

Naissance et développement de l'immunothérapie ciblée : La révolution des biomédicaments

Jean Sibilia

Service de Rhumatologie CHU Strasbourg,
Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes Systémiques Rares,
1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

Depuis que le rhumatologue a pris conscience du rôle de l'immunité dans les grandes maladies inflammatoires, il n'a cessé d'envisager des stratégies d'immunomodulation de plus en plus sophistiquées. Les progrès de l'immunomodulation ont donc suivi l'évolution des connaissances en immunopathologie. Des thérapeutiques historiques, comme l'irradiation hémicorporelle et le drainage du canal thoracique, aux immunothérapies sélectives d'aujourd'hui, il y a eu près d'un siècle (Tableau 1). Cette incroyable histoire des traitements immunomodulateurs est certainement l'un des épisodes les plus marquants de la médecine moderne [1].

Quels ont été les deux progrès majeurs qui ont permis le développement des biothérapies ?

Comme tous les grands progrès en médecine, une avancée fondamentale peut être le fruit d'une intuition

parfois géniale, comme celle du concept de maladie transmissible qu'a eu Ignace Philippe SEMMELWEISS en 1847 ! L'autre possibilité est la découverte d'un outil fondamental comme le stéthoscope, le microscope qui ont donné aux médecins la capacité d'observer des phénomènes qu'ils ne connaissaient pas. L'immunothérapie est devenue un domaine majeur en thérapeutique en raison des fantastiques progrès scientifiques et technologiques.

♦ La biologie, grâce à de multiples sophistications techniques (modèles animaux transgéniques, analyses transcriptomiques à grande échelle, dissection protéomique, ...), est devenue le microscope du troisième millénaire et nous permet de mieux comprendre les maladies inflammatoires que l'on appelle maintenant IMID (*Immune-Mediated Inflammatory Disease*). Ainsi, nous pouvons connaître avec une précision quasi-chirurgicale la pathogénie des maladies. Cela peut permettre

Tableau 1 : « L'histoire des immunosuppresseurs : de la Préhistoire à la révolution des biothérapies »

La Préhistoire	Le Moyen-Age	1492 de l'immunothérapie	La Renaissance	La révolution des biothérapies	Demain
■ La radiothérapie hémicorporelle ■ Le drainage du canal thoracique	■ Les « grands » immuno-suppresseurs ♦ Chlorambucil ♦ Azathioprine ♦ Cyclophosphamide ♦ Méthotrexate	■ Les corticoïdes	■ Les nouveaux immuno-suppresseurs ♦ Léflunomide ♦ Cyclosporine ♦ Acide mycophénolique	■ Les anticytokines ♦ anti-TNF ♦ anti-IL1 ♦ anti-IL6 ■ Les anti-« cellules » ♦ Rituximab ♦ Abatacept ♦ Les inhibiteurs des tyrosines kinases ♦ Imatinib mesylate	■ La stimulation des LT-reg ■ Les aphérèses spécifiques ■ L'inhibition ciblée d'une molécule intracellulaire ■ L'immunomodulation ciblée

Mots clés : Biothérapies ; Anti-TNF ; Cytokine ; Immunomodulation

Correspondance.

Adresse e-mail : jean.sibilia@chru-strasbourg.fr

de comprendre, mais aussi d'améliorer le diagnostic et d'évaluer le pronostic. En pratique, nos patients ont bénéficié de ces avancées grâce à l'émergence de nouveaux concepts thérapeutiques, en particulier celui de l'immunothérapie ciblée [2]. Cependant, ces découvertes gardent une part intuitive, comme en témoigne l'histoire des anti-TNF α . C'est en spéculant sur le rôle important des cytokines de l'inflammation qu'un modèle murin transgénique pour le TNF α humain a permis de comprendre l'intérêt majeur de ces molécules et d'en déduire l'utilité des anti-TNF α dans les maladies inflammatoires. Une réussite aussi spectaculaire n'est pas constante car, depuis, de nombreuses autres immunothérapies ciblées dirigées contre des cibles présumées pertinentes n'ont pas eu le même succès. Ainsi, les anticorps monoclonaux anti-IL-15, anti-IL-18 et ceux dirigés contre différents chémokines ont été évalués sans véritable succès dans la polyarthrite rhumatoïde [3].

◆ Les progrès technologiques ont également permis des avancées fondamentales. La bio-ingénierie permet de créer des outils thérapeutiques pouvant agir spécifiquement contre une cible qui peut être une cytokine (ex : TNF α , IL-6) une structure de surface cellulaire (ex : CD20 des lymphocytes B) ou une molécule de la coopération de la signalisation intracellulaire (ex : CTLA-4). Schématiquement, ces biothérapies ou traitements biologiques par analogie à l'appellation anglosaxonne « biologic therapy » sont des biomédicaments issus de procédures de fabrication par génie biologique. Cette capacité de créer « de toute pièce » des immunomodulateurs avec une action ciblée a été une étape fondatrice de l'immunomodulation moderne. Il s'agit de « créations artificielles » c'est-à-dire des molécules qui n'existent pas physiologiquement (Exemple : les anticorps monoclonaux anti-TNF α), soit des constructions parfois très astucieuses qui miment une molécule de régulation physiologique (ex : l'IL1-Ra recombinant (Anakinra), le CTLA-4-Ig (abatacept) ou le récepteur soluble du TNF α (étanercept). Des stratégies plus complexes de thérapie cellulaire utilisant des vecteurs viraux ou des mécanismes d'inhibition physiologique (comme les micro-ARN) sont aussi développées.

Comment agissent ces biomédicaments immunomodulateurs ou les 10 petites recettes de l'immunopathologiste.

Conceptuellement, ces molécules sont construites avec différents objectifs thérapeutiques qui peuvent se combiner (Fig. 1)

◆ Bloquer une cytokine pro-inflammatoire comme le TNF α , l'IL-1 ou l'IL-6 en utilisant un anticorps mo-

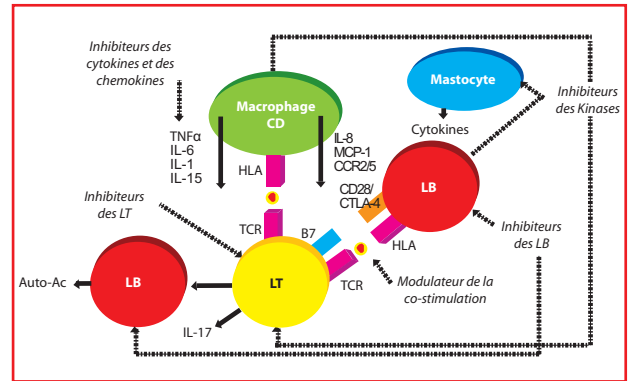


Fig. 1 : Les cibles des biomédicaments immunomodulateurs (Ac monoclonaux ou protéines de fusion)
 - inhibiteurs des cytokines et chémokines
 - inhibiteurs des lymphocytes B (LB) et T (LT)
 - modulateurs de la co-stimulation
 - inhibiteurs de kinases

noclonal ou un récepteur soluble.

◆ Neutraliser une cellule de l'immunité, avec un anticorps monoclonal, par exemple dirigé contre l'antigène CD20 spécifique de certains lymphocytes B.

◆ Neutraliser l'activité de la cellule en limitant ses capacités de prolifération comme avec l'abatacept qui est une protéine de fusion (CTLA-4 Ig) capable de bloquer les lymphocytes T.

◆ Utiliser une protéine recombinante ayant des propriétés anti-inflammatoires et/ou immunomodulatrices, comme l'IL-10 recombinante.

◆ Bloquer un mécanisme important de l'inflammation, comme le recrutement de cellules pro-inflammatoires par des inhibiteurs des chémokines, des intégrines, comme le natalizumab (anticorps monoclonal anti-intégrine)

◆ Inhiber une voie de signalisation intracellulaire liée à une kinase ou à une phosphatase plus ou moins spécifique comme l'imitanib mesylate qui est un inhibiteur d'une tyrosine kinase.

◆ Induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un peptide immunomodulateur à la manière d'une vaccination.

◆ Favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose (apomodulation) pour inhiber des cellules autoréactives anormalement activées et des cellules ayant acquis des capacités de prolifération, comme les synoviocytes.

◆ Moduler des phénomènes indispensables à la survie, comme l'angiogenèse.

◆ Bloquer les phénomènes de destruction tissulaire en inhibant une activité enzymatique ou un système comme la voie RANK-RANK L dans la destruction osseuse.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389148>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389148>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)