

## Immuno-intervention

### I. Introduction :

- Bien que le système immunitaire réponde habituellement de manière adéquate aux agresseurs, des Maladies surviennent à cause de réactions immunes excessives ou déficientes.
- L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances qui stimulent ou modifient les défenses immunitaires.
- Le but de l'immunothérapie est donc de stimuler les mécanismes immunitaires c'est-à-dire les réponses immunes quand elles sont insuffisantes, on parle alors d'immunostimulation. Dans certains cas, l'immunothérapie permet de juguler l'immunité et on parle alors d'immunosuppression et ceci quand la réponse immune est excessive ou indésirable.
- On a donc deux démarches possibles: inhiber ou stimuler le système immunitaire.
- L'immunothérapie a vraiment débuté au cours des années 60, avec les greffes de moelle osseuse, qui transfèrent des cellules immunitaires (lymphocytes) du donneur au receveur.
- Les thérapeutiques disponibles se sont accrues par la suite, avec l'isolement de substances produites au cours d'une réaction immunitaire (cytokines) et avec la possibilité de modifier des lymphocytes en dehors de l'organisme.
- L'immunothérapie recouvre aujourd'hui une grande famille de solutions thérapeutiques préventives ou curatives faisant appel au système immunitaire des individus.
- On distingue deux types d'immunothérapie :
  - **L'immunothérapie passive** : utilisations d'anticorps ou de médiateurs immunitaires, moins spécifiques mais qui se montrent efficaces, comme les interférons.
  - **L'immunothérapie active** : revient à stimuler les propres défenses d'un individu pour l'aider à lutter contre une maladie vaccination, désensibilisation.
- Les outils de l'immunothérapie peuvent être classés en quatre grandes familles :
  - Les anticorps ou les fragments d'anticorps.
  - Les vaccins qu'ils soient thérapeutiques ou préventifs.
  - Les produits d'immunothérapie cellulaire.
  - Les immunomodulateurs.

## II. Outils de l'immunothérapie :

**II.1. Immunothérapie active** : mobilise ou renforce les ressources du système immunitaire du patient.

### A. Antigènes vaccinaux (vaccins, vaccinations):

- La protection naturelle acquise contre les principaux agents infectieux est assurée par des cellules T ou des AC apparus au décours d'un contact avec l'agent pathogène.
- L'induction délibérée, active ou passive, d'une telle immunité a été depuis longtemps une Préoccupation majeure en médecine et en santé publique.
- La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives Protectrices contre des microorganismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des microorganismes.
- La substance active d'un vaccin est un immunogène.
- Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse (vaccin prophylactique).
- Un vaccin est donc une préparation antigénique administrée pour induire chez le sujet vacciné une Réponse immunitaire spécifique (réponse de type humorale et/ou cellulaire) contre un pathogène donné, dans le but de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences pathologiques.
- Le vaccin doit :
  - Etre sans danger (respecter la chaîne de froid),
  - Conférer une bonne protection humorale (bactéries à multiplication extracellulaire, toxines) ou Cellulaire (bactéries à multiplication intracellulaire : BK).
- **Facteurs influençant la vaccination :**
  - Nature de l'antigène vaccinal:
    - Micro-organismes entiers vivants ou tués
    - Vaccins sous-unitaires purifiés
    - Vaccins à ADN
  - Voie d'administration: orale, parentérale, transcutanée
  - Utilisation d'adjuvants : Al(OH) 3, Phosphate de Ca, LPS

**Il existe plusieurs types de vaccins :**

- **Vivants atténués (entiers):**
  - Ce sont les meilleurs immunogènes.
  - Virulence atténuée.
  - Réponses cellulaire et humorale.
  
- **Vaccins inactivés (entiers):**
  - Agents infectieux entiers inactivés.
  - Généralement très bien tolérés
  - Réponse essentiellement en anticorps.
  
- **Antigènes vaccinaux purifiés:**
  - Les Ag vaccinaux peuvent être des protéines responsables d'une activité du pathogène (toxines tétanique et diphtérique), inactivées avant leur administration mais présentant la même immunogénicité.
  - Réponse majoritairement humorale.

Les vaccins peuvent être prophylactiques ou thérapeutiques :

- **Vaccins prophylactiques :**
  - Conférer une protection contre l'infection naturelle ou en atténuer les conséquences pathologiques.
  
- **Vaccins thérapeutiques :**
  - La vaccination thérapeutique vise à stimuler les réponses immunitaires des patients quand la maladie est déjà déclarée.
  - Ces vaccins développés pour la plupart contre les cancers pourraient donc à l'avenir être utilisés comme traitement curatif complémentaire des traitements conventionnels.

**B. Immunothérapie antiallergique :**

- La désensibilisation allergique est une méthode d'immunothérapie spécifique qui consiste à administrer un allergène sous forme d'extrait permettant d'inhiber la réponse TH2 et la production d'IgE contre cet antigène.
- L'administration de l'allergène se fait en augmentant progressivement la dose de l'allergène.
  
- Voies d'administration existantes :
  - **Peau : injection sous-cutanée utilisant :**
    - Des extraits aqueux
    - Des extraits retard (avec adjuvants comme Al(OH) 3, Phosphate de Ca,..)

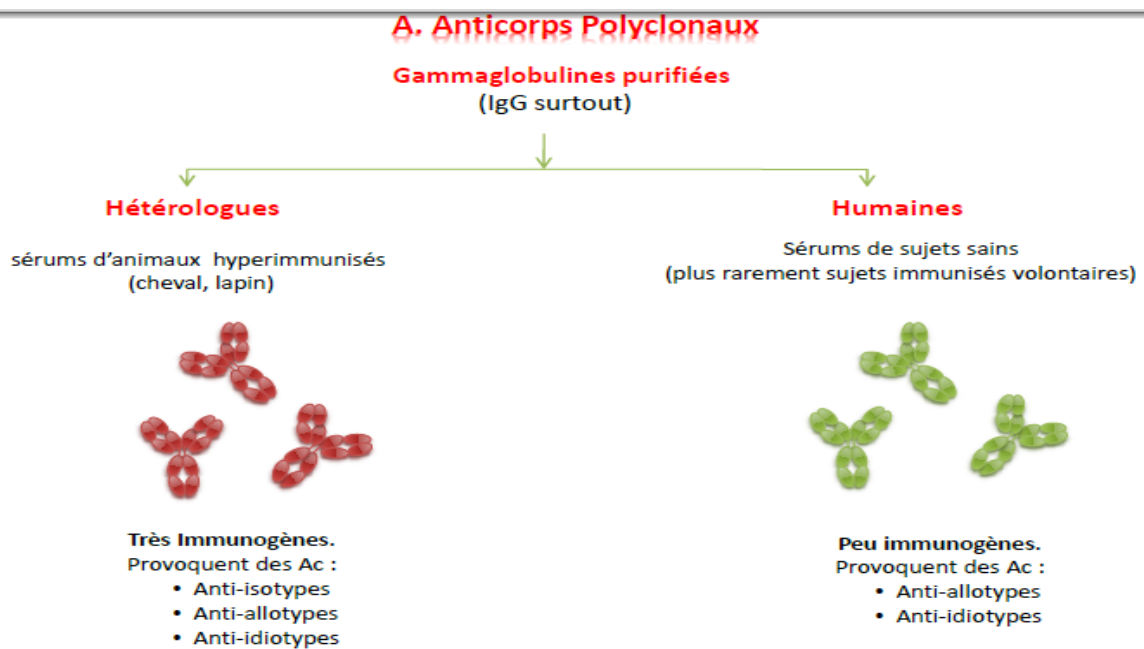
- Muqueuse orale :
  - Comprimés voie orale
  - Solution (gouttes) voie sublinguale
  - Comprimés voie sublinguale
- Muqueuse nasale : Spray nasal

## II.2. Immunothérapie passive :

### A. Les anticorps :

- L'administration des anticorps → immunité passive immédiate mais éphémère.
- Les anticorps peuvent être utilisés dans un double but :
  - Thérapeutique : pour traiter un état pathologique (sérothérapie).
  - Prophylactique : pour prévenir un état pathologique (séroprophylaxie).
- Deux sources d'anticorps peuvent être utilisées :
  - les anticorps polyclonaux (homologues ou hétérologues).
  - les anticorps monoclonaux.

### 1. Les anticorps polyclonaux :



## Indications :

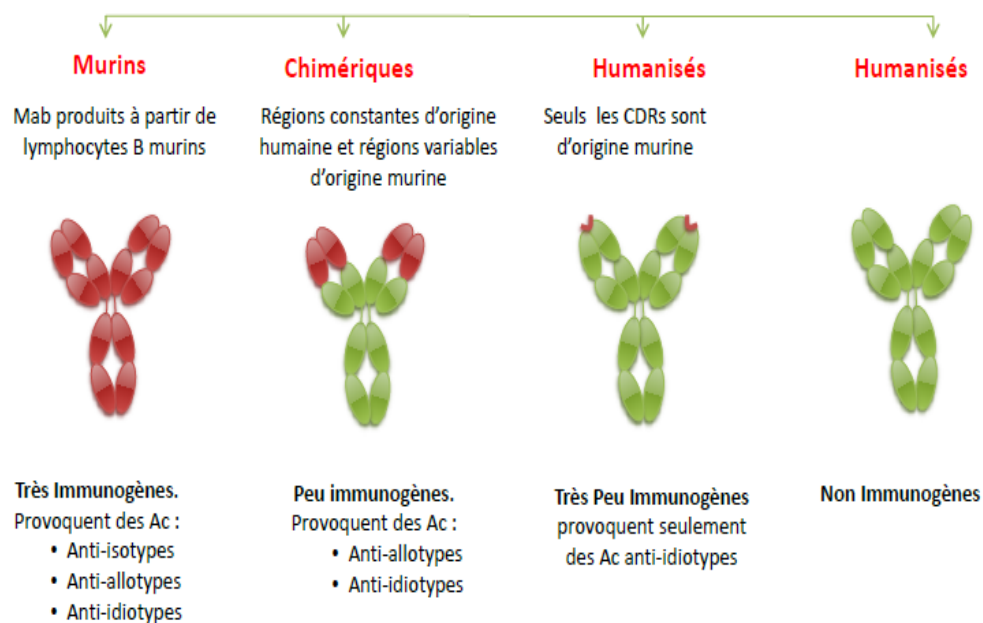
### - Séroprophylaxie :

- Infections à période d'incubation trop courte : tétanos, diphtérie, rubéole,
- Absence de vaccin.
- Prévention du rejet de greffes (SAL) .
- Prématurés (réduire la mortalité par septicémie, le transfert placentaire est pratiquement Négligeable jusqu'à la 32ème semaine de grossesse).
- .....

### - Sérothérapie :

- Neutralisation de venins
- Neutralisation de drogues ou médicaments en cas d'intoxication.
- Déficits immunitaires
- Maladies auto-immunes
- Alloimmunisation anti-D (anti-Rhésus).

## 2. Les anticorps monoclonaux :



Les différents types d'anticorps monoclonaux

- **Indications thérapeutiques :**

- Pathologies inflammatoires.
- Maladies tumorales.
- Maladies allergiques.
- Maladies infectieuses.
- Maladies cardiovasculaires.
- Transplantations d'organes.
- ....

**B. Thérapie cellulaire :**

- La thérapie cellulaire est basée sur la réinjection de cellules humaines manipulées ex vivo.
- Les principales cellules utilisées en immunothérapie sont :
  - Les cellules dendritiques,
  - Les lymphocytes T (principalement TCD8+)
- D'autres cellules peuvent être utilisées comme :
  - Les cellules NK,
  - Les lymphocytes T,
  - Les lymphocytes T régulateurs

**C. Molécules immunomodulatrices :**

- Il s'agit d'un ensemble de substances biologiques pouvant agir sur le déroulement de la réponse immunitaire.

**1. Les cytokines :**

- Les cytokines sont des molécules de communication intercellulaire qui régulent les réponses Immunitaires. Elles peuvent jouer :
  - Soit un rôle extrêmement bénéfique au cours de la mise en place de la réponse immunitaire Dans la lutte contre les agents infectieux et dans l'immunité anti-tumorale.
  - Soit un rôle néfaste dans la mesure où elles peuvent contribuer à des pathologies inflammatoires.
- En thérapeutique, on est amené :
  - Soit à rechercher l'effet de la cytokine,

- Soit à la contrecarrer par le biais d'antagonistes qui sont de trois types :
  - Anticorps monoclonaux anti--cytokines
  - Récepteurs solubles
  - Antagonistes de récepteurs.

#### - **Parmi les cytokines utilisées :**

- **L'IL2 :**

Cytokine trouvant toute son indication en cancérologie, vu ses propriétés immunostimulantes.

- **L'interféron  $\alpha$  :**

Puissante molécule antivirale, utilisée dans le traitement des hépatites virales.

### **2. Les antagonistes des cytokines :** les plus utilisés sont :

- Les anticorps monoclonaux anti-cytokines : qui neutralisent l'effet de la cytokine en empêchant son interaction avec son récepteur.
- Les récepteurs solubles : comme les récepteurs solubles du TNF $\alpha$ .
- Les antagonistes de récepteurs.

### **3. Les immunosuppresseurs :**

- Les immunosuppresseurs, parfois plus proprement appelés immunodépresseurs, sont définis comme des produits qui dépriment les réponses immunitaires.
- Ils sont utilisés dans le traitement de nombreuses maladies immunitaires, essentiellement dans le but de réduire la production d'autoanticorps ou d'anticorps à l'origine de la formation de CI ou de prévenir le rejet de greffes d'organes.
- Ils sont également utilisés en transplantation d'organes.
- Le bénéfice thérapeutique apporté dans une maladie donnée par un produit connu pour son activité immunosuppressive n'est pas nécessairement la conséquence d'une immunosuppression.
- De nombreux immunosuppresseurs, comme les corticoïdes, ont des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent modifier l'expression de réactions immunitaires sans avoir un effet direct sur les effecteurs pathogènes de la réponse immunitaire (production d'anticorps ou des cellules T effectrices).

- En plus du risque inévitable de favoriser les infections, de nombreux IS ont une grande toxicité, en particulier pour la moelle osseuse ainsi qu'un risque accru d'apparition de certains cancers.
- La valeur pratique d'un immunosuppresseur en clinique dépend directement de la marge, souvent étroite, existant entre les doses immunosuppressives et les doses toxiques.

#### **Les immunosuppresseurs regroupent :**

- **Les inhibiteurs de la calcineurine**
- **Les inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines**
- **Les glucocorticoïdes**
- **Les Ac anti-chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL2** : Ils empêchent la liaison de l'IL2 à son récepteur.
- **Les Ac polyclonaux :**

Il s'agit de globulines anti-lymphocytaires (SAL) obtenues après immunisation du cheval avec des lymphocytes, utilisé dans le traitement prophylactique du rejet de greffe.

- **Les Ac monoclonaux :**

Ac anti CD3 (OKT3): effet immunosuppresseur

### **III. Conclusion:**

- Il ya une nouvelle conception de la thérapeutique immunologique en ce qui concerne l'immunosuppression:
  - De toute évidence, l'induction d'une tolérance immunitaire est la solution thérapeutique idéale tant en transplantation que dans les maladies auto-immunes.
  - Les succès spectaculaires obtenus dans les modèles expérimentaux autorisent les plus grands espoirs.