

# IMMUNOTHÉRAPIE

L'**immunothérapie** consiste à utiliser les composants du système immunitaire, (en les modifiant de façon plus ou moins importante le cas échéant), pour traiter des maladies telles que maladies infectieuses, certains cancers ou maladies du système immunitaire.

Différentes classifications possibles :

- Immunothérapie passive: utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur.
  - exo : Sérothérapie => spécifique à des Ag ciblés. Traitement substitutif :  
Immunoglobulines totales. Anticorps monoclonaux. CAR T cells : transfert adoptif
- Immunothérapie active : mobilisent ou renforcent les ressources du système immunitaire
  - spécifique; stimule activité d'un ou plusieurs types de cellules immunitaires en particulier ex: vaccins thérapeutiques et prophylactiques
  - Non spécifique: stimule l'activité d'une cible intermédiaire qui aura un rôle effecteur du SI ex: BCGthéraoue
- Immunomodulateurs : stimulation ou suppression

## I. immunothérapie passive

**Sérothérapie**: Emploi thérapeutique de sérums sanguins immunisants.

Seul traitement spécifique dans le traitement des syndromes venimeux.

Synthétisés par un organisme au cours de la réponse immunitaire par PLUSIEURS clones de LB • Le sérum comporte des anticorps polyclonaux, dirigés contre plusieurs Ags (plusieurs protéines antigéniques dans le venin par exemple) • Production VIVO

**Immunothérapie passif Ig**: préparation d'IgG et présence d'IgA en teneur différentes. => indiqué en tant que traitement substitutif, immunomodulateur et dans l'allogreffe de moelle osseuse.

**Anticorps monoclonaux**: fabriqués par un seul clone de LB. Les anticorps d'une solution reconnaissent qu'un seul épitope . Créés in vitro.

## II. Immunothérapie active:

**Vaccin**: propriétés:

- Immunité stérilisante : Empêche le développement du pathogène dans l'organisme protection TOTALE contre la maladie  
bloque la transmission entre individus : « Herd immunity » et protège les plus fragiles.
- Immunité protectrice : Empêche les formes graves de la maladie ou les symptômes causés par l'infection ex : BCG empêche méningites tuberculeuses mais pas la tuberculose elle-même /vaccins dirigés contre une toxine (tétanos)
- Prophylactique / curatif

Composition :

Antigène + adjuvant(AIOH...) pour aug la RI + conservateur(thiomersal...) + stabilisateur( gélatine...)

# RÉPONSE IMMUNE ANTICANCÉREUSE

## Lien entre cancer et inflammation:

- Les maladies inflammatoires augmentent le risque de développer de nombreux types de cancer
- les AINS réduisent le risque de développer certains cancer (colon, sein) et réduit la mortalité causée par ces cancers
- Les voies de signalisation impliquées dans l'inflammation opèrent en aval des mutations oncogéniques (mutations RAS, MYC).
- Les cellules inflammatoires, cytokines sont présentes dans le microenvironnement de toutes les tumeurs dès les stades précoces.
- Le ciblage des médiateurs inflammatoires (ex  $\text{TNF-}\alpha$  ;  $\text{IL-1}\beta$ ), facteurs de transcription clés de l'inflammation (ex:  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  ;  $\text{STAT3}$ ) diminue l'incidence et la dissémination du cancer.
- Le transfert adoptif de cellules inflammatoires ou la surexpression de cytokines inflammatoires promeut le développement des tumeurs

==>

Role double du système immune : - promotion de la protection de l'hôte contre le cancer  
- Facilitation de l'échappement tumoral à la destruction immune

## Les 3 E de l'immunoediting lors de cancer

- Elimination = immunosurveillance
- Equilibre = selection / promotion de variants tumoraux
- Echappement

**Les cellules cancéreuses:** Les cellules cancéreuses proviennent de cellules normales qui ont accumulé des **mutations 'driver'** : qui activent des oncogènes par gain de fonction dominant ou bien inactivent des gènes suppresseur de tumeurs par perte de fonction récessive. Typiquement, une tumeur contient 2 à 8 driver mutations.

Les cellules cancéreuses accumulent aussi des **'passenger' mutations**, qui ne contribuent pas à l'oncogénèse

## Antigènes associées au tumeurs:

**Ag spécifiques de tumeurs:** Fréquent = d'une tumeur donnée = de chaque patient

Exceptions : • Ag dérivé de virus • mutation fréquente

**Ag du soi :** présent sur cellules tumorales et quelques cellules normales

## Mécanismes d'échappement de la RI anti tumoral:

- La plupart des Ag exprimés par les tumeurs sont des Ag du Soi normaux
- Le nombre de clones T spécifiques capables de reconnaître la tumeur est faible.
- RI prise de vitesse par croissance rapide des tumeurs
- Résistance à l'apoptose par l'expression de molécules antiapoptotiques Bcl-2

## Checkpoint immuns:

2 récepteurs : PD-1 et CTLA-4

Stimulation et inhibition des LT : 1) interaction TCR/Ag-CMH1

2) Co-stimulation CD28/B7 ligand

3) inhibition après activation par les récepteurs **PD1/PDL1** et **CTLA4/B7**

CTLA4 module les phases précoces d'activation des T mémoires et naïfs après stimulation du TCR

PD1 régule les réponses inflammatoires dans les tissus

- expression de PDL1 sur les cellules tumorales e qui induit un échappement de la réponse immunitaire.

## Immunothérapie anticancéreuse:

1. Immunothérapie non spécifique

- stimulation générale du système immunitaire

-> injection de cytokines

-> inhibition des cellules immunosuppressives

2. Immunothérapie basée sur les ACM

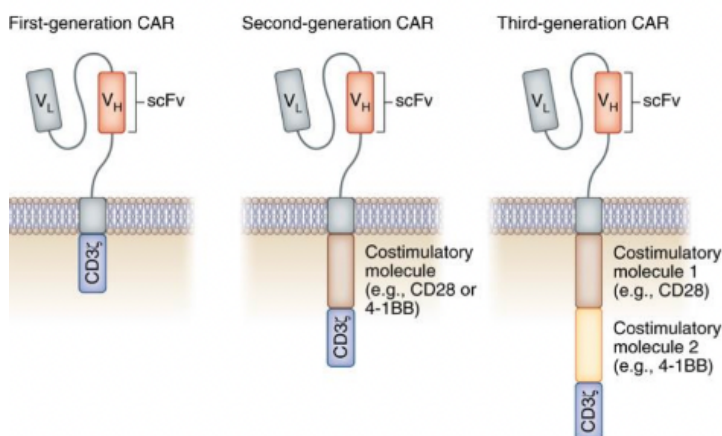
- immunothérapie passive

- Thérapie ciblées: inhibition de protéines tumeur-spécifique ou des voies biologiques impliquées dans croissance et progression tumorale

- Utilisation des AC pour bloques les immunes checkpoint = passive à active = réactivation du LT et de son activité anti-tumorale

## Cellules CAR T : Chimeric antigène receptors

Structure :



un module extracellulaire : se lie à la cible, constitué d'un fragment simple chaîne d'anticorps (scFv), fait d'un domaine VH (domaine variable de la chaîne lourde de l'anticorps) relié par un court polypeptide flexible au domaine VL (domaine variable de la chaîne légère) du même anticorps

- un module d'ancrage transmembranaire ;
- un ou plusieurs modules intracellulaires qui sont impliqués dans la signalisation lymphocytaire T

En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), délivrée par l'ANSM

- 2 types d'ATU : ATU de cohorte (ATUc) et ATU nominative (ATUn)

ATUc : concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées + s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés s

| Différences polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé              |                                                  |                         |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
|                                                                                  |                                                  | Polyarthrite rhumatoïde | Lupus érythémateux disséminé   |
| Facteur rhumatoïde                                                               | Positif dans                                     | 70% des cas             | 30% des cas                    |
|                                                                                  | Titre                                            | Elevé                   | Bas                            |
| Anticorps anti-nucléaires                                                        | Positif dans                                     | 40% des cas             | 95% des cas                    |
|                                                                                  | Titre                                            | Bas                     | Elevé                          |
|                                                                                  | Classe                                           | IgM                     | IgG                            |
| Anticorps anti-ADN natif                                                         | Positif dans                                     | <10% des cas            | 50 à 80% des cas               |
| Anticorps anti-peptides citrulinés (anti-filaggrine)                             |                                                  | 50 à 60% des cas        | 5% des cas                     |
| Taux C3/C4 ou CH50                                                               |                                                  | Normal ou élevé         | Bas ou normal                  |
| CRP                                                                              |                                                  | Elevée                  | Souvent normale                |
| Taux sérique IgG                                                                 |                                                  | Souvent normal          | Souvent élevé                  |
| Comparaison entre lupus érythémateux disséminé et lupus induit par un médicament |                                                  |                         |                                |
|                                                                                  | Lupus érythémateux disséminé ou systémique       |                         | Lupus induit par un médicament |
| Fréquence                                                                        | 90%                                              |                         | 10%                            |
| Répartition Homme/Femme                                                          | 1/9                                              |                         | 1/1                            |
| Anticorps antinucléaires                                                         | 95% des cas                                      |                         | 100% des cas                   |
| Anticorps anti-ADN natif                                                         | 50-80% des cas                                   |                         | Souvent négatif                |
| Anticorps anti-histones                                                          | 70% des cas                                      |                         | 95% des cas                    |
| Clinique                                                                         | Evolue par poussées                              |                         | Arthralgies, fatigue, ...      |
| Traitement                                                                       | AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNFα |                         | Arrêt du médicament            |

| Nom du médicament        | Description                | Cible            | Mécanisme d'action                                                            | Indication clinique                         |
|--------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Adalimumab (Humira®)     | IgG humain                 | TNFα             | Inhibition TNFα                                                               | Polyarthrite rhumatoïde<br>Maladie de Crohn |
| Alefacept (Ameviva®)     | Protéine de fusion         |                  | Fusion entre domaine extracellulaire de LFA-3 et fragment d'une IgG humaine   | Psoriasis                                   |
| Efalizumab (Raptiva®)    | IgG humanisé               | CD11a            | Inhibition de l'activation des T                                              | Psoriasis                                   |
| Fingolimod (Gilena®)     |                            |                  | Modifie la circulation des lymphocytes (voie orale)                           | Sclérose en plaque                          |
| Glatiramère (Copaxone®)  | Quelques acides nucléiques |                  |                                                                               | Sclérose en plaque                          |
| Infliximab (Remicade®)   | IgG chimérique             | TNFα             | Inhibition TNFα                                                               | Polyarthrite rhumatoïde<br>Maladie de Crohn |
| Natalizumab (Tysabri®)   | IgG humanisé               | Intégrine α4     | Prévient l'adhésion leucocytaire                                              | Sclérose en plaque<br>Maladie de Crohn      |
| Omalizumab (Xolair®)     | IgG humanisé               | IgE              | Inhibition IgE                                                                | Allergie                                    |
| Rituximab (Rituxan®)     | IgG chimérique             | CD20             | ADCC, CDC, induction directe de l'apoptose                                    | Polyarthrite rhumatoïde                     |
| Tocilizumab (RoActemra®) | IgG humanisé               | sIL-6R<br>MIL-6R | Prévient l'interaction de l'IL-6 avec ses récepteurs solubles et membranaires | Polyarthrite rhumatoïde                     |
| Ustekinumab (Stelara®)   | IgG humain                 | IL-12<br>IL-23   | Prévient interaction de l'IL-12 et de l'IL-23 avec le récepteur IL-12Rβ1      | Psoriasis                                   |