et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'immunoglobulines. Son récepteur est composé de 3 chaînes : IL-2R α ou CD25, IL-2R β ou CD122, et IL-2R γ ou CD132 (figure 35.3). L'affinité de l'IL-2 pour ces différentes chaînes est d'autant plus forte qu'elles forment des dimères ou des trimères. L'activation du récepteur aboutit à l'activation, *via* Jak1 et Jak 3, des voies Stat-1, Stat-3 et Stat-5, Pi3 kinase Akt et RAS/MAPK, aboutissant à l'activation des gènes cibles responsables des effets décrits ci-dessus (figure 35.3).

Du fait de sa capacité à stimuler les réponses T CD8+ cytotoxiques et NK, l'IL-2 est utilisée comme agent immunomodulateur dans le traitement de certains cancers. Il a ainsi pu être montré que l'utilisation de cette cytokine à fortes doses par voie intraveineuse permet une survie prolongée chez certains patients souffrant de cancer du

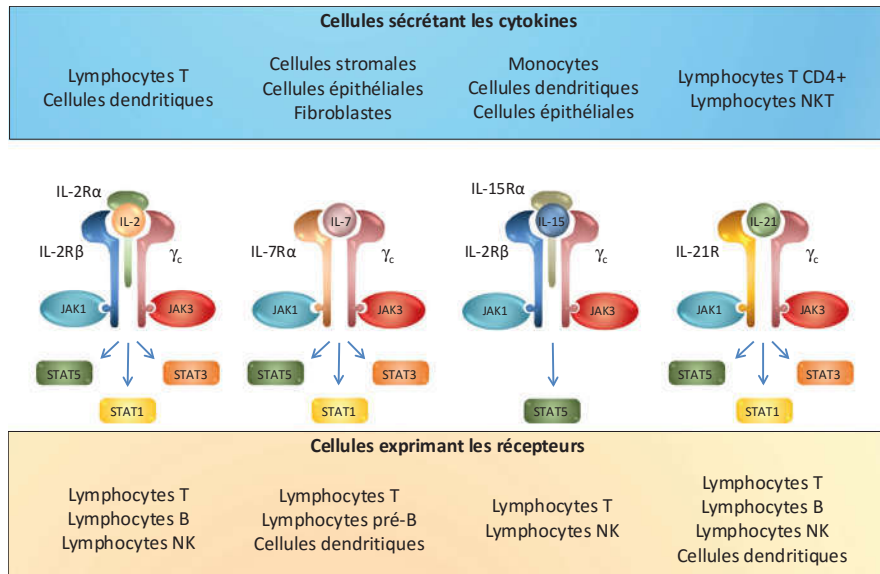


Figure 35.3
Cytokines γc utilisées en thérapeutiques.

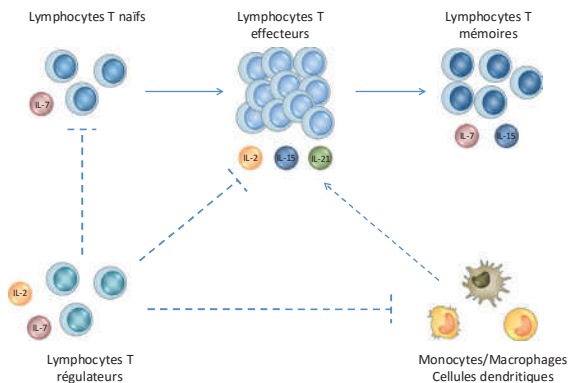


Figure 35.4
Lymphocytes T et cytokines γc .

rein ou de mélanome métastatique. L'utilisation dans ces contextes reste toutefois limitée du fait de la toxicité de l'IL-2 à fortes doses, responsable d'une manifestation clinique appelée syndrome de fuite capillaire. Ce syndrome est caractérisé par l'apparition brutale d'œdème diffus avec une défaillance de plusieurs organes (foie, rein, poumon). Il est probablement la conséquence de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les cellules NK stimulées par l'IL-2. Ce type de pathologie ne survient pas lorsque l'IL-2 est utilisée à plus faible dose et *a fortiori* par voie sous-cutanée.

L'effet biologique de l'IL-2 utilisée à faible dose se manifeste essentiellement par une prolifération des lymphocytes T CD4, entraînant leur prolifération cependant que les populations T CD8 et NK sont peu modifiées. Ceci a conduit à proposer son utilisation au cours de l'infection par le VIH, pathologie caractérisée par une lymphopénie T CD4+, mais l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4 sous IL-2 chez les patients VIH ne s'est pas associée à un bénéfice clinique. La raison en était que l'effet de l'IL-2 ne portait pas sur toutes les populations lymphocytaires T CD4+ mais préférentiellement sur les populations Treg. Si l'utilisation à faibles doses de l'IL-2 au cours de l'infection par le VIH semble ainsi désormais abandonnée, elle pourrait s'avérer utile dans d'autres contextes compte tenu de son effet particulier sur les Treg (figure 35.4), par exemple au cours des pathologies auto-immunes. Plusieurs études ont en effet montré son intérêt potentiel au cours du diabète de type 1 ou de certaines formes de vascularites liées au VHC.

2. L'interleukine 7

L'IL-7 est la cytokine majeure de la régulation de l'homéostasie T. Si l'IL-7 est une cytokine synthétisée par de nombreux tissus, sa source principale est constituée par les cellules épithéliales du thymus. Son récepteur, exprimé par les thymocytes immatures et les lymphocytes T matures,

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

est constitué de deux chaînes : la chaîne γ c et une chaîne α commune avec le récepteur du TSLP (figure 35.3). La fixation de l'IL7 sur son récepteur aboutit à la délivrance de signaux de prolifération et de survie, induisant notamment la synthèse de la protéine Bcl-2 (figure 35.3). Outre ces effets, IL-7 joue un rôle important dans l'ontogénie lymphocytaire T. L'absence congénitale d'expression de la chaîne α du récepteur de l'IL-7 est à l'origine d'un déficit immunitaire caractérisé par une absence de lymphocytes T. Si ce défaut porte sur la chaîne γ c, le déficit immunitaire est caractérisé par une absence de lymphocytes T et de lymphocytes NK. Dans ce dernier cas, l'absence de lymphocytes NK s'explique par le rôle important joué dans l'ontogénie de ces cellules de l'IL-15 qui partage la chaîne γ c avec l'IL-7R.

Du fait de ses propriétés, l'utilisation thérapeutique de l'IL-7 est en cours d'évaluation dans les situations associées à un déficit lymphocytaire T chez l'Homme, par exemple dans les suites de greffe de moelle allogénique ou d'infection par le VIH.

3. L'interleukine 15

L'IL-15 est la cytokine clé du développement et de la survie des lymphocytes NK. Elle joue également un rôle important dans la génération et la survie des lymphocytes T CD8 mémoire. Son récepteur partage deux chaînes communes avec celui de l'IL-2 (figure 35.3). Cependant, contrairement à l'IL-2, elle n'est pas impliquée dans la survie des lymphocytes Treg.

L'IL-15 est essentiellement synthétisée *in vivo* par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Son récepteur comporte trois chaînes : une chaîne α qui lui est spécifique, une chaîne β commune avec le récepteur à l'IL-2 et la chaîne γ c. Son rôle important dans la physiologie des lymphocytes T CD8 et NK a conduit à envisager son utilisation en cancérologie ou dans des stratégies vaccinales antitumorales ou anti-infectieuses (VIH).

4. L'interleukine 21

La production de l'IL-21 est restreinte aux lymphocytes T CD4 et aux lymphocytes NK. Par contre, l'expression de son récepteur est beaucoup plus large et concerne les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les cellules dendritiques, les macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes, indiquant à un rayon d'action assez large de cette cytokine. Ce récepteur est composé d'une chaîne α spécifique et de la chaîne γ c.

L'IL-21 favorise clairement la maturation des lymphocytes B en plasmocytes, et, à un moindre degré, la maturation des lymphocytes T CD8+ et probablement celle des cellules NK. Elle a par contre un effet inhibiteur sur les fonctions des cellules dendritiques. Il est à noter par ailleurs que son rôle semble neutre sur les populations Treg, mais qu'elle favorise le développement des populations T CD4+ Th17. Ces effets expliquent qu'elle puisse avoir un effet antitumoral mais surtout un effet délétère dans les pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires.

Son utilisation comme cytokine antitumorale a été envisagée, mais il semble actuellement que l'utilisation d'anticorps anti IL-21 dans les pathologies auto-immunes devrait être au final une stratégie plus rentable.

B. L'interleukine 12

L'IL-12 intervient dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T et des cellules NK, en induisant notamment la production d'IFN γ . *In vivo*, l'IL-12 est produite par les macrophages activés, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et possiblement d'autres cellules suite à l'activation par un agent infectieux. Les récepteurs pour l'IL-12 sont exprimés uniquement par les lymphocytes T et les cellules NK. L'IL-12 joue un rôle clé dans la différenciation Th-1 des cellules produisant de l'IFN γ , ce dernier augmentant en retour la production de l'IL-12 par ses cellules cibles, induisant ainsi une boucle d'amplification.

Compte tenu de ses propriétés, l'IL-12 a été proposée comme traitement adjuvant de pathologies tumorales solides à des stades avancés. L'utilisation de cette cytokine par voie intra-veineuse a abouti à de nombreux effets secondaires parfois graves avec assez peu d'effets bénéfiques. Les études actuelles semblent privilégier son utilisation par voie sous-cutanée, à plus faible dose, comme facteur adjuvant de stratégies vaccinales anti tumorales ou anti-infectieuses (VIH).

C. L'interleukine 10

L'IL-10 a initialement été identifiée comme une cytokine sécrétée par les cellules Th2 CD4 + inhibant la production de cytokines. La structure de l'IL-10 ressemble à celle de l'Interféron-gamma (IFN- γ) et les deux sous-unités du récepteur de l'IL-10 sont des membres de la famille des récepteurs de l'Interféron. L'homodimère de l'IL-10 se lie au complexe IL-10R du récepteur Tétramère constitué de 2 molécules de la chaîne α de l'IL-10R et de deux molécules

de la chaîne β de l'IL-10R ceci entraîne une activation de JAK1 et de Tyk2 avec recrutement secondaire de STAT3. Contrairement aux autres cytokines décrites dans ce chapitre, l'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire. Elle est produite par un grand nombre de cellules immunitaires : lymphocytes B et T, macrophages, monocytes, cellules dendritiques et mastocytes. L'IL-10 inhibe la production de médiateurs pro-inflammatoires tout en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires. Du fait de ces propriétés, l'IL-10 a été utilisée en thérapeutique dans les maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn) cutanées (psoriasis) ou rhumatologies (polyarthrite rhumatoïde) recouvrant le spectre des pathologies pouvant bénéficier des traitements par anticytokines inflammatoires (anti TNF, IL1, IL6, voir [chapitre 4](#)). Les résultats cliniques ont été assez décevants, et ceci pour plusieurs raisons. La première d'entre elles étant un problème de pharmacodynamie et de distribution de la cytokine au niveau des muqueuses.



À retenir

- Les cytokines sont des protéines clés de la réponse immunitaire.
- Elles ont généralement un effet immunostimulant expliquant leur intérêt dans des stratégies d'immunothérapie en cancérologie, en vaccinologie ou dans certaines infections virales chroniques (infection par le VHC et IFN α).
- Elles sont généralement associées à un risque de survenue ou d'aggravation de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires sauf pour l'interleukine 10.
- Les cytokines utilisées actuellement couramment en thérapeutique chez l'Homme sont les Interférons α , β et l'IL-2, cependant compte tenu du développement global des immunothérapies il est probable qu'un nombre plus général de molécules seront utilisées dans le futur.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00035-3, 00035

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00036-5, 00036

Chapitre

36

c0180

Les cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs

Gilles Blancho⁴⁰, Jacques Dantal

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	292
II. L'implication des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire	292
III. La classification des immunosuppresseurs	293
IV. Les stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe	297

⁴⁰ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La découverte puis l'utilisation de drogues immunosuppressives dans la deuxième moitié du xx^e siècle, ont été les événements clés rendant possibles les greffes d'organes, ainsi que le traitement de certaines maladies auto-immunes. C'est essentiellement à partir des années 80, avec l'arrivée des anticalcineurines que la transplantation d'organes a pris son essor et depuis de nouvelles familles de molécules sont venues compléter l'arsenal, permettant de répondre au mieux aux mécanismes de la réponse immune menant naturellement au rejet. Ainsi, la connaissance de plus en plus fine et en particulier moléculaire de la réponse immune a permis d'utiliser ou de générer des molécules bloquant plus spécifiquement certains de ses signaux et de les associer synergiquement. Une intense activité de recherche a consisté et consiste toujours à optimiser leur utilisation en termes d'efficacité, effets secondaires et toxicité.

II. L'implication des immunosuppresseurs dans la réponse immunitaire

Le but des immunosuppresseurs (IS) est d'empêcher les réponses immunitaires non souhaitées vis-à-vis du transplant, mais qui suivent les étapes classiques de toute activation immunologique.

L'immunosuppression peut être obtenue à différents niveaux de ces réponses en bloquant :

- la présentation de l'antigène, par exemple en bloquant la maturation et/ou la migration des cellules dendritiques;
- l'activation et la prolifération lymphocytaires;
- la migration lymphocytaire et/ou l'infiltration tissulaire par les lymphocytes activés.

Les lymphocytes étant les agents effecteurs principaux des rejets, un premier niveau d'IS, peut être obtenu aussi par une déplétion lymphocytaire mais de façon transitoire en début de greffe ou dans un contexte aigu de rejet.

En pratique, la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés en entretien bloquent la réponse lymphocytaire (figure 36.1) en inhibant un des quatre signaux de son activation menant à sa différenciation/prolifération.

L'activation des lymphocytes T, déclenchée par la stimulation du récepteur T (TCR), induit un *premier*

signal (signal 1) aboutissant à la synthèse de cytokines, en particulier d'interleukine-2 (IL-2). La stimulation du TCR entraîne des phosphorylations intra-cellulaires conduisant à l'augmentation du calcium intra-cellulaire libre et à l'activation de la calcineurine, une sérine thréonine phosphatase composée de deux sous-unités, A (5 kDa) et B (19 kDa). La calcineurine activée permet la déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique : le NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). NFAT déphosphorylé peut alors, en association à la calcineurine, migrer du cytoplasme vers le noyau et se fixer sur des séquences régulatrices de gènes de cytokines et induire la synthèse de cytokines comme l'IL-2. En réalité, l'induction de la transcription du gène de l'IL-2 nécessite, en plus de NFAT, l'action coordonnée de plusieurs facteurs de transcription tels que NF- κ B, AP-1, et OCT-1. Le DiAcylGlycérol, formé lors de l'activation du TCR, active une protéine kinase C (PKC) qui dissocie le complexe cytoplasmique formé de NF- κ B (p65/p50) de son inhibiteur I- κ B kinase en phosphorylant et en dégradant I- κ B. NF- κ B peut alors migrer dans le noyau et induire la synthèse de cytokines.

Les molécules qui bloquent ce premier signal précoce, dépendant du calcium et induisant le passage de G0 en G1 du cycle cellulaire, ont donc des effets inhibiteurs de transcription des cytokines (*cf. infra*). L'activation nucléaire de ces facteurs dépend en grande partie d'un autre signal d'activation du lymphocyte T. Ce *second signal* de « costimulation », indépendant du calcium, est induit en particulier par des interactions de molécules complémentaires, dites de costimulation, telles que respectivement les molécules CD40 et CD80/CD86 des cellules présentatrices et leurs ligands CD40L et CD28 sur les lymphocytes T. Le second signal, induit par CD28 active des MAP kinases, telles que Erk1, Erk2 et Jun qui régulent l'expression nucléaire de respectivement fos et jun qui sont les composants du complexe AP-1, active la constitution de la synapse immunologique, diminue de seuil d'activation, augmente la prolifération/différenciation, augmente les mécanismes de survie. Les molécules qui inhibent ce deuxième signal sont des inhibiteurs de la costimulation. En l'absence de ce second signal, le lymphocyte T devient anergique. Le second signal induit aussi et secondairement une boucle de rétrocontrôle négatif mettant en jeu l'expression de la molécule CTLA-4, un analogue de CD28 qui a une meilleure affinité pour les molécules CD80/CD86 et induit un signal inhibiteur de régulation, on parle maintenant de molécule co-inhibitrice.

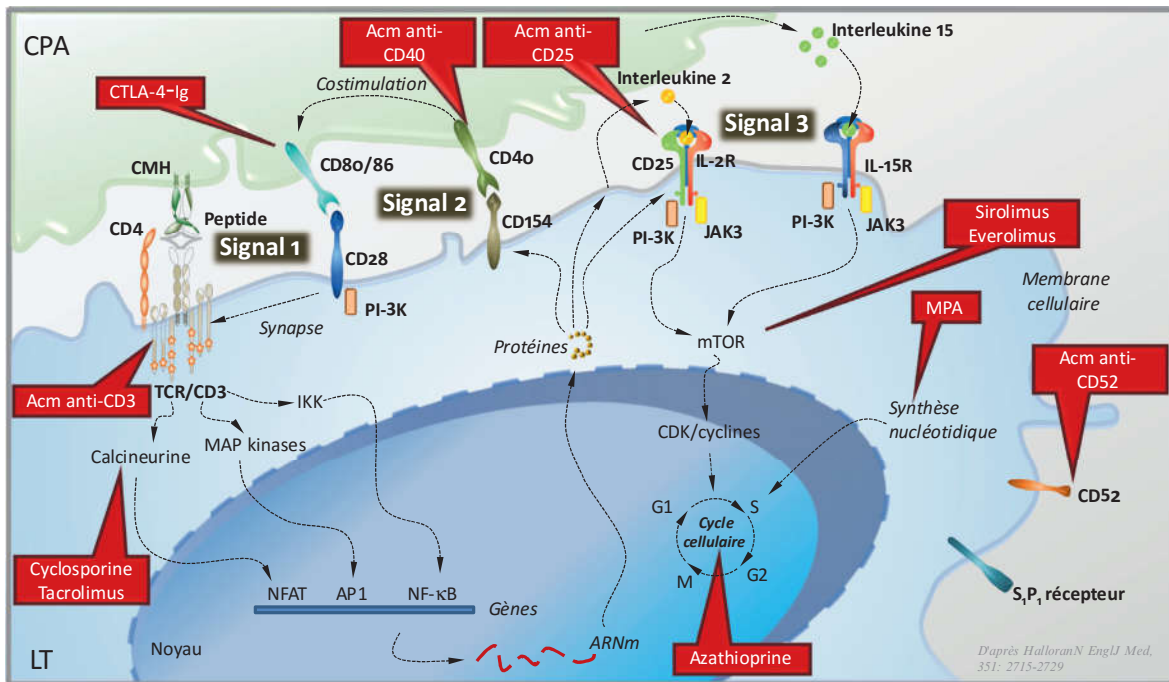


Figure 36.1

Mécanismes d'action des immunosuppresseurs bloquant la réponse lymphocytaire T.

Les cytokines synthétisées, en particulier l'IL-2, sous l'action conjointe de ces deux signaux se fixent de façon autocrine ou paracrine sur leur récepteur de haute affinité et transmettent un troisième signal de progression du cycle cellulaire de phase G1 en phase S. Le récepteur de l'IL-2 est composé de trois chaînes α , β et γ . La chaîne α (CD25) n'est pas exprimée de façon constitutive à la membrane, mais seulement lors de l'activation cellulaire (son expression dépend en partie du 1^{er} signal). Isolément, c'est un récepteur de basse affinité pour l'IL-2, qui associé aux chaînes β et γ le convertit en récepteur de haute affinité, présent sur les cellules activées et régulatrices. Ce troisième signal implique l'activation de janus kinases (Jak3/Stat5) et de la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) qui contrôlent la progression du cycle cellulaire en protéolysant des inhibiteurs des cyclines. Les molécules qui inhibent ce troisième signal sont des inhibiteurs de l'action des cytokines.

La progression dans le cycle conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite et une synthèse d'ADN pour sa duplication à partir de bases puriques et pyrimidiques. Les molécules qui inhibent cette synthèse d'acide nucléique sont des antiprolifératifs et constituent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

III. La classification des immunosuppresseurs (figure 36.1)

A. Les inhibiteurs du premier signal : les inhibiteurs de la calcineurine

Cyclosporine A et Tacrolimus : ils inhibent le premier signal et notamment l'action de la calcineurine empêchant ainsi la translocation de NFAT.

La cyclosporine et le tacrolimus sont des molécules lipophiles qui peuvent traverser la membrane cellulaire et se fixer sur des immunophilines intra-cellulaires, les cyclophilines (CyP) pour la cyclosporine et la *FK-binding protein* FKBP-12 pour le tacrolimus.

Les complexes ainsi formés se fixent avec une grande affinité sur le complexe calcineurine/calmoduline/ Ca^{2+} pour inhiber l'activité phosphatasique de la calcineurine.

1. La cyclosporine A

La cyclosporine A est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Trichoderma polysporum* ou *Tolypocladium inflatum gams*. C'est une drogue

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

hautement spécifique des lymphocytes T qui inhibe non seulement la translocation de NFAT mais aussi celle d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Elle diminue la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IFN γ , TNF α , GM-CSF, ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que CD40L et le ligand de Fas. Il n'en va pas de même pour la transcription de cytokines régulatrices, telles que l'IL-10 qui n'est pas diminuée et le TGF β , qui au contraire est même augmentée et pourrait ainsi participer à son action immunosuppressive, de par son puissant effet inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'IL-2. Elle pourrait aussi rendre compte de certains de ses effets secondaires néfastes tels que la prolifération fibroblastique et les lésions de fibrose.

Il faut savoir qu'aux doses utilisées en thérapeutique, l'activation de la calcineurine intralymphocytaire n'est diminuée que de 50 % avec des variations allant de 30 à 70 %. La ciclosporine A est métabolisée en au moins 20 métabolites et s'il existe un effet métabolique de premier passage au niveau de l'intestin lors de l'absorption, son métabolisme est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme IIIA du cytochrome P450, ce qui explique l'existence d'interactions pharmacocinétiques avec un certain nombre de substances inductrices ou des substrats du cytochrome P450. Il est important de bien connaître les interactions possibles entre ces drogues, car elles peuvent rendre la ciclosporine inefficace en diminuant son taux sanguin (antituberculeux, anticonvulsivants), ou au contraire toxique (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques). La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). Enfin, hyperlipidémie, hypertrophie gingivale et hirsutisme sont aussi des effets secondaires notables.

2. Le tacrolimus ou FK506

Le tacrolimus ou FK506 est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukubensis*. Bien qu'ayant une structure très différente de celle de la ciclosporine et se fixant sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurine. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF β aux doses thérapeutiques utilisées.

L'efficacité immunosuppressive du tacrolimus est peut-être légèrement supérieure à celle de la ciclospo-

rine. Le tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA et présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine. Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires bien que peut-être moindres. Le tacrolimus n'induit pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

B. Les inhibiteurs du deuxième signal de costimulation

Divers agents, anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion, sont capables de bloquer le 2^e signal en empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. Ainsi, des anticorps initialement anti-CD40L puis désormais **anti-CD40** (nous ne les décrivons pas ici car ils sont en cours d'essai thérapeutique), ou la molécule de fusion CTLA-4-Ig, composée de la partie extra-membranaire de CTLA-4 et d'un fragment Fc d'une IgG1 humaine, viennent compléter l'arsenal thérapeutique. Cette dernière sous la forme de l'**Abatacept**, possède l'AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de l'arthrite juvénile idiopathique. Une seconde génération de CTLA-4-Ig a été générée par substitution de deux acides aminés, conduisant à une amélioration de ses propriétés de liaison plus forte aux molécules CD80 et CD86 et donc globalement à une affinité 10 fois supérieure de celle de l'Abatacept. Il s'agit du LEA29Y ou **Belatacept**, qui a reçu l'AMM en transplantation rénale sans association à un anticalcineurine, avec une efficacité non inférieure à celle de la ciclosporine A et sans néphrotoxicité.

C. Les inhibiteurs de 3^e signal

Ce sont des inhibiteurs de transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité et conduisant à la progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine et ses dérivés).

1. La rapamycine et les analogues structuraux (Sirolimus/Évérolimus)

La rapamycine est un macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et il se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12. En revanche, son mode d'action

est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases, TOR-1 et -2 (*Targets Of Rapamycine*), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. Sa liaison à FKBP12 inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D. Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car la rapamycine inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie, sensibles à la réduction de la posologie. D'autres effets secondaires sont maintenant bien connus : retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumopathies interstitielles, hypogonadisme.

Le dérivé de la rapamycine, Évérolimus a été développé pour sa meilleure biodisponibilité. Ses propriétés immunosuppressives et ses effets secondaires sont superposables à celles du sirolimus.

Sirolimus et Évérolimus, en raison de leurs propriétés antiprolifératives, ont aussi une action antinéoplasique potentielle et pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires. Ils sont d'ailleurs utilisés comme principes actifs de stents artériels.

D. Les inhibiteurs de synthèse d'acide nucléique ou antiprolifératifs

La progression du cycle cellulaire nécessite la synthèse d'ADN pour sa duplication (permettant la mitose) à partir des bases pyrimidiques et/ou puriques. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques représentent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

1. Les inhibiteurs des bases pyrimidiques

Le léflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la *DiHydro-Orotique Acid DesHydrogenase* (DHODH), enzyme clé de la synthèse *de novo* des pyrimidines. Le léflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé qui inhibe non seulement la réponse T mais aussi la réponse B et la glycosylation de molécules d'adhésion. Le Leflunomide est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère. Malgré des résultats encourageants dans des modèles animaux expérimentaux de greffe d'organe, des essais de phase III de prévention du rejet de greffe de rein n'ont pas conduit à la commercialisation des analogues du léflunomide dans cette indication.

2. Les inhibiteurs des bases puriques

L'azathioprine est un imidazolé de synthèse, transformé en 6-mercaptopurine (6-MP) puis en 6-thio-inosine monophosphate (6-thio-MP). Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans l'acide nucléique et produire des cassures chromosomiques. Il peut aussi interférer avec l'action d'enzymes des voies de la synthèse des purines, la voie *de novo* et la voie de sauvetage. L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que celle des B activés, en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.

Cet immunosuppresseur, largement utilisé mais relativement peu puissant, a une toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie) nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et une adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine.

Le Mycophénolate MoFétyl (MMF) est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*. Le MMF est transformé en MPA, inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'*Inosine Monophosphate DeHydrogenase* (IMPDH), enzyme clé de la synthèse *de novo* des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. Le MMF entraîne une déplétion spécifiquement lymphocytaire, car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse *de novo*. De plus, le MMF inhibe préférentiellement l'activité de l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés.

L'effet immunosuppresseur repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques comme l'inhibition de la formation d'anticorps, de la glycosylation des molécules d'adhésion et de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, ainsi qu'hépatiques et hématologiques nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et de la numération de la formule sanguine (NFS).

E. Les antifoliques

Les antifoliques inhibent la synthèse de la *DiHydroFolate Reductase* (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN.

Le **Méthotrexate**, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et B, utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de Cellules souches hématopoïétiques. Son élimination urinaire contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale. À faible dose, le méthotrexate a donné des résultats encourageants dans la polyarthrite

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

rhumatoïde et le psoriasis. En plus de son action antifolique, le méthotrexate semble inhiber la synthèse des purines et induire une apoptose des lymphocytes activés. Enfin, il a une aussi action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique. Son administration nécessite une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique.

F. Les alkylants

Les alkylants sont des dérivés des moutardes à l'azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants, mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés.

Le **Cyclophosphamide** est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. Pour être actif, il doit être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire.

Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps, ce qui explique son utilisation dans les maladies auto-immunes et les vascularites.

La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident qui est un marqueur en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopecie, aménorrhée et cystite hémorragique.

G. Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants sur les lymphocytes T, B, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF-kB. Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intra-cellulaires (voir chapitre 37). Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour les inhiber (Junk), soit pour les activer (lipocortine, I-kB). Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi inhiber certains facteurs de transcription (AP-1). Les conséquences en sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF α , GM-CSF) et de

chimiokines (Rantes, MIP2, CSF...), et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGF β , et, à forte dose, parfois une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4⁺.

L'adaptation posologique vise à réduire les effets secondaires : ostéoporose, hyperlipidémie, diabète, cataracte et retard de croissance chez l'enfant.

H. Les anticorps bloquants ou déplétants

Utilisées de façon séquentielle, soit en début de greffe soit en phase aiguë de rejet, ces thérapies font appel à des Ac mono ou polyclonaux dirigés essentiellement contre les agents effecteurs de la réponse allo-immune, les lymphocytes T et B.

1. Les anticorps antirécepteur de l'IL-2

Des anticorps anti-CD25 sont utilisés en prévention du rejet de greffe d'organe. Le **Basiliximab** est un anticorps chimérique non déplétant (voir chapitre 34), parfaitement bien toléré, administré en 2 prises simplement et saturant les sites CD25 de façon assez prolongée sur 4 à 6 semaines. Ils ne sont pas indiqués chez les patients à risque immunologique élevé, tels que les patients hyperimmunisés.

2. Les Ac antilymphocytaires

Les Ac antilymphocytes sont polyclonaux, déplétants, générés par injection chez le lapin de thymocytes humains (Antithymoglobuline Sanofi/Genzyme) et de la lignée lymphoblastique T Jurkatt (ATG Fresenius).

Les ATG présentent deux séquences possibles d'intolérance. La première, dans les 72 premières heures, correspond à la « lympholyse » et/ou activation lymphocytaire non spécifique avec libération de cytokines (en particulier TNF α), se traduit par une fièvre généralement bien supportée et parfois des réactions urticariennes. La seconde, entre le 7^e et le 11^e jour, associe une fièvre supérieure à 39 °C, parfois mal supportée, une urticaire fixe, des arthralgies, une protéinurie et une hypocomplémentémie. Elle correspond à la maladie sérique due à une immunisation contre les protéines hétérologues animales, et elle impose une interruption du traitement et éventuellement un bolus de corticoïdes d'action rapide. Elle s'observe désormais très rarement car la majorité des durées de traitement est inférieure à 5 jours.

I. L'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui entraîne une déplétion lymphocytaire massive. Il a été utilisé dans de nombreux essais thérapeutiques et a montré une efficacité comparable à celle des ATG dans la prévention du rejet aigu cellulaire de greffe d'organe, mais n'a pas actuellement d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il est fréquemment utilisé en greffe de cellules souches hématopoïétiques.

J. Le rituximab

Le rituximab est un anticorps humanisé anti-CD20 qui entraîne une déplétion massive des lymphocytes B. Utilisé essentiellement dans le traitement des lymphomes non hodgkinien, des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation CD20⁺ et dans la préparation des greffes ABO incompatibles, il peut être aussi proposé dans le traitement de rejets aigus humoraux en association avec des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses et enfin dans le traitement de certaines formes résistantes de maladies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie, pemphigus, purpura thrombopénique idiopathique). Il importe de vérifier l'efficacité du rituximab sur le nombre de lymphocytes B circulants CD19⁺ reste souvent bas, inférieur à 5/mm³, pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

IV. Les stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe

Les schémas sont divers selon les organes, l'âge et l'état d'allo-immunisation des receveurs ainsi que des habitudes des équipes de transplantation. Néanmoins, l'expérience a montré que des niveaux élevés d'immunosuppresseurs étaient nécessaires au moment de la transplantation, mais qu'une certaine « adaptation » du receveur au greffon permettait ensuite une réduction de l'immunosuppression. D'autre part, ces agents n'étant pas dénués d'effets secondaires parfois sérieux, des associations médicamenteuses sont systématiques dans le but d'obtenir des effets additifs ou synergiques, tout en diminuant la posologie de chaque molécule. Il n'est pas indiqué d'associer des molécules ayant les mêmes mécanismes d'action ou les mêmes effets secondaires.

On distingue trois périodes de traitement :

- une phase d'induction pendant les premiers jours de greffe associe des anticorps polyclonaux anti- T chez les

patients à haut risque immunologique ou des anticorps monoclonaux antirécepteurs de l'IL-2 chez les patients à faible risque, à une trithérapie avec un inhibiteur de la calcineurine, un antiprolifératif et des glucocorticoïdes ;

- une période de maintenance « pré-adaptative » durant laquelle on associe des doses « pleines » d'inhibiteurs de la calcineurine et d'antiprolifératifs à une dose quotidienne plus faible de glucocorticoïdes. Pendant cette période de 3 à 6 mois, le risque de survenue d'un rejet aigu cellulaire est maximum (95 % des rejets aigus surviennent pendant les 6 premiers mois). Avec les traitements immunosuppresseurs actuels, l'incidence de survenue de rejet est désormais inférieure à 10 % au cours de la première année ; la majorité de ces épisodes étant réversibles sous bolus de glucocorticoïdes. C'est aussi pendant cette période que le déficit de l'immunité cellulaire est le plus profond et que le risque de survenue d'infection à germes opportunistes est le plus important, en particulier à *Pneumocystis carinii* et à CMV nécessitant en général un traitement préventif ;
- une période de maintenance post-adaptative s'établit après le 6^e mois, permettant généralement une minimisation de l'immunosuppression à long terme avec une réduction des doses d'anticalcineurines et souvent un arrêt des glucocorticoïdes, de façon à réduire leurs effets toxiques chroniques.

L'utilisation prolongée des immunosuppresseurs expose à la survenue de syndromes lymphoprolifératifs et de certains cancers, notamment cutanés. De nouvelles stratégies visant à induire une tolérance spécifique vis-à-vis du greffon sont en cours d'études, en particulier en bloquant au moment de la transplantation les signaux de la costimulation par des anticorps monoclonaux (anti-CD40) ou des protéines de fusion (CTLA-4-Ig) ou encore à partir de thérapies cellulaires modulatrices telles que les cellules T régulatrices et cellules dendritiques tolérogènes...



À retenir

- L'arsenal des immunosuppresseurs permet d'intervenir à chacun des niveaux de la réponse immunitaire cellulaire : premier, deuxième, troisième et quatrième signaux.
- Ces médicaments ont des applications importantes en pathologie, dans le cadre des maladies auto-immunes et pour la réalisation de greffes et de transplantation.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

- Les inhibiteurs de premier signal (calcique) agissent spécifiquement sur les immunophilines des lymphocytes T activés, en contrecarrant la transcription de cytokines.
- Le deuxième signal peut être inhibé par des molécules de fusion ou des Ac monoclonaux empêchant les interactions CD28-CD80/CD86 et CD40-CD40L respectivement.

- Les Ac anti-CD25 et les inhibiteurs de mTOR bloquent le troisième signal.
- La prolifération cellulaire secondaire à l'activation T peut être inhibée par des poisons du cycle cellulaire.
- Les anticorps lymphopéniants sont très efficaces en première ligne pour supprimer les réponses immunitaires.

Chapitre

37

c0185

Les mécanismes d'action et cibles immunologiques des glucocorticoïdes

Gilles Kaplanski⁴¹

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	300
II. Le mécanisme d'action principal : l'action génomique	300
III. Les modes d'action non génomiques	303
IV. Les cibles thérapeutiques	303
V. Conclusion	304

⁴¹ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

Les réponses immunitaires innée (inflammation) et adaptative font partie des mécanismes de défense de l'organisme contre l'agression de nature infectieuse (inflammation microbienne) ou non infectieuse (inflammation stérile). Lorsque l'agent agresseur est éliminé, les réponses immunitaires doivent être régulées négativement, et l'organisme revenir à son état physiologique. En effet la persistance ou la diffusion incontrôlée des réponses immunitaires favorisent l'apparition de maladies, dont les plus rares mais plus caricaturales sont des maladies dites auto-inflammatoires à transmission autosomique récessive (Fièvre méditerranéenne familiale, cryopyrinopathies, *TNF Receptor Associated Syndrome*) dues à des mutations affectant les gènes de certaines protéines régulatrices de la réponse inflammatoire. D'autres maladies inflammatoires dont les mécanismes sont encore mal connus telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, les maladies inflammatoires du tube digestif ou la sclérose en plaques affectent des millions d'individus dans le monde.

Les mécanismes de régulation négative de l'inflammation sont nombreux mais l'un des plus importants fait intervenir la sécrétion des Glucocorticoïdes (GC) par les glandes surrénales sous le contrôle du système nerveux central et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La reconnaissance de l'action physiologique des GC naturels dans le rétrocontrôle de la réponse immunitaire est à la base de la mise au point des GC synthétiques et de leur utilisation thérapeutique dans la plupart des maladies inflammatoires humaines depuis 1948.

Depuis cette date, les GC sont utilisés dans de très nombreuses situations cliniques soit par voie générale (orale ou intraveineuse), soit par voie locale (inhalation, application cutanée, collyre, implant intra-oculaire). L'utilisation des GC peut se faire en cure de courte durée (quelques jours) imposant peu de précautions particulières en dehors peut-être d'une protection digestive, particulièrement chez les patients à risque. Ainsi, les GC sont fréquemment utilisés en pathologie ORL, dermatologique ou même pneumologique pour contrôler une décompensation d'asthme ou de bronchite chronique obstructive par exemple. L'utilisation des GC par voie générale au long cours pose par contre, plusieurs difficultés liées principalement aux effets endocriniens des GC, aux risques d'hypertension artérielle, d'ostéoporose, de diabète induit, d'infections. Ces effets imposent le respect de règles hygiéno-diététiques assez strictes ou l'utilisation de thérapeutiques préventives des complications (ostéoporose, en particulier), mais surtout des

prescriptions les plus courtes possible, aux doses efficaces les plus faibles. Cette stratégie est utilisée dans la prise en charge de nombreuses maladies inflammatoires chroniques comme par exemple, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites ou les maladies inflammatoires digestives. Chaque fois que possible dans les situations où les GC doivent être utilisés de façon prolongée, on privilégiera leur utilisation locale plutôt que générale (par exemple en sprays inhalés dans l'asthme ou les pathologies ORL, ou en collyres topiques voire en injections sous-conjonctivales dans les pathologies inflammatoires oculaires).

II. Le mécanisme d'action principal : l'action génomique

A. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Les GC sont sécrétés par les glandes surrénales en réponse à la production d'ACTH par l'hypophyse, elle-même sous la dépendance du *Corticotropin-Releasing Factor* (CRF) produit par l'hypothalamus. L'hypothalamus occupe une place centrale et singulière dans le cerveau car à la différence du reste du système nerveux central, il n'est pas recouvert de méninges et est donc au contact direct du sang circulant. L'hypothalamus constitue un organe central dans la régulation de la réponse immunitaire, vers lequel convergent différentes informations de stress transmises par des neurones provenant des tissus périphériques ou du cortex, ou encore par des médiateurs solubles produits par les cellules immunitaires telles que les prostaglandines et les cytokines IL-1 et TNF qui sont présentes dans le sang circulant.

Une fois sécrétés, les GC sont transportés dans le sang sous la forme de complexes réversibles avec des protéines de transport telles que l'albumine et la transcortine. Sous cette forme qui représente presque 90 % du total sécrété, les glucocorticoïdes sont biologiquement inactifs. Seuls les 10 % circulants sous forme libre vont à leur tour exercer une action biologique dite pléiotrope, c'est-à-dire agir sur différents tissus de l'organisme en ayant une action variable en fonction du tissu. Ils agissent notamment sur le cœur, le foie, les muscles striés périphériques, le tissu adipeux et les os. Ils agissent aussi sur les cellules du système immunitaire pour exercer une action de rétrocontrôle de la réponse immunitaire (figure 37.1).

Les GC synthétiques agissent de la même façon mais en shuntant l'axe neuro-endocrine, de fait ils ont un effet

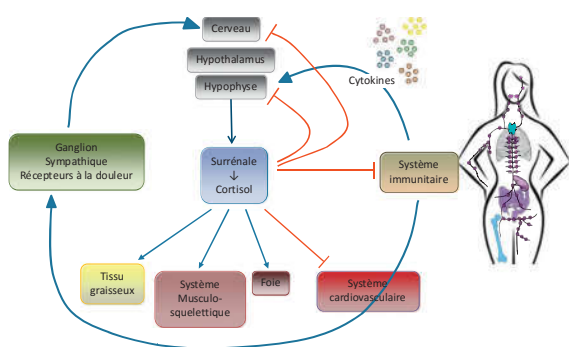


Figure 37.1

Voies de communication entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le système immunitaire et les tissus périphériques impliquant les corticostéroïdes.

Les flèches bleues et noires correspondent à une activation, les flèches rouges correspondent à une inhibition.

Rhen, Cidowski. *N England J Med*. 2005.

freinateur sur la production d'ACTH qui peut-être à la base d'une insuffisance surrénalienne aiguë en cas d'arrêt brutal et intempestif du traitement. De même, si les effets immunomodulateurs vont être recherchés en thérapeutique, les effets dits endocriniens, dus à l'action sur les autres tissus ne le sont pas et seront même à la base des effets secondaires néfastes d'une corticothérapie prolongée tels que la répartition anormale des graisses, la prise de poids, l'hypertension artérielle, les saignements digestifs, le diabète ou l'ostéoporose.

B. Le récepteur des glucocorticoïdes (GCR)

Les GC ont une action pléiotrope car ils agissent en se liant à un récepteur spécifique qui est présent dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Il s'agit d'un récepteur intra-cytoplasmique, les GC sont des substances lipophiles qui ont donc la possibilité de diffuser passivement à travers la membrane plasmique de la cellule et d'atteindre leur récepteur dans le cytoplasme.

Le GCR appartient à une grande famille de récepteurs ayant une structure conservée composée d'une partie C-terminale de fixation au ligand (ici les GC), une région centrale de localisation intra-nucléaire et de fixation à l'ADN et enfin d'une partie N-terminale de fixation à certaines protéines. Chez l'homme, le GCR est codé par un seul gène situé sur le chromosome 5q31-q32, il comporte 9 exons donnant naissance à 2 isoformes GCR α et GCR β dont seules les parties C-terminales diffèrent, l'isoforme β ne pouvant pas fixer les GC.

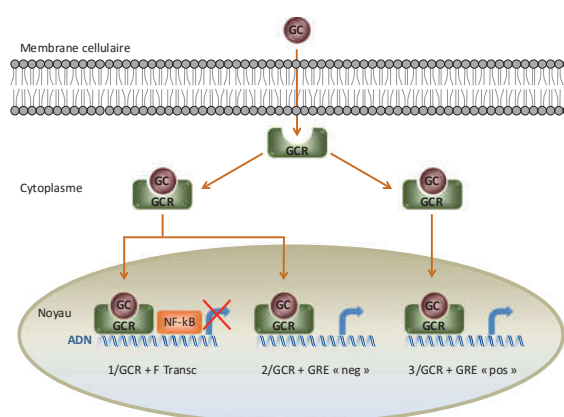


Figure 37.2

Mode d'action génomique des glucocorticoïdes.

Mode d'action génomique des glucocorticoïdes. La fixation de glucocorticoïdes (GC) sur leur récepteur (GCR) intracytoplasmique entraîne l'activation du GCR et son passage dans le noyau où il interagit avec la transcription des gènes.

1. Interaction avec un facteur de transcription, ici NF-kappaB, conduisant à la répression de transcription des gènes pro-inflammatoires contrôlés par ce facteur de transcription.
2. Interaction avec l'ADN et des GRE « négatives » qui inhibe la transcription de gènes pro-inflammatoires.
3. Interaction avec l'ADN et des GRE « positives » qui induit la transcription de gènes anti-inflammatoires.

Adapté de Löwenberg et al. *Trends Mol Med*. 2007.

Avant la fixation des GC, le GCR demeure à l'état inactif dans le cytoplasme associé à des protéines en particulier aux *Heat Shock Protein*, HSP-90, HSP-70 et aux immunophilines HSP-56. Lorsque les GC se fixent à la partie C-terminale, ils entraînent l'activation du récepteur et la libération des HSP et des immunophilines. Le complexe GC-GCR peut alors passer la membrane nucléaire pour se localiser dans le noyau et s'associer à des séquences d'ADN particulières appelées *Glucocorticoid Response Element* (GRE) situées dans les régions promotrices de certains gènes (figure 37.2). Ainsi, en étant une protéine cytoplasmique capable de se localiser dans le noyau et d'interagir avec l'ADN, le GCR peut-être considéré comme un véritable facteur de transcription. La fixation du complexe GC-GCR aux GRE entraîne une modification de la transcription de certains gènes, soit l'activation de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires, soit la répression de gènes codant pour des protéines inflammatoires. Ce mécanisme d'action est nommé l'action génomique des GC.

Il faut noter que le GCR α est présent dans le cytoplasme et migre dans le noyau après fixation des GC, alors que le GCR β (qui représente moins de 1 % des GCR) est localisé

constitutivement dans le noyau et pourrait se comporter comme un inhibiteur du GCR α et donc de l'action des GC, favorisant ainsi un certain degré de cortico-résistance qui peut-être observé chez certains patients.

C. L'action génomique des glucocorticoïdes

Elle correspond donc à l'effet des GC sur la transcription de certains gènes codants pour des protéines inflammatoires ou anti-inflammatoires. Elle se fait soit par la fixation du complexe GC-GCR à l'ADN au niveau des GRE décrite dans le chapitre précédent, soit par un mécanisme d'interaction protéique avec d'autres facteurs de transcription contrôlant la synthèse des gènes pro-inflammatoires (figure 37.2).

1. L'action *via* les GRE

Le complexe GC-GCR peut se fixer à des GRE dits « positifs » et induire la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires/immunosuppressives. Ainsi les GC augmentent la transcription de (liste non exhaustive) :

- l'annexine-1 qui inhibe la phospholipase A2, l'enzyme permettant la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes qui sont impliqués dans la phase vasculaire initiale de l'inflammation ;
- la protéine I κ B qui en se fixant au facteur de transcription NF- κ B inhibe ses fonctions. Or NF- κ B est un facteur de transcription qui contrôle la synthèse de nombreuses protéines pro-inflammatoires telles que les cytokines et les molécules adhésives leuco-endothéliales ;
- le récepteur de type II de l'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 qui inhibent les fonctions de l'IL-1 ;
- l'IL-10 qui elle-même, régule négativement la transcription des gènes des cytokines inflammatoires et diminue les fonctions lymphocytaires.

Il faut souligner que ce type d'action des GC-GCR augmentant la transcription de certains gènes non pas impliqués dans les réponses immunitaires mais dans les processus métaboliques, est également à la base de la plupart des effets indésirables dits endocriniens de la corticothérapie prolongée.

Le complexe GC-GCR peut se fixer à des GRE dits « négatifs » et supprimer la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires ou qui contrôlent la

réponse immunitaire adaptative. Ainsi les GC suppriment la transcription de (liste non exhaustive) :

- la cyclo-oxygénase de type 2 qui permet la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique et qui joue un rôle important dans la phase vasculaire de la réaction inflammatoire ;
- les cytokines comme l'IL-1, le TNF- α , l'IL-6 qui orchestrent la réaction inflammatoire, les chimiokines qui permettent le recrutement des leucocytes dans les tissus inflammatoires ; le GM-CSF et l'IL-5 qui permettent la croissance des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; l'IL-2, l'IFN- γ et l'IL-4 qui jouent un rôle important dans les réponses lymphocytaires ;
- les molécules adhésives leuco-endothéliales telles que E-sélectine (CD62E), ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium au cours de la phase cellulaire de la réaction inflammatoire ou le recrutement des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires.

2. L'interaction avec les facteurs de transcription

Les complexes GC-GCR peuvent aussi interagir avec d'autres facteurs de transcription comme les protéines NF- κ B, AP-1, STAT-1, GATA3, Tbet qui induisent elles-mêmes la transcription de gènes pro-inflammatoires ou impliqués dans la réponse immunitaire adaptative en réponse à des stimulations pro-inflammatoires. Ces interactions peuvent se faire soit directement de protéine à protéine, soit par fixation compétitive au niveau de l'ADN (figure 37.2). L'interaction des GC-GCR avec NF- κ B et AP-1 en particulier, serait responsable de la majorité des effets anti-inflammatoires des GC chez l'Homme.

L'action génomique des GC dépend donc d'une interaction avec les mécanismes de transcription qui concerne de 10 à 100 gènes par cellule, ce qui est très important et explique la majeure partie des multiples effets des GC naturels et synthétiques. On constate qu'il existe une certaine redondance des effets inhibiteurs, par exemple, les GC inhibent la production des prostaglandines de plusieurs façons (augmentation de la synthèse de l'annexine-1 qui inhibe l'action de la phospholipase A2 et suppression de la synthèse de la cyclooxygénase de type 2 qui bloque la dégradation de l'acide arachidonique). Néanmoins interagir avec la transcription des gènes est un mécanisme relativement lent. L'utilisation des GC synthétiques en thérapeutique souvent à fortes doses montre qu'il existe des effets immuno-modulateurs rapides dans nombre de situations, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes d'action.

III. Les modes d'action non génomiques

Ces mécanismes d'action sont de découverte plus récente et donc moins bien caractérisés. Il semble faire intervenir des mécanismes variables qui entraîneraient des modifications rapides dans la cellule. On en distingue actuellement au moins 4 :

- Interaction avec un récepteur membranaire des GC qui modifierait la signalisation cellulaire : l'existence d'un tel récepteur n'a été montrée que sur les cellules mononucléées et les lymphocytes B chez l'homme, en particulier chez les patients atteints de maladies auto-immunes ;
- Interaction directe non spécifique avec la membrane plasmique cellulaire : du fait de leur liposolubilité, les GC modifient les propriétés physico-chimiques de la membrane.

Ces 2 mécanismes pourraient entraîner des modifications de signalisation à l'intérieur de la cellule, notamment l'activation de l'actine et la mobilisation du cytosquelette, la phosphorylation de kinases ou encore des variations des concentrations intra-cytoplasmiques de calcium. Par exemple dans la cellule endothéliale, les GC augmentent rapidement l'activité de la PI3 kinase qui induit en bout de course l'activation de la NO synthétase et la synthèse de grande quantité de NO ayant un effet vasculo-protecteur dans les lésions d'ischémie et de reperfusion. Ce mécanisme d'action rapide des GC est utile en cardiologie et en neurologie.

- Interaction du GCR avec d'autres protéines de signalisation intra-cytoplasmiques : il a été montré récemment que le GCR à l'état non activé interagissait avec le récepteur des lymphocytes T (TCR). À l'état inactif, lorsque le GCR n'a pas lié les GC, l'engagement du TCR par l'antigène entraîne la phosphorylation des tyrosines kinases Lck et Fyn qui induisent ensuite la production d'IL-2 et la prolifération des lymphocytes T. Il semble que lorsque le GCR a fixé de fortes doses de GC, les tyrosines kinases Lck et Fyn se dissocient du TCR et qu'en conséquence, le lymphocyte T ne puisse plus être activé par l'antigène. Il s'agirait là d'un mécanisme qui pourrait induire une tolérance périphérique rapide vis-à-vis de l'antigène ;
- Interaction avec les mitochondries : la mitochondrie joue un rôle important dans les mécanismes de mort cellulaire par apoptose. Il a été récemment montré que le complexe GC-GCR peut diffuser à travers la membrane mitochondriale et interagir dans cette organelle avec la machinerie apoptotique, favorisant notamment l'apoptose des thymocytes porteurs du CD4 et du CD8, dits doubles positifs, dans

le thymus. La mort des thymocytes doubles positifs est un effet immuno-modulateur des GC qui est connu de longue date, mais dont le mécanisme précis restait mal compris.

IV. Les cibles thérapeutiques

Après avoir analysé le détail des différents mécanismes d'action des GC, nous allons faire une synthèse non exhaustive de leurs cibles d'action dans l'immunité innée et adaptative, en reprenant certaines des données décrites dans les chapitres précédents et en les mettant en perspective dans la réponse immunitaire.

A. Dans l'immunité innée

Les GC agissent sur tous les types cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire, les cellules dendritiques, les mastocytes, monocytes/macrophages, cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles.

Les GC diminuent la phase vasculaire de l'inflammation. Cette phase est dominée par les phénomènes de vasodilatation et de fuite protéique extra-vasculaire qui sont en grande partie dus à l'action des prostaglandines dont la synthèse est inhibée à plusieurs niveaux par les GC.

Les GC diminuent aussi la phase cellulaire de l'inflammation qui est caractérisée par l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium suivie de leur migration trans-endothéliale pour atteindre le tissu agressé. L'action inhibitrice majeure des GC sur la production de cytokines inflammatoires, IL-1, TNF- α , IL-6 et chimiokines qui orchestrent cette phase, ainsi que l'inhibition de l'expression des molécules adhésives leuco-endothéliales qui sont les médiateurs de l'adhésion et de la migration, permet de contrôler l'intensité de cette phase.

Les GC enfin favorisent la phase résolutive de l'inflammation, en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires comme l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou l'IL-10 et en inhibant la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires.

B. Dans l'immunité adaptative

Les GC agissent principalement sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et dans la polarisation des lymphocytes T en Th-1, Th-2, Th-17 ou T régulateurs. Globalement l'action des GC rend

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

les cellules dendritiques tolérogènes et favorise le développement des lymphocytes T régulateurs, en diminuant l'expression des antigènes HLA de classe II et les molécules de co-stimulation telles que CD80, CD86 à la surface des cellules dendritiques. Les GC diminuent aussi la capacité des cellules dendritiques à produire l'IL-12 qui active les réponses Th-1 tout en augmentant leur capacité de production d'IL-10 et de TGF- β , ce qui favorise la polarisation des lymphocytes T en lymphocytes régulateurs porteurs du CD25 et de FoxP3.

Les lymphocytes T sont une des cibles majeures de la corticothérapie. Leur survie et leurs fonctions sont fortement altérées par les GC. Les GC augmentent l'apoptose des thymocytes doublement positifs et donc participent à l'élimination des lymphocytes capables de reconnaître des auto-antigènes. Les GC diminuent au contraire la mort cellulaire par apoptose des lymphocytes T activés. L'inhibition de l'expression des molécules adhésives leuco-endothéliales et des cytokines inflammatoires, notamment les chimiokines permet aux GC de diminuer fortement la migration tissulaire des lymphocytes T. Enfin en inhibant la production d'IL-2 par des mécanismes génomiques et non génomiques, les GC diminuent l'activation des lymphocytes T et *via* l'inhibition des facteurs de transcription Tbet et GATA3, leur polarisation en particulier en lymphocytes Th-1.

V. Conclusion

Les GC sont des anti-inflammatoires et des immunomodulateurs naturels puissants qui physiologiquement participent au maintien de la réponse immunitaire dans des limites de temps et d'espace, ce qui conditionne son effet bénéfique protecteur dans la défense de l'organisme. L'utilisation thérapeutique des GC synthétiques a transformé la prise en charge des patients depuis plus d'un demi-siècle et constitue d'une certaine façon, le premier type de biothérapie utilisée chez l'homme. Sans leurs effets périphériques endocriniens, les GC constitueraient même des anti-inflammatoires parfaits par leurs effets pléiotropes sur les cellules immunitaires. Ils le sont d'ailleurs souvent en cure de courte durée pour des maladies aiguës. Malheureusement les complications métaboliques, cardiovasculaires, osseuses gênent considérablement leur utilisation prolongée dans des maladies inflammatoires qui sont souvent chroniques. Pour contourner ce problème, les cliniciens ont diminué la durée et les doses cumulatives des traitements, ils ont accompagné chaque prescription de mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques com-

plémentaires pour diminuer notamment les risques de saignement digestif ou d'ostéoporose, ils ont aussi favorisé les voies d'administration locales comme les topiques ou les corticoïdes inhalés.

Mais l'importance des effets secondaires demeure un obstacle à la corticothérapie prolongée. D'autres voies de recherche sont donc poursuivies, en particulier tenter de différencier les effets immunologiques surtout liés semble-t-il à l'interaction des GC avec les facteurs de transcription comme NF-kappaB ou AP-1, des effets endocriniens plus liés à l'augmentation de la transcription par interaction avec des GRE « positifs » et développer ainsi de nouvelles drogues plus actives sur le premier mécanisme que sur le second. Une autre voie est incontestablement celle des biothérapies récentes qui utilisant la redondance du système immunitaire, ont démontré des actions cliniques spectaculaires en ayant pourtant une action ciblée sur une seule molécule.



À retenir

- Les GC synthétiques sont utilisés dans un grand nombre de situations cliniques, mais leurs effets métaboliques limitent leur utilisation prolongée. On privilégie donc des cures thérapeutiques de courte durée et si une utilisation prolongée est nécessaire, des posologies journalières les plus faibles possible, ou des traitements par voie locale.
- Les GC synthétiques utilisent les mécanismes d'action des GC naturels, avec une action pléiotrope leur permettant de limiter l'intensité des réponses immunitaires innées et adaptatives.
- Le mode d'action génomique se fait *via* l'interaction des GC et de leurs récepteurs intracellulaires avec des séquences d'ADN particulières (les *Glucocorticoid Response Elements*, GRE) dans le noyau cellulaire ou avec des facteurs de transcription tels NF-kB. La transcription de gènes anti-inflammatoires est ainsi augmentée et celle de gènes anti-inflammatoires, diminuée. Ce mécanisme d'action est relativement lent. Il est également responsable des effets métaboliques des GC.
- Le mode d'action non génomique est lié à la diffusion membranaire passive des GC, et l'inhibition des voies de signalisation cytoplasmiques impliquées dans l'activation des récepteurs du système immunitaire. Ce mode d'action rapide est observé avec l'utilisation de fortes posologies de GC synthétiques.

c0190

Les cibles et mécanismes d'action des approches d'immunothérapie cellulaire

Pierre Tiberghien⁴², Olivier Adotevi, Salima Hacein-Bey-Abina, François Lemoine, Jean-François Moreau

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	306
II. L'immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique	306
III. L'immunothérapie cellulaire adoptive autologue	308
IV. L'immunothérapie cellulaire adoptive des pathologies auto-immunes	311
V. L'immunothérapie cellulaire active : les cellules dendritiques comme vaccin cellulaire	312
VI. Résumé : la thérapie cellulaire en clinique vs la recherche	312

⁴² Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de cellules immunitaires du patient ou d'un donneur pour obtenir un effet thérapeutique. Historiquement, la 1^{ère} approche d'immunothérapie cellulaire à quitter le champ expérimental pour intégrer des schémas thérapeutiques usuels est celle en relation avec l'effet antitumoral associé aux lymphocytes T administrés dans le contexte d'une greffe hématopoïétique allogénique. Plus récemment, l'utilisation de lymphocytes T du patient (plus rarement d'un donneur), génétiquement modifiés afin de les doter d'une spécificité antitumorale, a connu un essor considérable. Il en résulte depuis peu les 1^{ères} autorisations de mise sur le marché de tels lymphocytes T pour le traitement d'hémopathies malignes. Dans un champ plus expérimental, on peut citer l'utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés ou pas, pour le traitement des maladies infectieuses ou auto-immunes, l'utilisation de cellules *Natural Killer* (NK) pour le traitement de pathologies tumorales, et enfin l'utilisation des cellules dendritiques dans le cadre d'une vaccination antitumorale. En marge de ces approches d'immunothérapie cellulaire au sens strict, on peut également évoquer l'utilisation de cellules tumorales irradiées à des fins vaccinales et l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses pour leurs vertus immunosuppressives (et réparatrices).

II. L'immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique

La greffe allogénique de moelle osseuse, ou également appelée greffe de cellules souches hématopoïétiques, constitue une thérapeutique des hémopathies malignes principalement, mais également des hémopathies non malignes de pronostic grave (hémoglobinopathies graves, aplasie médullaire) ainsi des déficits immunitaires sévères. Cette approche thérapeutique constitue parfois la seule approche permettant une guérison, avec toutefois un risque de toxicité importante, notamment sous forme d'une complication immunologique grave, la maladie du greffon contre l'hôte (GvH).

Le greffon comprend des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques ainsi que des cellules immunitaires matures telles que des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules Tregs. Ainsi le terme le plus approprié pour qualifier ce type greffe est sans doute une greffe hématopoïétique.

Le greffon hématopoïétique est prélevé au niveau de la moelle osseuse ou par aphérèse cellulaire après administration d'un facteur de croissance pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques hors de la moelle osseuse. Ce greffon peut aussi être constitué du sang contenu dans un placenta (greffon placentaire).

Les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon, sont responsables d'une réponse immunitaire allogénique dirigée contre :

- les tissus sains de l'hôte, avec la possible survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH);
- les cellules hématopoïétiques résiduelles de l'hôte avec pour conséquence un effet préventif sur le rejet de greffe;
- et les cellules malignes hématopoïétiques (et peut-être également les tumeurs solides) avec un effet antitumoral important : l'effet greffon *versus* leucémie (GvL) ou effet greffon *versus* tumeur (GVT).

Ces constatations soulignent que cette greffe hématopoïétique constitue en fait une forme d'immunothérapie cellulaire médiée par des cellules immunitaires transférées d'un donneur à un receveur. Il s'agit donc d'une immunothérapie cellulaire adoptive allogénique.

La greffe hématopoïétique allogénique est toujours précédée d'un conditionnement, à savoir un traitement par chimiothérapie associé ou pas à une irradiation corporelle totale. Ce conditionnement d'intensité variable contribue à prévenir le rejet de greffe.

L'intensité de ces réactions allogéniques, qu'elles soient défavorables ou défavorables, dépend de plusieurs facteurs dont l'importance de la disparité HLA entre le donneur et le receveur. Ainsi, en l'absence de cette disparité, telle qu'observée lors des greffes autologues ou syngéniques (greffe entre jumeaux vrais). Pendant longtemps, la seule disparité HLA acceptable au plan clinique, c'est-à-dire avec une GVH absente ou faible intensité et malgré tout associée à un effet GvL est celle observée lors d'un greffe HLA géno-identique. Dans ce cas, le donneur et le receveur ont hérité des mêmes chromosomes 6 parentaux, et possèdent donc les mêmes haplotypes HLA. Cette identité génotypique est observée une fois sur quatre au sein d'une fratrie. L'alloréactivité est ici surtout médiée par les Ag mineurs d'histocompatibilités. Ces Ag correspondent à des peptides présentés par les molécules HLA et issus de protéines dotées d'une variabilité allélique. En l'absence d'un donneur familial, un donneur issu du fichier international de donneurs de moelle osseuse avec un phénotype HLA aussi proche que possible du receveur peut être sollicité. Il en est de même s'agissant d'un greffon placentaire (ou 2 greffons placentaires combinés). Dans ce cas, les haplotypes HLA du donneur et receveur n'ont

pas la même origine parentale. Le degré de compatibilité n'est donc connu que pour les éléments du système HLA effectivement explorés. Plus récemment, il a été démontré qu'il était possible solliciter des donneurs familiaux haplo-identiques, c'est-à-dire avec un seul haplotype en commun (parent pour un enfant, enfant pour un parent ou une fois sur deux parmi la fratrie) à condition d'introduire un traitement par cyclophosphamide à forte dose 3 à 4 jours après la greffe. Cette approche induit une déplétion des lymphocytes T alloréactifs se divisant précocement après greffe tout en favorisant la survie et possiblement l'expansion de Tregs. Elle permet ainsi de maîtriser le risque de GVH accrue dans ce contexte de forte disparité HLA.

Les signaux de danger induits par la toxicité du conditionnement, les traitements antérieurs du receveur ainsi que le contexte viral et autres messagers inflammatoires jouent également un rôle important dans l'intensité des réactions allogéniques, notamment pour ce qui concerne la GVH. Ces signaux de danger, d'origine endogène (ADN, ARN, protéines du choc thermique telles que Hsp70, Interféron α , CD40-ligand...) ou d'origine exogène (lipopolysaccharides, lipoprotéines bactériennes, ADN dont les séquences CpG...) vont activer des Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles de l'hôte et probablement des CPA non professionnelles telles que les cellules endothéliales. Il en résulte une activation d'autres acteurs cellulaires de la réponse innée et une production de cytokines inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires, en synergie avec des effecteurs cellulaires tels que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK sont responsables d'une augmentation des lésions tissulaires.

A. La maladie du greffon *versus* hôte

La GvH aiguë survient dans les trois premiers mois post-greffe avec une fréquence de 25 à 40 % en situation génotypiquement identique (frère ou sœur HLA identique) et fait l'objet d'une prophylaxie systématique par immunosuppresseurs associant le plus souvent des corticoïdes et le méthotrexate. Alternativement, une déplétion en lymphocytes T du greffon prévient efficacement la GvH mais au prix d'une augmentation du risque de rejet de greffe et de rechute. La GvH aiguë touche principalement la peau, le foie et le tube digestif. Le risque de développer une GvH aiguë augmente avec un certain nombre de facteurs comme l'âge, un donneur de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin (faisant probablement intervenir une réponse immunitaire de la donneuse contre des Ag

mineurs d'histocompatibilités liée à l'Y) et surtout la disparité HLA entre donneur et receveur. Les formes sévères GvH aiguës sont associées avec une mortalité élevée.

Au décours de la GvH aiguë, les mécanismes immunitaires impliqués ne sont, en fait, pas très différents de ceux décrits pour le rejet de greffe : reconnaissance d'un allo-Ag par les lymphocytes T dans un contexte de danger et donc de costimulation, amplification de la réponse immune, recrutement d'effecteurs immunologiques, destruction des cibles allogéniques (cette fois-ci, les cellules du receveur) par des lymphocytes T cytotoxiques, des cytokines inflammatoires et d'autres effecteurs cellulaires non spécifiques. Le traitement de la GvH aiguë repose essentiellement sur une corticothérapie prolongée associée à la poursuite des traitements préventifs anti-infectieux. Des traitements de 2^e ligne incluent les anticorps anti-TNF ou anti-CD25 (chaîne alpha du récepteur de l'IL-2).

La GvH chronique est une complication survenant au-delà du 3^e mois post-greffe et souvent dans les suites d'une GvH aiguë. Elle se caractérise sous une forme localisée ou diffuse : atteinte muqueuse avec un syndrome sec oculaire et/ou buccal ; atteinte cutanée avec des lésions lichénoïdes ou sclérodermiformes ; atteinte hépatique cholestatique ; atteinte hématologique sous la forme d'une thrombopénie. Les mécanismes immunologiques en cause sont complexes et font intervenir notamment intervenir une dysrégulation thymique et le développement de clones lymphocytaires T et B auto-réactifs. Le traitement de la GvH chronique repose sur la poursuite ou la reprise des immunosuppresseurs (corticoïdes et ciclosporine en particulier). Les risques infectieux sont majeurs et nécessitent la poursuite des prophylaxies anti-infectieuses.

Diverses approches expérimentales sont actuellement explorées pour moduler favorablement cette alloréactivité. Parmi celles-ci, on peut citer l'utilisation de lymphocytes T régulateurs, ou de cellules souches mésenchymateuses en raison de leurs propriétés immunosuppressives, ou encore l'utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés afin qu'ils expriment gène suicide, ce qui permet de les éliminer spécifiquement en présence d'une GvH par l'administration d'une pro-drogue adaptée.

B. L'effet greffon *versus* leucémie

Un grand nombre de données suggère que les lymphocytes T présents dans le greffon hématopoïétique allogénique jouent un rôle important dans l'éradication des cellules tumorales après greffe. Ces données incluent l'observation d'un taux de rechute deux à trois fois plus important

après greffe hématopoïétique déplétée en lymphocytes T et, surtout, l'efficacité dans certaines hémopathies malignes de l'administration de lymphocytes T du donneur (DLI ou *Donor Lymphocyte Infusion*) dans le contexte d'une rechute, à distance d'une greffe hématopoïétique. Il est important de souligner que, même si la survenue d'une GvH aiguë et/ou chronique est associée à un effet GvL, un effet alloréactif antitumoral peut être observé en l'absence de GvH. Ces observations suggèrent que, malgré des antigènes cibles et des cellules effectrices similaires, la GvH et la GvL peuvent être au moins partiellement dissociées sur un plan clinique.

Certaines études ont pu établir que les lymphocytes NK du donneur, qui émergent après la prise de greffe dans un contexte d'incompatibilité donneur antireceveur pour les récepteurs KIR (*Killer cell Immunoglobuline-like Receptors*), peuvent médier un effet antitumoral alloréactif important (initialement montré dans les leucémies myéloïdes) et favoriser la prise de greffe tout en prévenant la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte. Par ailleurs, il existe des cellules régulatrices (Tregs), CD4+/CD25+ dans un greffon hématopoïétique. Ces cellules, dont on connaît le rôle important dans la prévention des maladies auto-immunes ainsi que dans l'induction d'une tolérance après greffe d'organe, peuvent également moduler l'alloréactivité après greffe hématopoïétique. Dans des modèles expérimentaux, une déplétion des lymphocytes CD4+/CD25+ dans le greffon accroît en effet l'incidence et la sévérité de la GvH mais également de l'effet antitumoral. Il est ainsi proposé pour certains patients de stimuler cette réponse à distance de la greffe, et notamment en cas de rechute, par injection de DLI déplétés en Tregs.

III. L'immunothérapie cellulaire adoptive autologue

A. L'immunothérapie cellulaire adoptive antitumorale

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la régulation de la croissance tumorale. Une corrélation a été établie entre la réponse immunitaire antitumorale et la capacité à contrôler voire à éliminer le cancer chez certains patients. Ainsi, l'immunothérapie antitumorale permet de moduler le micro-environnement tumoral en stimulant les cellules du système immunitaire pour éliminer spécifiquement la tumeur. De nombreuses approches sont aujourd'hui disponibles telles que les vaccins et le transfert de cellules immunitaires effectrices, appelé transfert cellulaire adoptif

(*Adoptive Cell Transfer*, ACT). On distingue trois principales approches : le transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*, TIL), le transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux et l'utilisation de cellules NK.

1. Le transfert adoptif de TIL

Les lymphocytes T infiltrant la tumeur sont des lymphocytes T CD8 ou CD4 présents dans la tumeur autologue. Ils ont été décrits dans plusieurs cancers, et la présence d'un taux élevé de TIL/CD8 ou TIL/Th1 est un facteur de bon pronostic. Ces lymphocytes sont isolés de la tumeur après dissociation mécanique ou enzymatique, suivie d'une amplification *in vitro* en présence de cytokines telles que l'IL-2 avant leur injection par voie intraveineuse chez le patient. Cette méthode est majoritairement développée dans le mélanome, et l'analyse rétrospective de plusieurs essais cliniques a montré une efficacité en termes de survie. Des réponses cliniques ont été obtenues également après administration de TIL associés à de l'IL-2. Une corrélation a été retrouvée entre la capacité des T CD8 présents dans les TIL à lysier la tumeur autologue et les régressions tumorales. L'avantage de l'utilisation des TIL pour une immunothérapie adoptive est qu'elle ne nécessite pas l'identification des antigènes reconnus par les lymphocytes T. En revanche, la part de lymphocytes réactifs à la tumeur au sein de ces TIL réinjectés est variable et leurs fonctions antitumorales ne sont pas clairement caractérisées. De plus, à l'exception du mélanome, cette approche est difficilement réalisable car le matériel chirurgical ou la biopsie ne sont pas toujours disponibles. Pour étendre le bénéfice de l'ACT à d'autres types de cancer, les cellules autologues peuvent provenir des lymphocytes du sang périphérique.

2. Le transfert de lymphocytes T spécifiques d'Ag de tumeurs

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

Les essais actuels s'orientent vers l'administration de clones T CD8 cytotoxiques spécifiques d'antigènes tumoraux. L'identification de nombreux antigènes tumoraux reconnus par des lymphocytes T du sang périphérique a permis le développement de stratégies de transfert adoptif. Pour obtenir ces lymphocytes, plusieurs étapes *in vitro* sont nécessaires : stimulation, clonage et amplification. Un inconvénient majeur de cette stratégie est qu'elle peut provoquer la perte de l'expression de l'antigène ciblé par les cellules tumorales par pression sélective. Un autre facteur limitant réside dans la nécessité de réaliser plusieurs étapes de sélection et d'amplification *in vitro* pour obtenir une

grande quantité de lymphocytes T fortement réactifs à la tumeur, ce qui conduit à l'utilisation de cellules fortement différenciées, ayant une durée de vie limitée après transfert *in vivo*. De récents progrès ont été réalisés pour dépasser ces limites. Ainsi, les lymphocytes T peuvent être génétiquement modifiés pour devenir spécifiques d'antigène de tumeur. Deux approches ont été développées: le récepteur des lymphocytes T (TCR) reconnaissant un antigène tumoral avec une forte affinité (TCR transgénique) et le récepteur antigénique chimérique (CAR) utilisant la spécificité d'un anticorps et les voies de signalisation intra-cellulaire d'un complexe TCR (*Chimeric Antigen Receptor* ou CAR). Un avantage de cette approche est qu'elle permet de transférer aux patients des lymphocytes moins différenciés et donc avec un meilleur potentiel de survie *in vivo*. Cette voie très prometteuse est applicable à de nombreux cancers, la seule limite reste l'identification d'antigènes immunogènes.

Les lymphocytes T exprimant un TCR transgénique

La première étape de la thérapie génique à base de TCR transgénique (Tg) consiste à isoler un clone de LT de forte affinité pour une cible antigénique. Celui-ci peut être isolé à partir des LT provenant de patients en rémission, de souris humanisées immunisées avec des antigènes tumoraux humains ou par la technique de phage display. Les chaînes α et β du TCR du clone de LT sont isolées et clonées dans un vecteur d'expres-

sion génique (Y-rétrovirus ou lentivirus). Le vecteur peut alors être introduit dans les lymphocytes du patient pour leur conférer une spécificité antigénique antitumorale. La stratégie basée sur le TCR Tg présente l'avantage de pouvoir cibler des antigènes de tumeurs localisées au niveau membranaire, mais aussi intra-cellulaire. De plus, les antigènes intra-cellulaires peuvent être des facteurs impliqués de manière dominante dans l'oncogenèse (ex. : la télomérase) évitant ainsi l'émergence de variants cellulaires n'exprimant plus l'antigène cible. Le principal inconvénient est la restriction à un phénotype HLA donné dans lequel le peptide antigénique est présenté. Son utilisation est donc limitée aux antigènes tumoraux protéiques et aux patients qui expriment les molécules du CMH reconnues par le TCR Tg. Les CAR qui ne sont pas soumis à ces contraintes représentent une alternative au TCR Tg.

Les lymphocytes exprimant un CAR

Les CAR sont constitués des parties variables d'un anticorps liées ensemble par une séquence de liaison (*linker*), pour former la région variable à chaîne simple (scFv), associées aux domaines de transduction du signal du TCR. Afin d'optimiser leur fonctionnalité, la structure des CAR a évolué durant ces dix dernières années, donnant lieu à quatre générations de CAR selon les molécules de costimulation présentes dans le domaine intra-cellulaire et la capacité à sécréter des cytokines (figure 38.1).

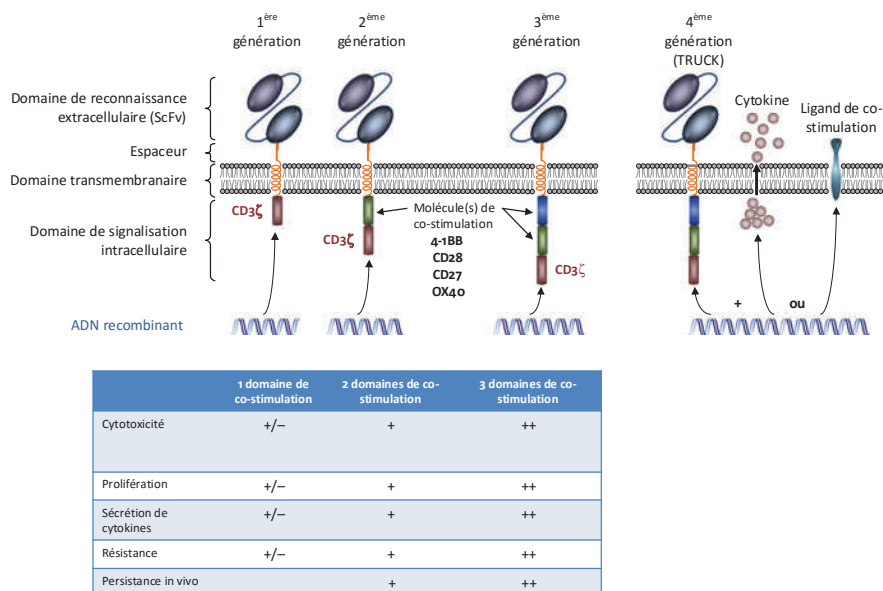


Figure 38.1
Les différentes générations de CAR T cells.

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

Bien que la reconnaissance par les CAR soit limitée aux antigènes de surface, ils présentent de nombreux avantages comparés au TCR Tg. Contrairement au TCR Tg, la reconnaissance par les CAR ne nécessite pas d'apprêtement de l'antigène ni d'expression des molécules du CMH par les cellules cibles (figure 38.2). Les CAR peuvent donc être utilisés chez les patients quel que soit leur typage HLA et ils peuvent cibler des cellules tumorales qui présentent des anomalies des voies de présentation de l'antigène. Une autre caractéristique des CAR est leur capacité à reconnaître non seulement des antigènes protéiques mais également des antigènes glucidiques et glycolipidiques, élargissant la gamme de cibles potentielles

3. Le transfert de cellules NK

Les données émanant des allogreffes de cellules hématopoïétiques haplo-identiques dans les hémopathies malignes ont démontré que la présence d'une alloréactivité des cellules NK (incompatibilité donneur et receveur pour les récepteurs KIR) était associée à une meilleure survie des patients. En effet, les fonctions cytotoxiques des NK du donneur ne sont pas inhibées par les ligands de KIR exprimés sur les cellules du receveur. Des essais sont actuellement en cours pour

étendre cette stratégie aux traitements des tumeurs solides. Il s'agit d'injecter des cellules NK allogéniques provenant du sang de volontaires sains sur la base d'une incompatibilité des ligands de KIR entre donneur et receveur. L'isolement et la purification de cellules NK reposent sur des procédures de tri cellulaire, à partir de cellules mononucléées du sang. Les lymphocytes NK sont activés *in vitro* avant injection aux patients par de l'IL-2 à forte concentration. Un conditionnement préalable, induisant une lymphopénie transitoire au transfert adoptif de cellules NK, favorise leur survie et leur prolifération chez le receveur. Le transfert de cellules NK peut être réalisé dans un contexte autologue ou allogénique sous réserve de disposer d'un donneur compatible.

B. L'immunothérapie cellulaire adoptive anti-infectieuse : exemple du transfert adoptif de lymphocytes T anti-EBV

L'administration de lymphocytes T spécifiques d'antigènes viraux peut être utilisée pour contrôler certains

AQ: nous avons placé la figure sur deux colonnes pour la bonne lisibilité. Merci de vérifier.

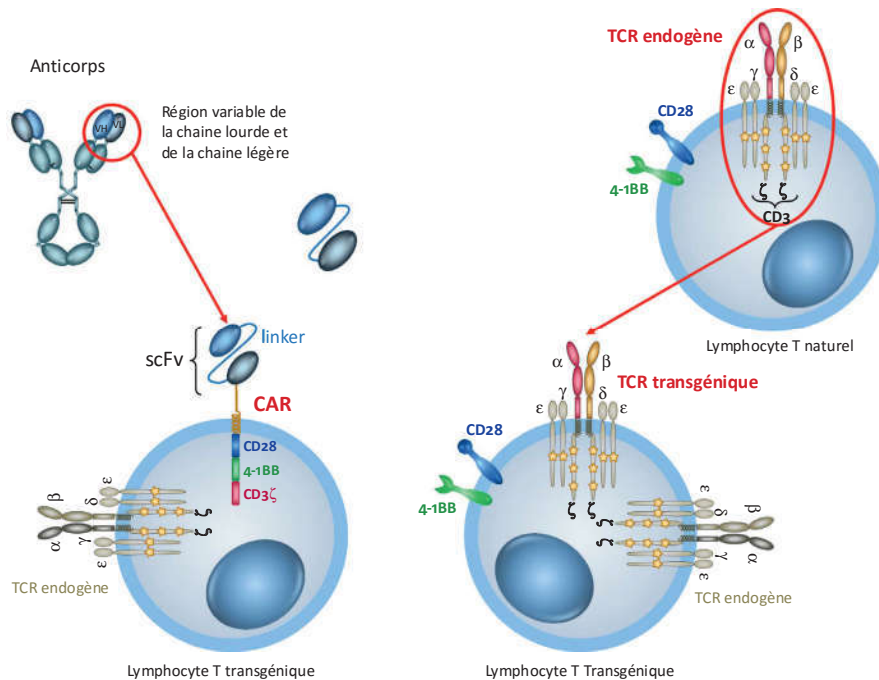


Figure 38.2

Structure d'un récepteur de lymphocytes T (TCR Tg) et d'un récepteur antigénique chimérique (CAR).

syndromes lymphoprolifératifs viro-induits tels que ceux associés au virus d'Epstein-Barr (EBV). L'EBV est un herpès virus humain lymphotrope B, ubiquitaire, infectant 95 % de la population mondiale. Cette stratégie est réalisée dans un contexte allogénique (tierce partie post allogreffe de CSH) ou autologue suivant l'indication.

Chez le sujet sain, la réponse immunitaire contre le virus EBV est dirigée à la fois contre les protéines du cycle lytique et contre celles de la latence virale, lors de la primo-infection et au cours de l'infection persistante.

L'infection par le virus EBV stimule des réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires. Bien que la présence d'anticorps soit importante pour établir le diagnostic, le contrôle de l'infection virale est principalement assuré par l'induction d'une réponse cellulaire T spécifique. Celle-ci permet de contrôler la réplication virale et la prolifération des lymphocytes B immortalisés et transformés par l'EBV. Dans certaines situations d'immunosuppression cellulaire (patients transplantés et/ou traités par immunosuppresseurs), l'absence de réponse immunitaire T peut favoriser le développement d'une lymphoprolifération B associée à l'EBV.

Cette hypothèse a été en partie vérifiée *in vivo* par les protocoles de thérapie cellulaire réalisés après greffe hématopoïétique allogénique. L'administration de lymphocytes T cytotoxiques du donneur, spécifiquement dirigés contre l'EBV, induit, chez les patients immunodéprimés, la régression de lymphomes B associés à l'EBV. Ces régressions tumorales sont par ailleurs accompagnées d'une diminution de la charge virale EBV dans le sang circulant.

D'autres études ont montré que chez des sujets à risque de lymphoprolifération B associée à l'EBV (greffe de moelle), le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV peut être utilisé comme thérapie préventive. Ces résultats montrent le bénéfice thérapeutique des lymphocytes T cytotoxiques du donneur dans la prise en charge des tumeurs liées à l'EBV.

Dans les transplantations d'organe solide, l'immunosuppression iatrogène provoque un déficit profond de l'immunité à médiation cellulaire qui expose le receveur au risque de développer une lymphoprolifération associée à l'EBV. Dans ce cas, il est nécessaire d'amplifier la réponse cytotoxique à partir des lymphocytes T CD8 du receveur et non du donneur. Le traitement d'un patient transplanté par ces lymphocytes participe à la reconstitution de l'immunité spécifique vis-à-vis de l'EBV.

Les méthodes de production de lymphocytes T anti-EBV sont identiques à celles précédemment décrites pour les lymphocytes T spécifiques de tumeur. Il faut néanmoins noter que grâce à un diagnostic précoce des lymphoproliférations EBV post-transplantation, autorisé par la mesure et le suivi régulier de la charge virale EBV dans le sang circulant, et surtout grâce à l'efficacité des anticorps monoclonaux antilymphocytes B (anti-CD20 : rituximab), les situations justifiant le recours au transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV sont devenues aujourd'hui beaucoup plus rares.

Cette approche d'immunothérapie adoptive anti-infectieuse est également développée vis-à-vis d'autres virus tels que le cytomégalovirus (CMV) ou l'adénovirus. L'utilisation de lymphocytes T dotés de spécificités multiples dirigées contre plusieurs virus fait également l'objet d'essais cliniques. Enfin, l'utilisation de tels lymphocytes provenant d'un donneur « tierce partie » (c'est-à-dire ni le receveur ni le donneur du greffon hématopoïétique) avec une compatibilité HLA partielle est également explorée avec des résultats suggérant que, malgré la réaction de rejet dont ils font l'objet, ils sont capables de médier un effet anti-infectieux significatif. Une telle approche peut conduire à la constitution de banques de lymphocytes thérapeutiques immédiatement prêts à l'emploi.

IV. L'immunothérapie cellulaire adoptive des pathologies auto-immunes

Les lymphocytes T régulateurs sont physiologiquement importants pour le contrôle de l'auto-immunité. Il est donc séduisant de tenter de les purifier et de les expandre en vue de leur utilisation pour le contrôle de pathologies auto-immunes. Cette stratégie s'est avérée efficace dans divers modèles expérimentaux, encourageant leur utilisation en clinique humaine.

Cette stratégie n'est pas encore très développée, mais des essais cliniques ont été réalisés dans les pathologies auto-immunes à composante inflammatoire chronique. Ils utilisent des lymphocytes régulateurs de type Tr1 amplifiés *ex vivo* et injectés aux patients. Par ailleurs, d'autres essais envisagent l'utilisation de lymphocytes Tregs naturels polyclonaux ou spécifiques d'auto-antigène.

V. L'immunothérapie cellulaire active : les cellules dendritiques comme vaccin cellulaire

Les cellules dendritiques sont les Cellules Présentatrices d'Antigènes les plus efficaces du système immunitaire. L'efficacité des cellules dendritiques repose sur leur pouvoir d'activation et de prolifération à la fois des lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes T CD4 auxiliaires et sur leur capacité de migration des tissus périphériques, où elles rencontrent l'antigène vers les organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs. L'utilisation de ces cellules dans des essais cliniques a été possible grâce au développement de techniques permettant de les produire en grand nombre à partir de monocytes dérivés du sang ou de progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ en utilisant des cytokines telles que le GM-CSF et l'IL-4. Les cellules dendritiques dérivées d'un donneur HLA-compatible ou du patient peuvent être chargées *in vitro* avec un antigène viral ou tumoral le plus souvent sous forme de peptides capables de se fixer sur les molécules du CMH, modifiées génétiquement avec l'ADN ou l'ARN codant pour ces mêmes protéines, incubés avec du lysat de tumeur ou de lignées tumorales ou être fusionnés avec des cellules tumorales. Puis, ces cellules sont réinjectées par voie sous-cutanée, intradermique ou directement dans les ganglions lymphatiques. Elles sont alors d'excellentes cellules activatrices des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du peptide présent sur la cellule cible infectée ou tumorale.

Les résultats des essais cliniques ont montré l'induction de réponses immunitaires fréquentes mais de faible intensité. De nombreux facteurs contribuent à l'échec des traitements à base de cellules dendritiques, notamment les difficultés de migration aux sites de la tumeur et l'environnement tumoral immunosuppresseur qui inhibe la maturation des cellules dendritiques. Le seul vaccin à base de cellules dendritiques à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, le sipuleucel- T, permettait d'augmenter la survie médiane de 4 mois chez des patients atteints de cancer de la prostate. Aujourd'hui, ce vaccin n'est plus commercialisé pour des raisons économiques. L'association du transfert de cellules dendritiques avec d'autres stratégies d'immunothérapies (chimiothérapie cytotoxiques, adjuvant, inhibiteurs des *checkpoints* immunologiques) est en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques.

VI. Résumé : la thérapie cellulaire en clinique vs la recherche

Si le transfert adoptif de lymphocytes T connaît aujourd'hui un essor important, les premières injections de lymphocyte T datent des premières greffes de cellules souches. En effet les lymphocytes T présents dans le greffon cellulaire participent à l'effet antitumoral de type GVL. Dans un contexte de greffe, l'injection le lymphocyte T provenant du donneur de cellules souches (DLI) permet de traiter les rechutes de leucémie alors que les lymphocytes antiviraux du donneur réduisent le risque de développement de cancer viro-induits suite à la greffe. À côté de ces pratiques cliniques courantes, de nombreuses études sont en cours afin d'injecter des populations cellulaires de plus en plus spécifiques : TIL et CAR dans les cancers, CAR-Treg dans les maladies auto-immunes et pour le contrôle de la GVH. Avec l'évolution des biotechnologies, les possibilités de manipulation des cellules du système immunitaire semblent infinies mais leur développement en pratique clinique nécessite encore d'optimiser les schémas thérapeutiques et d'identifier les populations cibles afin d'augmenter l'efficacité de cette stratégie thérapeutique en pleine évolution (figure 38.3).



À retenir

- L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de cellules immunitaires du patient ou d'un donneur pour obtenir un effet thérapeutique. Cette modalité connaît des applications en hématocancérologie et en infectiologie, et de façon plus expérimentale dans le champ de l'auto-immunité.
- Les lymphocytes T présents dans un greffon hématopoïétique allogénique, ou administré à distance de la greffe, sont associés à un effet antitumoral important s'agissant des hémopathies malignes. Toutefois ces mêmes lymphocytes sont responsables d'une complication potentiellement grave, la maladie du greffon *versus* hôte.
- Le contrôle de l'alloréactivité au cours des greffes hématopoïétiques allogéniques utilise de nombreuses stratégies visant essentiellement à moduler l'action des lymphocytes T alloréactifs du greffon.

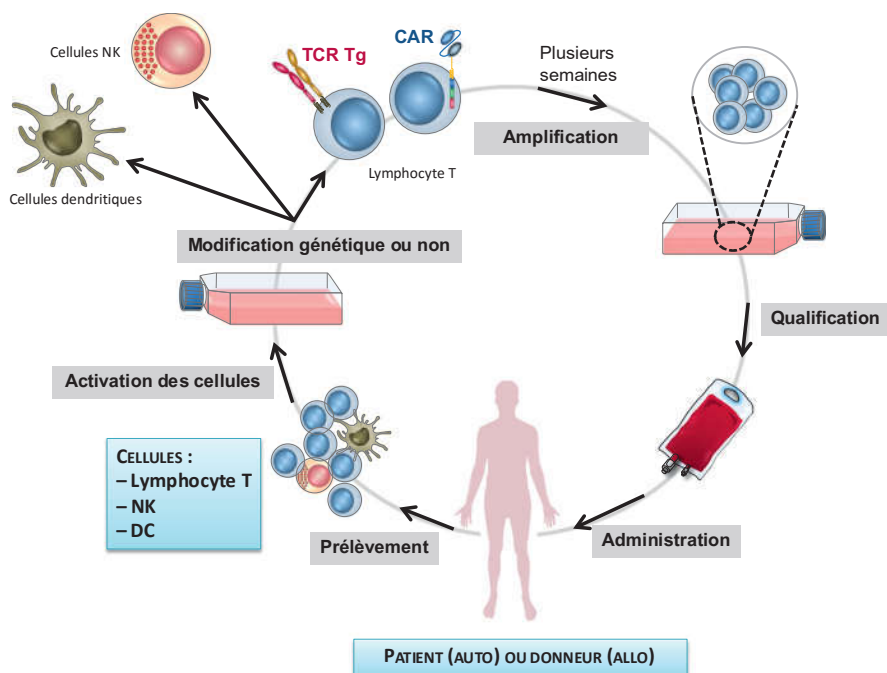


Figure 38.3

Étapes de la production de produits cellulaires.

- L'immunothérapie cellulaire par transfert de lymphocytes T de spécificité anti-infectieuse, notamment vis-à-vis du virus EBV, a fait la preuve de son efficacité.
- Les espoirs d'utilisation de l'immunothérapie cellulaire en auto-immunité impliquent une manipulation des Tregs.
- Certains protocoles de vaccinations thérapeutiques anticancéreuses envisagent d'utiliser

les cellules dendritiques comme initiatrices de réponses antitumorales.

- Les thérapies cellulaires antitumorales peuvent utiliser des lymphocytes infiltrant la tumeur, des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs chimériques pour l'antigène (CAR T cells). Cette nouvelle biothérapie cellulaire est actuellement utilisée pour traiter des leucémies et lymphomes B de l'enfant et de l'adulte.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00038-9, 00038

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00039-0, 00039

Chapitre

39

c0195

Les aspects immunologiques de la thérapie génique

Olivier Boyer⁴³, Jérémie Martinet

PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	316
II. La thérapie génique	316
III. Les réponses immunitaires	316

⁴³ Coordinateur de ce chapitre.

I. Introduction

La thérapie génique consiste à administrer une séquence nucléotidique thérapeutique (généralement assimilée à un gène) qui code pour un produit conférant une propriété particulière aux cellules et/ou à leur descendance. Ce produit est le plus généralement une protéine dont le rôle sera de restaurer une fonction déficiente chez le receveur (introduction d'une forme fonctionnelle d'un gène muté chez le patient) ou de conférer une nouvelle propriété à la cellule (production de cytokines, destruction de cellules tumorales, vaccination contre des antigènes tumoraux ou microbiens).

La thérapie génique (comme les biothérapies moléculaires ou la vaccination) aboutit à l'introduction dans l'organisme de constituants totalement ou partiellement absents chez le receveur. Le système immunitaire est donc susceptible d'être activé après reconnaissance de ces antigènes étrangers à l'organisme (issus du transfert de gènes mais aussi du vecteur) et de déclencher une réponse immunitaire innée et adaptative. L'apparition de ces réponses au cours de la thérapie génique est ainsi de nature à s'opposer à l'effet du traitement, voire à l'éliminer complètement.

Dans ce chapitre, nous allons étudier le lien entre thérapie génique et réponses immunitaires.

II. La thérapie génique

La thérapie génique est développée pour différentes applications telles que les maladies monogéniques, certains cancers ou des pathologies plus complexes telles que les maladies cardiovasculaires ou les maladies infectieuses.

L'information génétique peut être apportée sous forme d'ADN nu (plasmide ADN contenant les séquences nécessaires à l'expression de la protéine donnée) ou de complexes moléculaires non viraux qui en général ont une efficacité relativement modérée, d'ARN ou de vecteurs viraux recombinants dérivés de virus à ADN (adénovirus, virus adéno-associé [AAV], *Herpes simplex*, virus de la vaccine) ou ARN (rétrovirus, lentivirus).

La thérapie génique peut s'administrer soit en injectant directement *in vivo* l'information génétique, soit en modifiant génétiquement *ex vivo* des cellules qui sont ensuite réinjectées aux patients.

À côté de l'effet thérapeutique directement recherché, toutes ces stratégies peuvent potentiellement aboutir à l'apparition de réponses immunitaires. Celles-ci peuvent être délétères lorsqu'elles sont dirigées contre les vecteurs eux-mêmes

et leurs composants (antigènes de capsid) et/ou contre le produit du transgène codant la protéine thérapeutique. Elles conduisent alors à l'élimination des cellules traduisant le transgène et/ou préviennent la réintroduction du vecteur par la production d'anticorps neutralisants. En revanche, les réponses immunitaires peuvent contribuer à l'effet thérapeutique lorsqu'il s'agit d'induire une réponse effectrice destinée à traiter une maladie infectieuse ou un cancer.

III. Les réponses immunitaires

A. Les réponses immunitaires non désirées

Ces réponses peuvent être dirigées contre le vecteur et ses composants, notamment lorsqu'il s'agit de vecteurs d'origine virale (enveloppe, capsid).

En effet, le vecteur viral peut être perçu comme étranger par le système immunitaire, comme lors d'une infection par un virus sauvage. Les réponses font appel à une sollicitation du système immunitaire inné *via* les TLR (*Toll-Like Receptors*). Le système immunitaire adaptatif peut également produire des anticorps neutralisants susceptibles d'activer le complément ou mettre en place une réponse lymphocytaire T cytotoxique.

Avant même le traitement, certains sujets possèdent des anticorps neutralisants contre des virus préalablement rencontrés et dont les sérotypes sont identiques ou proches de ceux des vecteurs utilisés en thérapie génique (vecteurs adénoviraux et les AAV par exemple). Dans ce cas, les anticorps préexistants s'opposent à la pénétration du virus dès la première injection et empêchent le transfert de gène thérapeutique. Ainsi, plus de 60 % de la population générale adulte possède des anticorps anti-AAV.

Les réponses immunitaires dirigées contre les cellules génétiquement modifiées aboutissent à une toxicité et à la perte de l'efficacité thérapeutique par destruction des cellules transduites (exemple de la destruction des hépatocytes transduits par un vecteur AAV dans l'hémophilie B).

Le risque de développement d'une réponse immunitaire dirigée contre le produit du transgène a été rapporté notamment dans le cas de déficits monogéniques liés à des mutations non codantes. Ainsi, la réintroduction par voie génétique de la protéine déficiente peut résulter en une reconnaissance du produit du transgène comme étranger et une perte d'efficacité thérapeutique (exemple des anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII après thérapie génique de l'hémophilie A).

B. Le syndrome de relargage de cytokines

Un cas particulier d'effet secondaire immunologique de la thérapie génique est représenté par le syndrome de relargage de cytokines après administration de lymphocytes T génétiquement modifiés par un récepteur chimérique (CAR T cells). Dans cette stratégie, des lymphocytes T autologues sont transduits par un vecteur codant pour un anticorps simple chaîne (par exemple, dirigé contre CD19 exprimé dans les hémopathies malignes B) fusionné à des séquences d'activation lymphocytaire. Après administration *in vivo*, la reconnaissance massive des cellules CD19⁺ entraîne la production de cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-6, pouvant aboutir à un état de choc.

C. Les stratégies contre les réponses immunitaires non désirées

Différentes stratégies, encore expérimentales, ont été proposées afin de contrôler les réponses immunitaires non désirées au cours de la thérapie génique. L'une d'entre elles consiste à minimiser le risque de réponse immunitaire en réduisant l'expression du gène à une sous-population cellulaire ou un tissu donné par l'utilisation d'un promoteur spécifique de tissu. La nécessité de maintenir un effet thérapeutique à long terme dans une maladie chronique oriente vers l'utilisation d'un vecteur peu immunogène, en tenant compte également du sérotype de ce vecteur. Ainsi, l'usage d'un sérotype d'AAV présent uniquement chez le singe permet de limiter le risque que le patient ait produit des anticorps par une immunisation antérieure.

La minimisation du risque peut aussi reposer sur l'emploi d'une dose faible de vecteur ou de la sélection, dans le cas de thérapie génique destinée à corriger un déficit monogénique, de patients immunologiquement tolérants vis-à-vis du produit du transgène (conservant une expression basale de protéine déficiente). Les protocoles actuels favorisent l'utilisation d'une corticothérapie à visée préventive lors de l'administration du vecteur. Néanmoins,

les immunosuppresseurs sont inconstamment efficaces et non dénués d'effets secondaires. Aussi, l'obtention d'une tolérisation immunologique spécifique en amont de la thérapie génique fait l'objet de recherches à l'heure actuelle.

La prise en charge du syndrome de relargage de cytokines repose sur une reconnaissance précoce des signes cliniques et biologiques, et un traitement par un anticorps anti-IL-6 (Tocilizumab).

D. Les réponses immunitaires souhaitées

Celles-ci s'apparentent aux stratégies vaccinales et correspondent à l'immunothérapie génétique où l'objectif est de faire exprimer, notamment par des cellules présentatrices d'antigène, des séquences d'intérêt pour induire des réponses T cytotoxiques destinées à éliminer par exemple des cellules tumorales.



À retenir

- La thérapie génique fait le plus souvent (mais non exclusivement) intervenir des gènes d'intérêt à visée réparatrice ou substitutive.
- L'apport dans l'organisme de gènes peut entraîner une réponse immunitaire contre le vecteur viral (capside d'AAV par exemple) ou le transgène (protéine d'intérêt).
- L'administration préventive de corticoïdes atténue le risque d'immunisation après thérapie génique par AAV.
- Des stratégies de tolérisation sont en cours de développement pour permettre l'utilisation des thérapies géniques chez les patients immunisés.
- Certaines thérapies géniques anticancéreuses peuvent avoir pour objectif de stimuler les réponses immunitaires.
- Un traitement anti-IL-6 précoce peut éviter le syndrome de relargage de cytokines fréquent après administration de CAR T cells.

These proofs may contain colour figures. Those figures may print black and white in the final printed book if a colour print product has not been planned. The colour figures will appear in colour in all electronic versions of this book.

B978-2-294-75658-0.00039-0, 00039

Assim4, 978-2-294-75658-0

To protect the rights of the author(s) and publisher we inform you that this PDF is an uncorrected proof for internal business use only by the author(s), editor(s), reviewer(s), Elsevier and typesetter SPi. It is not allowed to publish this proof online or in print. This proof copy is the copyright property of the publisher and is confidential until formal publication.

B978-2-294-75658-0.00040-7, 00040

Chapitre

40

c0200

Entraînement L3

PLAN DU CHAPITRE

QCM	320
Corrigés du QCM	322

Immunologie fondamentale et immunopathologie
© 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Assim4, 978-2-294-75658-0

QCM

1. Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s) ?
 - A. La souris NOD est un modèle spontané de souris auto-immune
 - B. La souris NOD est un modèle induit de souris auto-immune
 - C. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier le diabète auto-immun
 - D. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto
 - E. La souris NOD est un modèle permettant d'étudier la maladie coéliquaue
2. Parmi les propositions suivantes quelle est la réponse exacte ?
 - A. Le déficit en vitamine B12 de l'anémie de Biermer est associé à la présence d'anticorps antithyropéroxydase
 - B. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-ADN natif
 - C. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque
 - D. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps anti-insuline
 - E. Le déficit en vitamine B12 de la maladie de Biermer est associé à la présence d'anticorps antirécepteur de l'acétyl-choline
3. Parmi les propositions suivantes quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s) ?
 - A. L'hypersensibilité immédiate de type I n'est pas spécifique d'antigène
 - B. L'hypersensibilité immédiate de type I est une allergie dépendante des IgE
 - C. L'hypersensibilité retardée de type IV est dépendante de lymphocytes B
 - D. Un allergène induit une réponse immunitaire pathogène chez tous les individus
 - E. Le tabagisme est un facteur de risque pour les allergies
4. À propos des maladies lymphoprolifératives :
 - A. La contrepartie cellulaire normale des lymphomes B est un lymphocyte B naïf
 - B. La contrepartie cellulaire normale du myélome est un plasmocyte
 - C. Certains myélomes ne secrètent pas d'immunoglobuline
 - D. Les lymphomes sont des maladies monoclonales
 - E. La partie génétique spécifique d'un clone cellulaire B est la région CDR2 de son immunoglobuline de surface
5. Devant un sujet présentant des épisodes récurrents d'infections ORL, quels sont, parmi les propositions suivantes, le ou les argument(s) orientant vers un déficit immunitaire commun variable ?
 - A. Antécédent de purpura thrombopénique idiopathique
 - B. Sexe masculin
 - C. Adulte jeune
 - D. Taux d'IgG à 10 g/L
 - E. Mise en évidence radiographique de dilatations des bronches
6. Parmi les propositions suivantes quelle est la réponse exacte ?
 - A. La plupart des IgG reconnaissant les antigènes polysaccharidiques sont des IgG2
 - B. Dans le déficit en IgA, seul le taux circulant des IgA est affecté
 - C. Un déficit affectant les étapes précoces d'activation du complément augmente l'élimination des complexes immuns
 - D. Le syndrome de Di Georges est associé à un thymus hypertrophique
 - E. Le déficit immunitaire commun variable a une transmission autosomique récessive
7. Les cellules permissives à l'infection par le virus VIH sont :
 - A. Les lymphocytes T CD4+
 - B. Les macrophages
 - C. Les lymphocytes NK
 - D. Les cellules dendritiques
 - E. Les lymphocytes B
8. Concernant la réponse immunitaire au cours de l'infection par le virus VIH :
 - A. Les anticorps anti VIH sont protecteurs
 - B. Les lymphocytes T CD8 permettent de contrôler la réplication virale
 - C. La réponse anticorps peut être absente au cours de la primo-infection
 - D. Il n'y a pas de réponse lymphocytaire T CD4+ anti VIH
 - E. La réponse T CD8 n'apparaît qu'à la phase de SIDA
9. Les antigènes tumoraux :
 - A. Peuvent être d'origine virale.
 - B. Peuvent être des antigènes embryonnaires
 - C. Peuvent être d'origine bactérienne
 - D. Peuvent être des antigènes de différenciation du tissu
 - E. Peuvent être des antigènes dérivés des protéines mutées

10. Concernant les lois de la transplantation :
- A. Les greffes syngéniques sont rejetées
 - B. Les greffes allogéniques ne sont pas rejetées
 - C. Les greffes de parent A ou B à un hybride F1 (A × B) ne sont pas rejetées
 - D. Les greffes d'un hybride F1 à un parent sont rejetées
 - E. Les greffes hépatiques peuvent se faire à partir d'un donneur vivant apparenté
11. Parmi les propositions suivantes quelle(s) est (sont) les réponses exacte(s) ?
- A. Avec l'âge, le nombre des cellules souches hématopoïétiques diminue
 - B. Avec l'âge, les cellules souches hématopoïétiques se différencient préférentiellement vers la lignée lymphoïde
 - C. Après la puberté, le thymus produit moins de lymphocytes T naïfs
 - D. L'activation de la télomérase des lymphocytes induit leur sénescence
 - E. Avec l'âge, le ratio du nombre de CD4/CD8 est diminué
12. Concernant les différents types de vaccins :
- A. Les vaccins inactivés exposent à un risque de retour à la virulence de l'agent vaccinal
 - B. Les vaccins inactivés induisent une réponse lymphocytaire T CD4+
 - C. Les vaccins vivants atténués sont les meilleurs immunogènes
 - D. Les vaccins protéiques induisent une réponse lymphocytaire T CD8+
 - E. Les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont actifs chez l'enfant
13. Concernant les adjuvants :
- A. Ils sont associés principalement avec les vaccins vivants atténués
 - B. Ils permettent pour certains l'agrégation des antigènes vaccinaux au site d'injection
 - C. Ils permettent pour certains la maturation des cellules dendritiques
 - D. L'aluminium est utilisé avec les vaccins « toxiques »
 - E. L'effet immunostimulant de l'aluminium augmente avec la dose
14. Parmi les mécanismes suivants, lequel n'est pas réputé comme étant impliqué dans le mode d'action d'immunoglobulines intraveineuses dans les maladies auto-immunes ?
- A. Effet des anticorps anti-idiotypes
 - B. Inhibition de la phagocytose via l'interaction avec les Fc récepteurs
 - C. Inhibition de l'activation du complément
 - D. Blocage du FcRn
 - E. Effet immunosuppresseur direct sur les populations lymphocytaires T auto-réactives
15. L'Interféron α :
- A. Est produit essentiellement par les lymphocytes T
 - B. A des effets potentiellement délétères en cas de maladie auto-immune
 - C. Est utilisé avec les antiviraux dans le traitement de l'hépatite C
 - D. Est utilisé dans le traitement des cancers du rein
 - E. Est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques
16. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) :
- A. Est causée par les lymphocytes T du receveur
 - B. Est une complication des transfusions de plaquettes
 - C. S'observe en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
 - D. Est associée à un effet antileucémique
 - E. Est absente si donneur et receveur sont hla identiques
17. La formation et/ou le maintien des granulomes qui contrôlent *Mycobacterium Tuberculosis* sont altérés si le système immunitaire est déficient en :
- A. TNF-alpha
 - B. IFN-gamma
 - C. IL-4
 - D. Polynucléaire basophile
 - E. Lymphocytes T
18. La grossesse peut favoriser avant l'accouchement une poussée ou une accélération de la maladie chez une femme atteinte de :
- A. Sclérose en plaques
 - B. Lupus érythémateux disséminé
 - C. Cancer du sein hormono-dépendant
 - D. Syndrome des antiphospholipides (SAPL)
 - E. Rétrécissement mitral
19. Lors d'un bilan de santé annuel chez un individu sain de 35 ans, la constatation d'un retard de 5 ans du rappel vaccinal DT-Polio doit :
- A. Amener à reprendre un programme vaccinal DT-Polio complet
 - B. Amener à proposer une seule injection vaccinale DT-Polio de rappel
 - C. Amener à proposer 3 injections vaccinales DT-Polio espacées d'un mois chacune
 - D. Amener à proposer 3 injections vaccinales DT-Polio espacées d'un mois chacune, puis un rappel à 1 an
 - E. Ne rien faire

2. L3 – Immunopathologie et immuno-intervention

20. *In utero*, le tube digestif du fœtus sain est, avant rupture des membranes :

- A. Colonisé par la flore bactérienne vaginale maternelle
- B. Colonisé par la flore fécale maternelle
- C. Colonisé suite à des épisodes de bactériémie maternels transitoires
- D. Colonisé uniquement par *bifidum bacterium*
- E. Complètement stérile

21. Un déficit de l'immunité humorale :

- A. Est révélé par une infection à mycobactéries
- B. Se complique d'œsophagite à *Candida*
- C. S'explore par un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM
- D. Peut justifier un traitement substitutif en immunoglobulines par voie parentérale
- E. Est une contre-indication au vaccin antigrippal inactivé

22. Au cours de la transplantation d'organe :

- A. Le rejet hyper-aigu est causé par des lymphocytes T du receveur
- B. Le rejet aigu est causé par les lymphocytes T du donneur
- C. La déplétion des lymphocytes T du receveur prévient le rejet aigu allogénique
- D. Une greffe entre faux jumeaux est une allogreffe
- E. Le rejet du greffon est lié à des disparités entre les molécules HLA (*Human Leukocyte Antigen*) du donneur et du receveur

4.

Réponses exactes : B, C, D

5.

Réponses exactes : A, C, E

6.

Réponse exacte : A

7.

Réponses exactes : A, B, D

8.

Réponses exactes : B, C

9.

Réponses exactes : A, B, D, E

10.

Réponses exactes : C, D, E

11.

Réponses exactes : A, C, E

12.

Réponses exactes : B, C

13.

Réponses exactes : B, C, D

14.

Réponse exacte : E

15.

Réponses exactes : B, C, D

16.

Réponses exactes : C, D

17.

Réponses exactes : A, B, E

18.

Réponses exactes : B, C, D, E

19.

Réponses exactes : B

20.

Réponses exactes : E

21.

Réponses exactes : C, D

22.

Réponses exactes : C, D, E

Corrigés du QCM

1.

Réponses exactes : A, C

2.

Réponse exacte : C

3.

Réponses exactes : B, E