

## Immuno-intervention

### INTRODUCTION :

#### Objectifs :

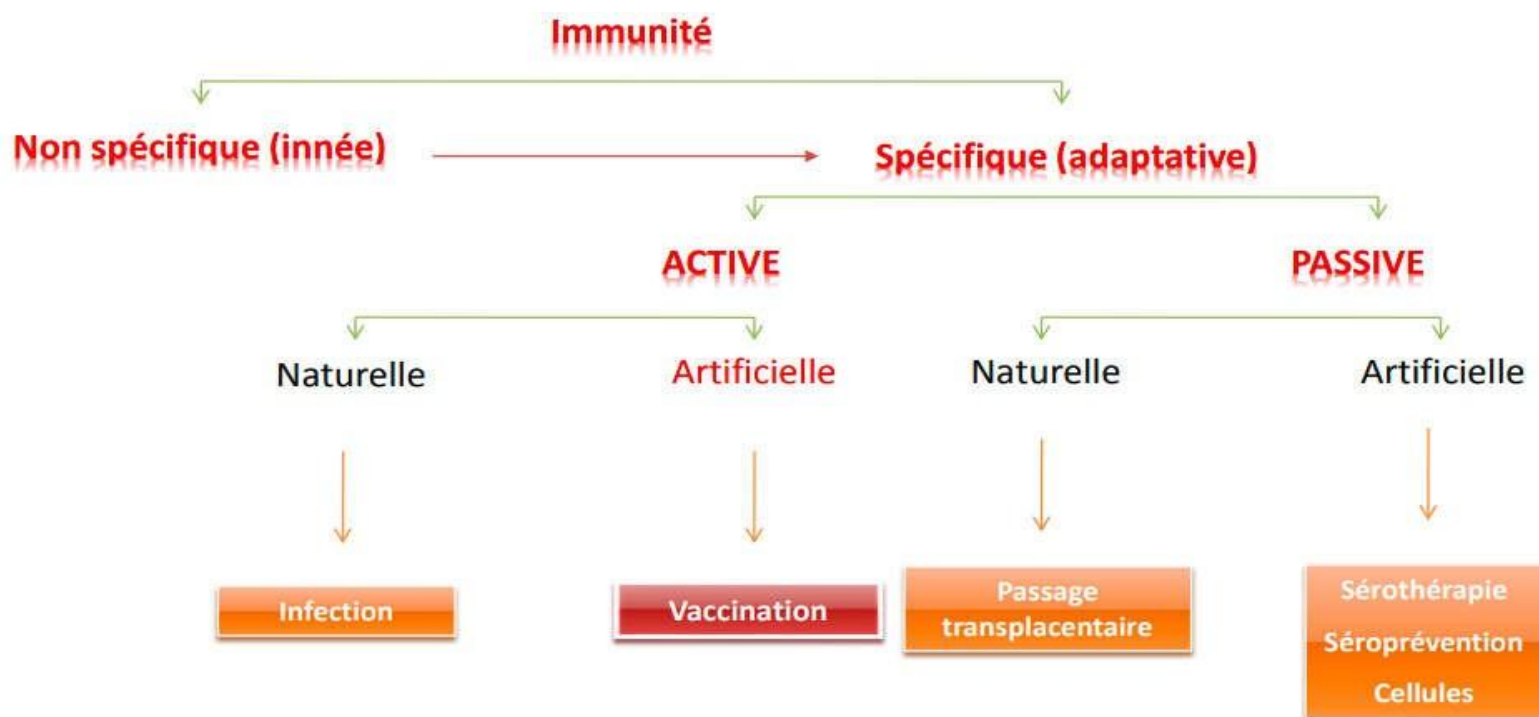
- Les thérapeutiques immunologiques, regroupées sous le vocable général d'immuno- intervention
- Font appel à des substances essentiellement d'origine biologique
- Visant à manipuler le système immunitaire d'un patient
- Dans le but d'obtenir un bénéfice thérapeutique
- Obtenir une protection vis-à-vis d'une maladie déterminée par l'instauration, d'une immunité spécifique de façon :
  - active: vaccination
  - passive: sérothérapie, séroprophylaxie, immunothérapie cellulaire

Moduler de façon positive ou négative la réponse immunitaire en cas de dysfonctionnement

- Inefficacité dans certaines maladies chroniques ou processus tumoraux,
- exagération de la réponse immune comme dans les états d'HRS
- réponse inappropriée contre les antigènes du soi

Produits utilisés en immuno-intervention comprennent :

- Les vaccinaux anti- infectieux
- Les anticorps
- Les cellules immunitaires (CDs, LT)
- Les adjuvants et immunostimulants
- Les immunosupresseurs
- Les thérapeutiques ciblant les cytokines

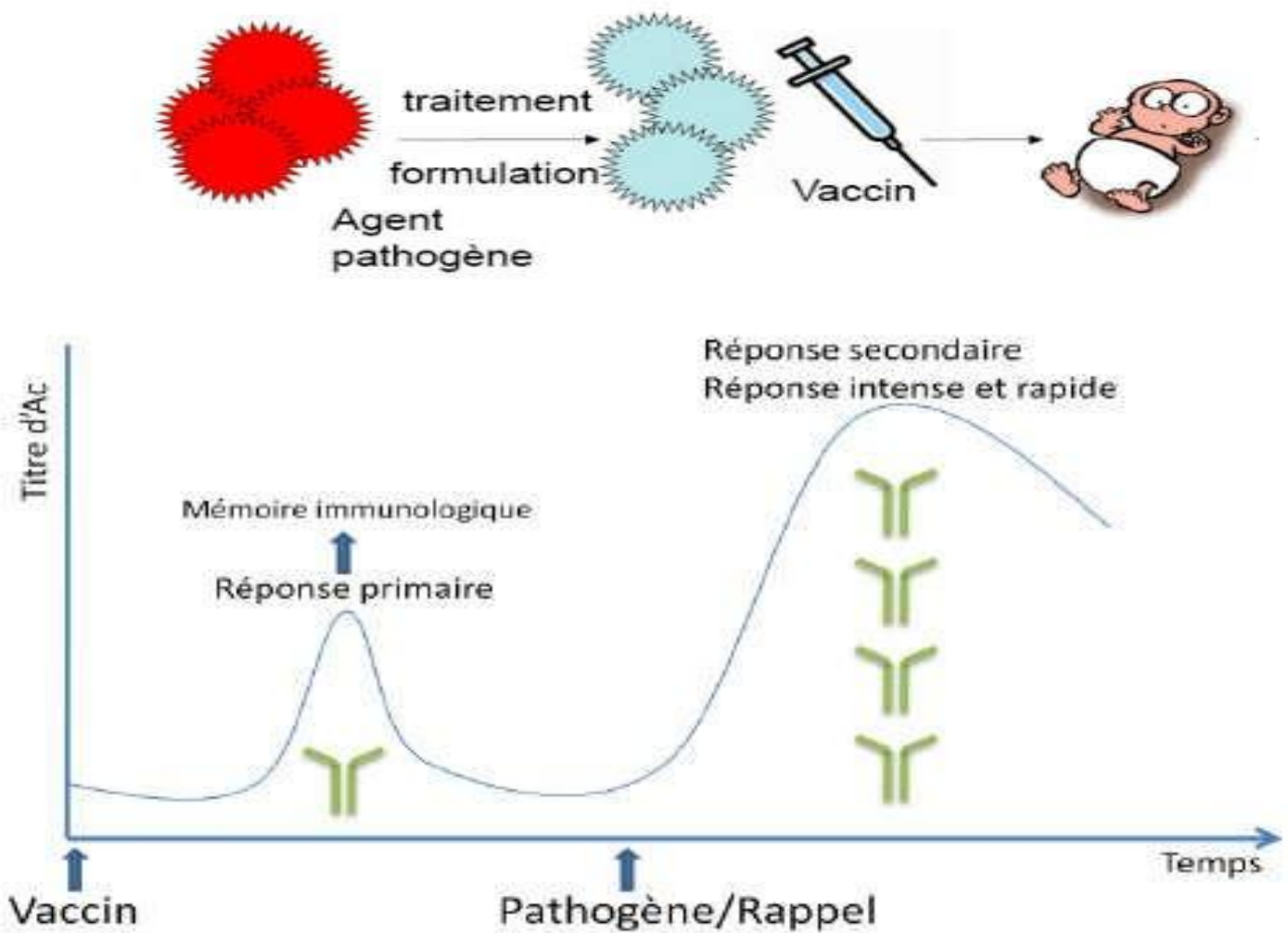


### Produits utilisés en immuno-intervention comprennent :

- Les vaccinaux anti- infectieux
- Les anticorps
- Les cellules immunitaires (CDs, LT)
- Les adjuvants et immunostimulants
- Les immunosupresseurs
- Les thérapeutiques ciblant les cytokines
- Les extraits allergéniques

**Vaccins anti- infectieux :****Vaccin**

- Préparation antigénique, issue d'un agent responsable d'une maladie
- Cet agent peut être infectieux ++++ ou non infectieux
- Administrée pour induire chez le sujet vacciné une réponse immunitaire spécifique 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

**Principe de la vaccination anti-infectieuse**

Induire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain

**Immunité active artificielle :****Facteurs influençant la vaccination :**

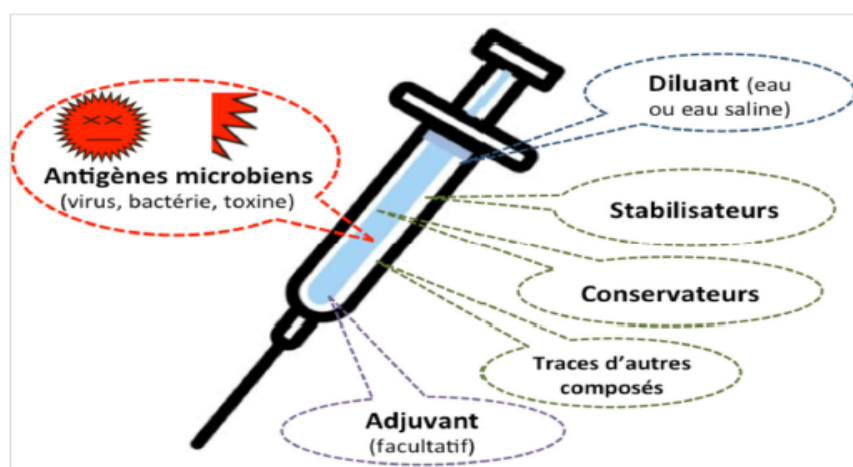
- ☐ Nature de l'antigène vaccinal :
  - Micro-organismes entiers vivants
  - Tués
  - Vaccins sous-unitaires purifiés
  - Vaccins à ADN
- ☐ Voie d'administration: orale, parentérale, trans-cutanée
- ☐ Utilisation d'adjuvants :  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , Phosphate de Ca, LPS

Antigènes vaccinaux :

- Certains vaccins sont destinés à toute la population
- D'autres sont réservés à des groupes à risque (fièvre jaune pour les voyageurs ; rage pour les vétérinaires)
- Le calendrier vaccinal établi par l'OMS tient compte :
  - ✓ de la capacité des RI de l'hôte en fonction de l'âge
  - ✓ du risque d'exposition aux pathogènes
  - ✓ de la gravité de la maladie
- Le vaccin doit :
  - Etre sans danger
  - Conférer une bonne protection humorale (BEC,toxines) ou cellulaire ( BIC:BK)

Composition des vaccins :

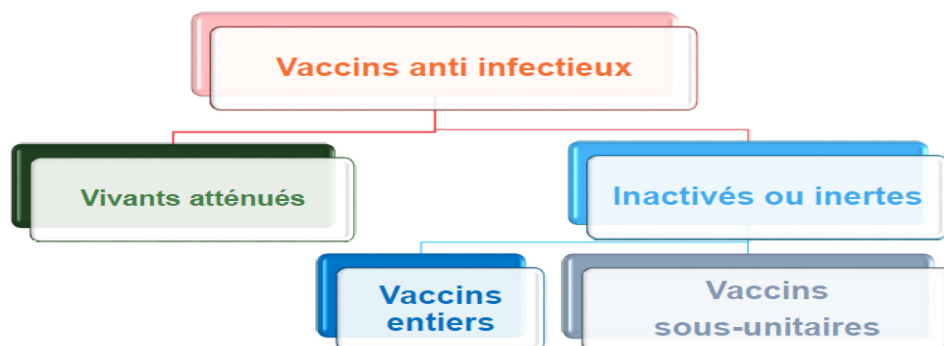
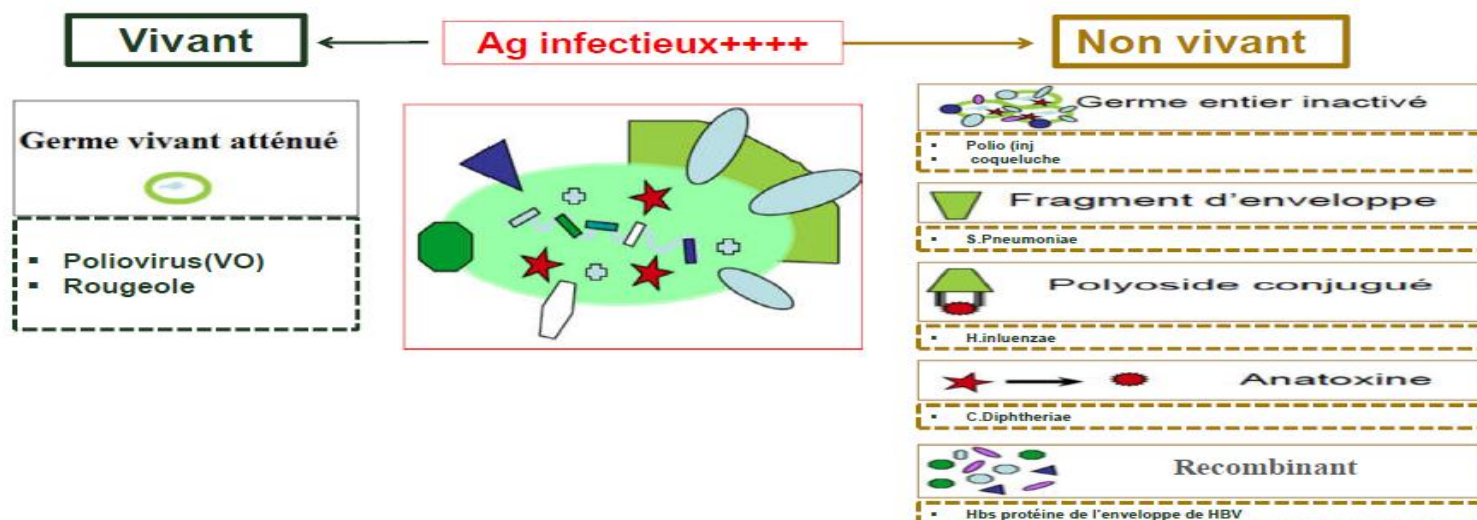
**Vaccin = Antigène vaccinal + Autres + Adjuvant**



Substance capable d'augmenter l'intensité et/ou orienter la réponse immunitaire dirigée contre un antigène administré simultanément

Sels d'aluminium ( AlOH<sub>3</sub> )

IL2, IL12, IFN, GM-CSF

Classification :Antigène vaccinal :

1. Vaccins vivants atténués**Antigène vaccinal****+ Autres****+ Adjuvant**

Agent infectieux vivant = virus / bactérie

Atténué : son pouvoir pathogène est affaibli

➤ par passages successifs sur des cultures cellulaires ou par des processus physiques ou chimiques

▪ N'est susceptible d'entraîner qu'une maladie très bénigne

ROR poliomylélite/orale  
vaccine  
fièvre jaune  
varicelle

BCG

**AVANTAGES:**

Immunogénicité+++

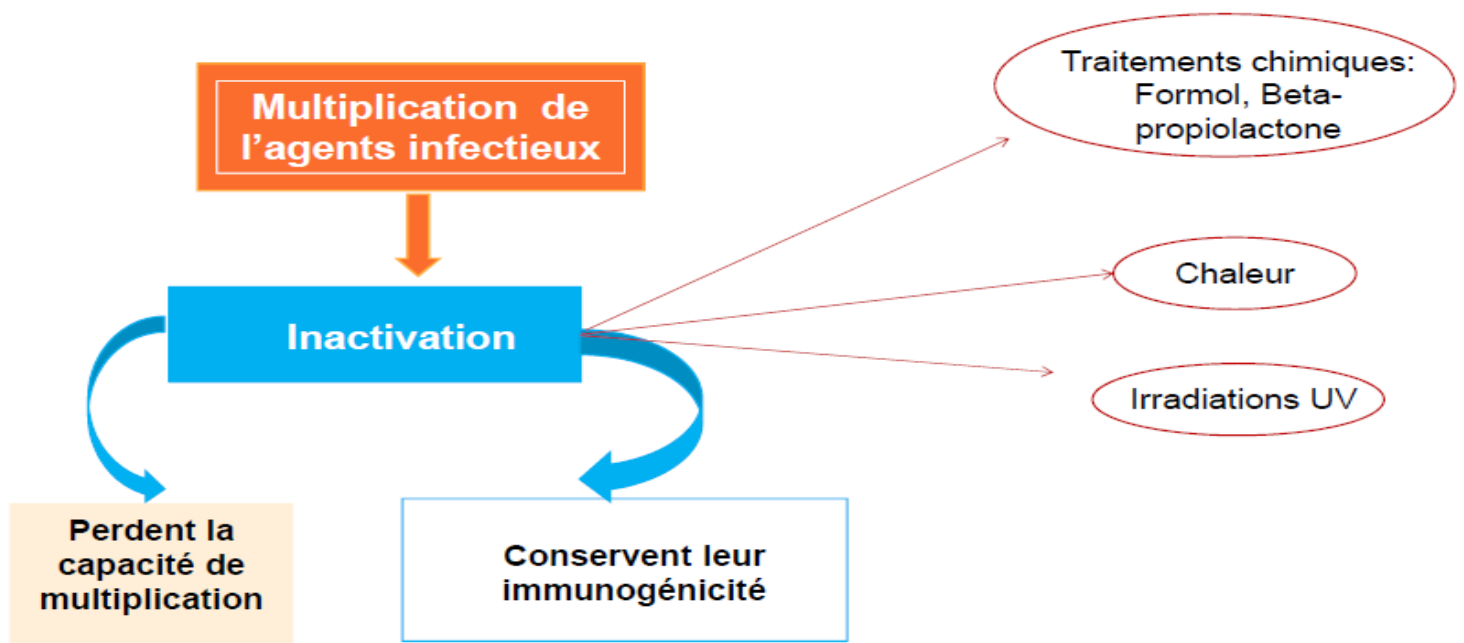
Faible nombre d'administration

Réponses humores +cellulaire

Induisent une mémoire  
immunologiqueAdministration orale  
possible(IgA)**INCONVENIENTS:**

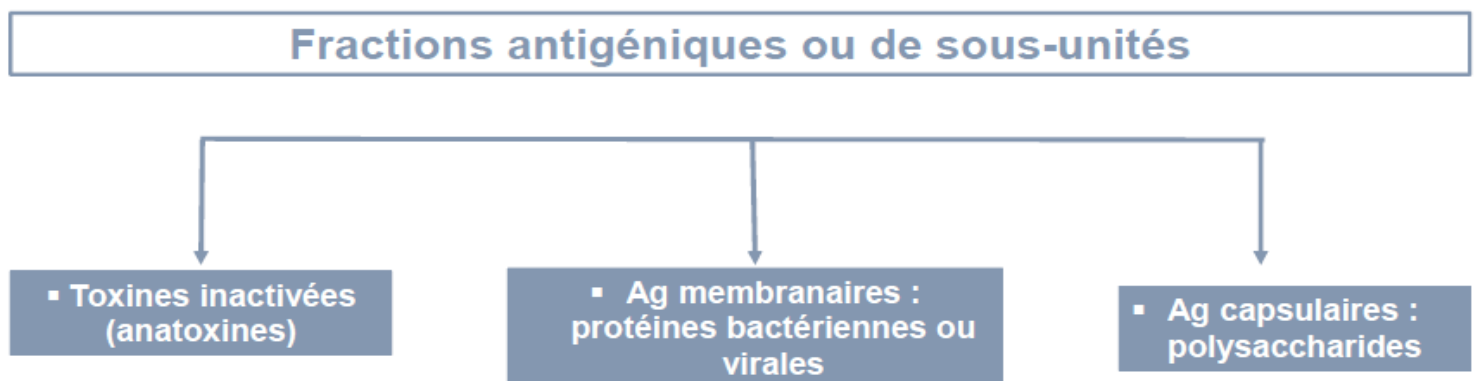
Risque de réversion

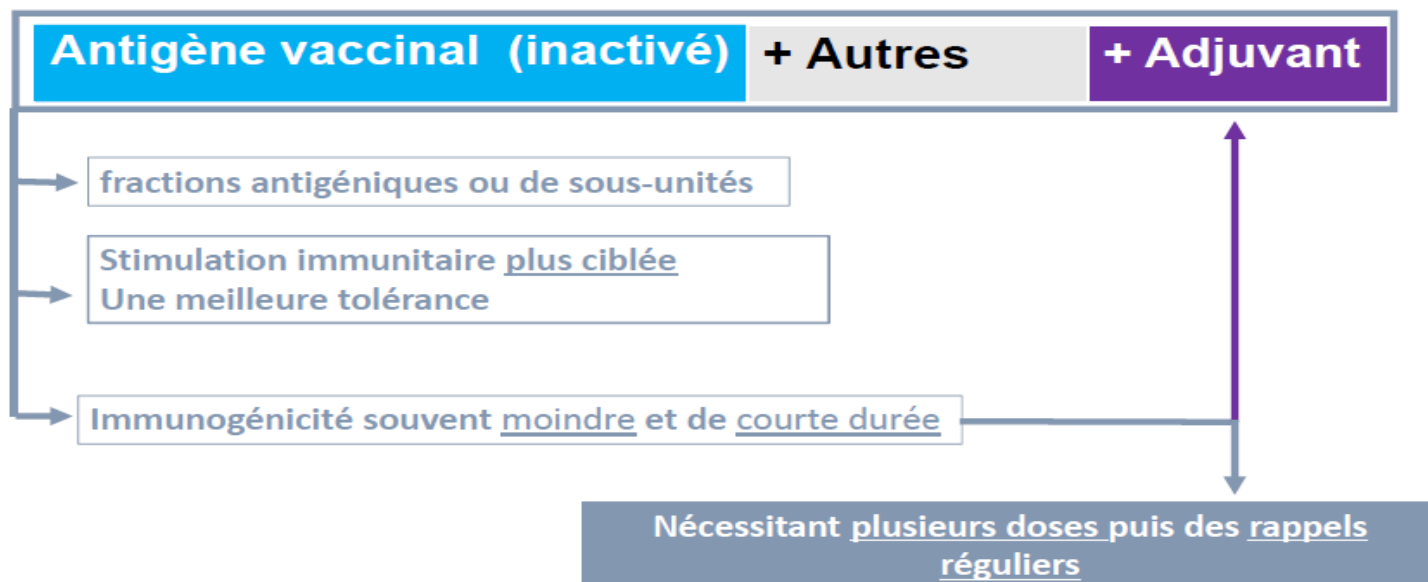
CI chez la femme enceinte et  
les IDVaccin fragile (importance du  
respect de la chaine de froid)2.1. Vaccins inactivés (tués)**Inactivés ou inertes****Vaccins entiers****Vaccins  
sous-unitaires**

Vaccins Complets inactivés (tués) :

Avantages
Bon pouvoir immunogène
Conservation facile
Sécurité d'utilisation chez la femme enceinte et l'ID
Plus grande innocuité

Inconvénients
Immunité de plus courte durée
Nécessité de multiples injections pour obtenir une protection optimale
Risque de virulence, si le micro-organisme n'est pas totalement inactivé

2.2. Vaccins sous-unitaires :



## Anatoxines:

❖ **Puissants immunogènes détoxifiés** par action conjuguée de la chaleur et du formol

➤ Exemples: anatoxines tétanique, diphtérique

- Induction d'une réponse **exclusivement humorale** (mécanismes immunitaires reposent **exclusivement sur la persistance d'Ac neutralisants**)

- **Efficacité satisfaisante**

- Réponse est faible d'où la nécessité **d'adjonction d'adjuvants**

## Vaccins sous-unitaires constitués de polysaccharides/polysaccharides conjugués

### Vaccins constitués de polysaccharides capsulaires :

- Non immunogènes chez le jeune enfant de moins de 02 ans

-Exemples:

- Méningocoques
- Pneumocoques
- Agent causal de la fièvre Typhoïde (S. Typhi)

### Vaccins constitués de polysaccharides conjugués:

- Obtenus par assemblage des polysides à une protéine porteuse « **carrier** » entraînant une meilleure réponse immunitaire

- **Immunogènes chez les jeunes enfants de moins de 02 ans**

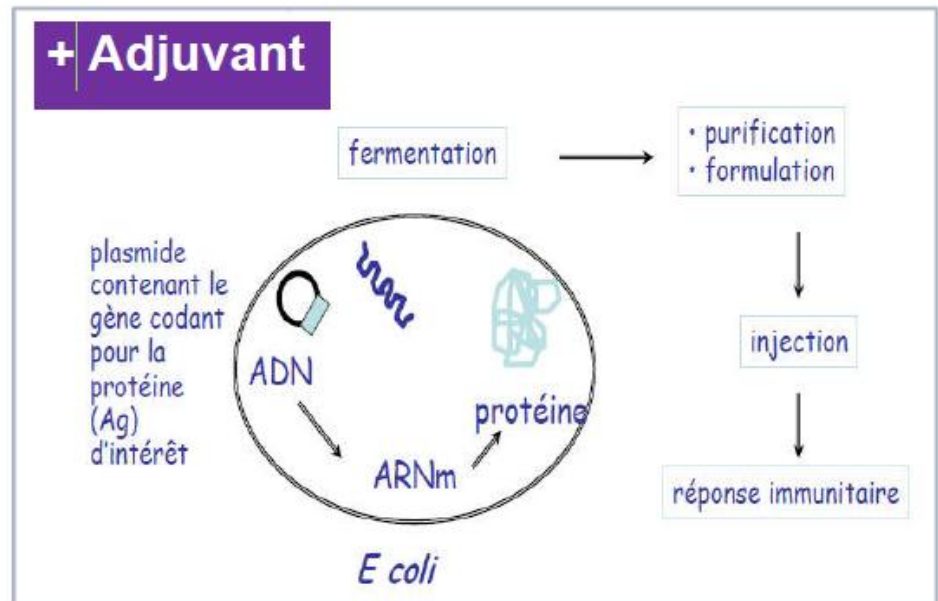
- Exemples:

- Haemophilus influenzae b
- méningocoque
- pneumocoque



## □ Vaccins sous-unitaires protéiques: Vaccins recombinants

- VHB,
- virus de la grippe (influenza)



### □ Vaccins sous-unitaires protéiques: Vaccins recombinants

- Résout le problème Ag purifiés, permettant d'obtenir des quantités importantes de matériel antigénique
- Comme les vaccins à base d'antigènes purifiés, induisent une réponse humorale
- La réponse n'est pas importante, d'où nécessité d'adjuvants

#### Avantages :

- ✓ Antigénicité bien définie
- ✓ Bonne immunogénicité
- ✓ Très grande innocuité (pas de risque de toxicité)

**Inconvénient :** Coût de production élevé

#### Anticorps :

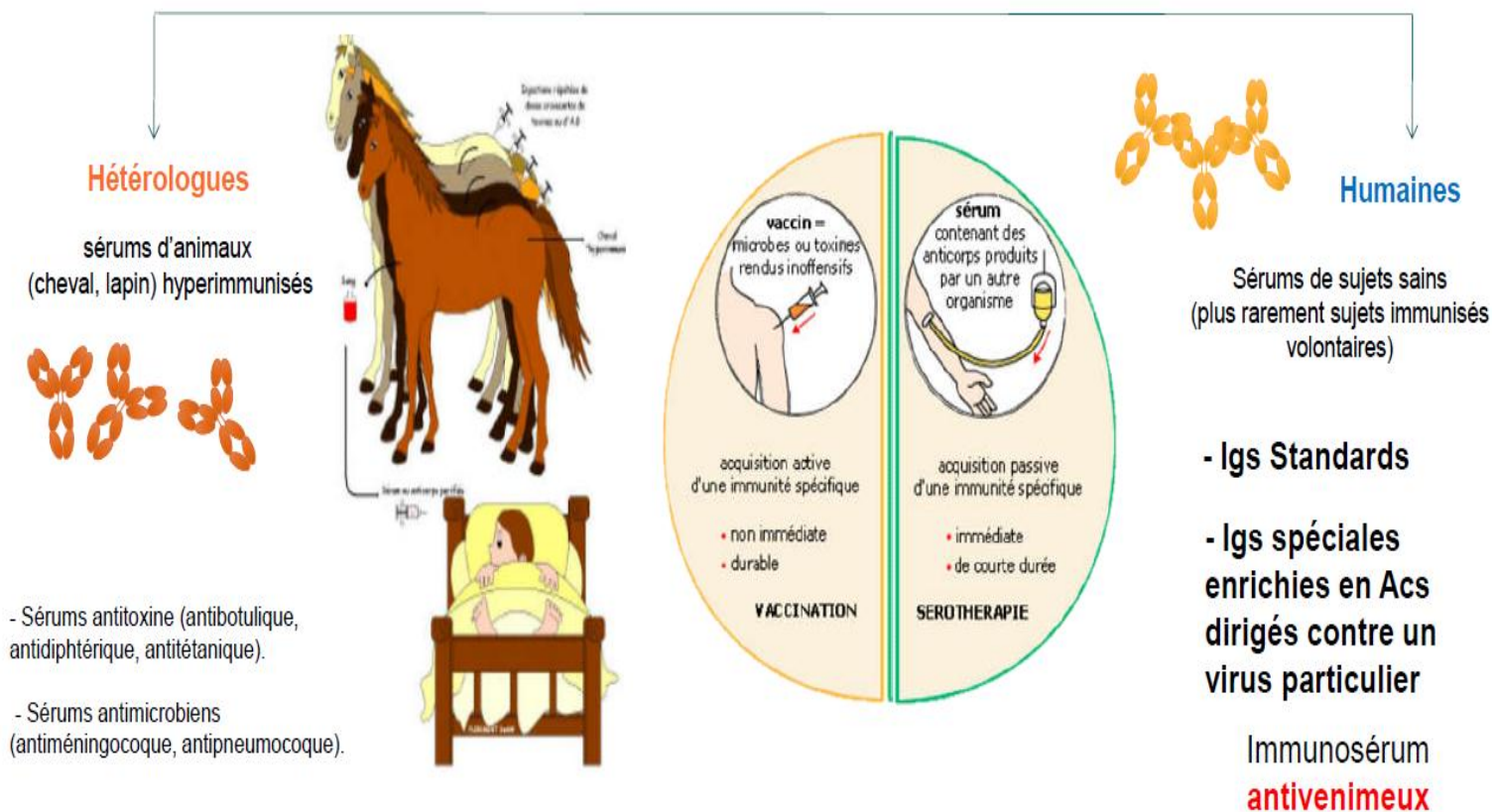
L'administration des anticorps → immunité artificielle passive immédiate

**Sérothérapie :** administration d'un sérum (fraction du sérum) immunisant d'origine animale ou humaine pour traiter une maladie

**Séroprophylaxie:** administration d'un sérum (fraction du sérum) immunisant d'origine animale ou humaine pour protéger contre une maladie

Avec les progrès de la vaccination et la découverte des antibiotiques, l'utilisation d'Ac ++ hétérologues est de plus en plus délaissée à l'exception de la sérothérapie anti-venimeuse

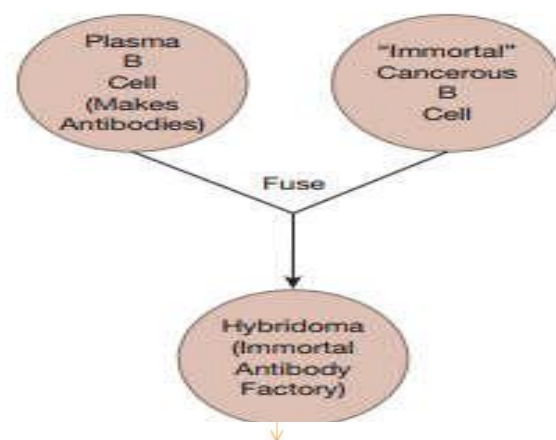
## 1. Polyclonaux : gammaglobulines (Ig) purifiées IgG+++



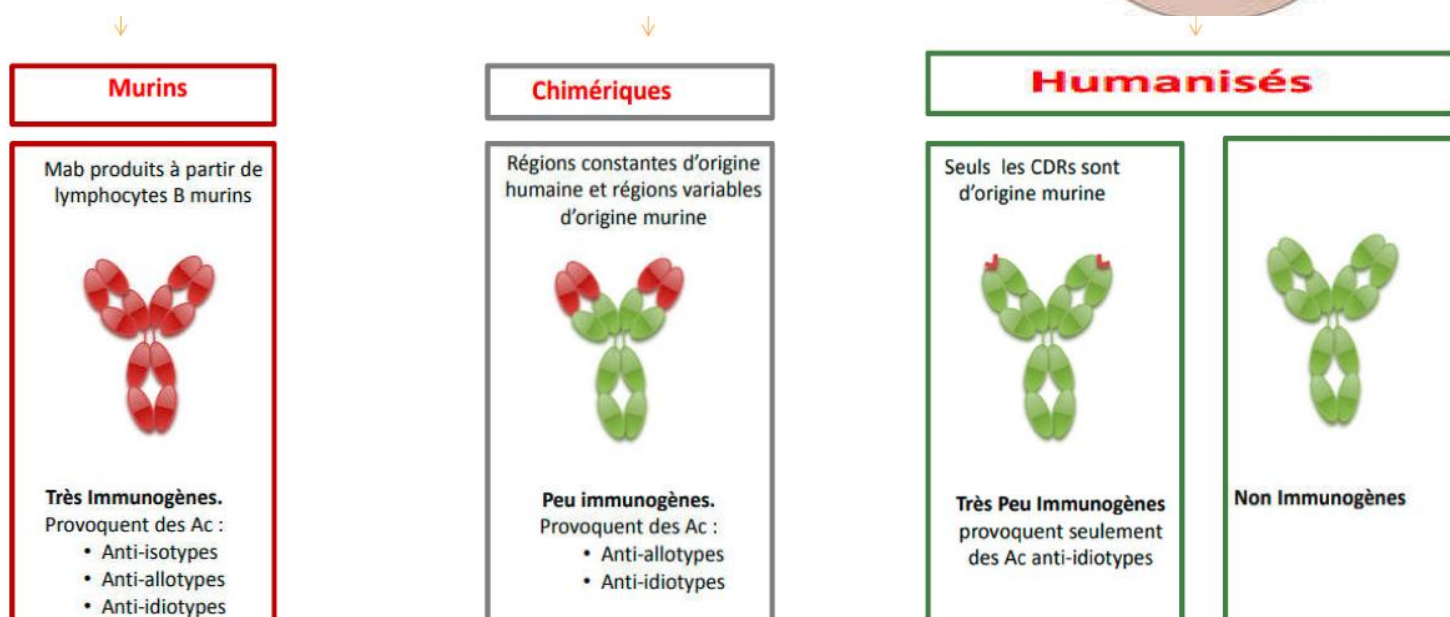
### Anticorps monoclonaux : STAR, ont rénové l'antique sérothérapie

- Anticorps spécifiques d'un seul épitope donné
- Sont des molécules sécrétées par une cellule Immortalisée Hybridome
- Se caractérisent par leur grande homogénéité

### Technique des hybridomes



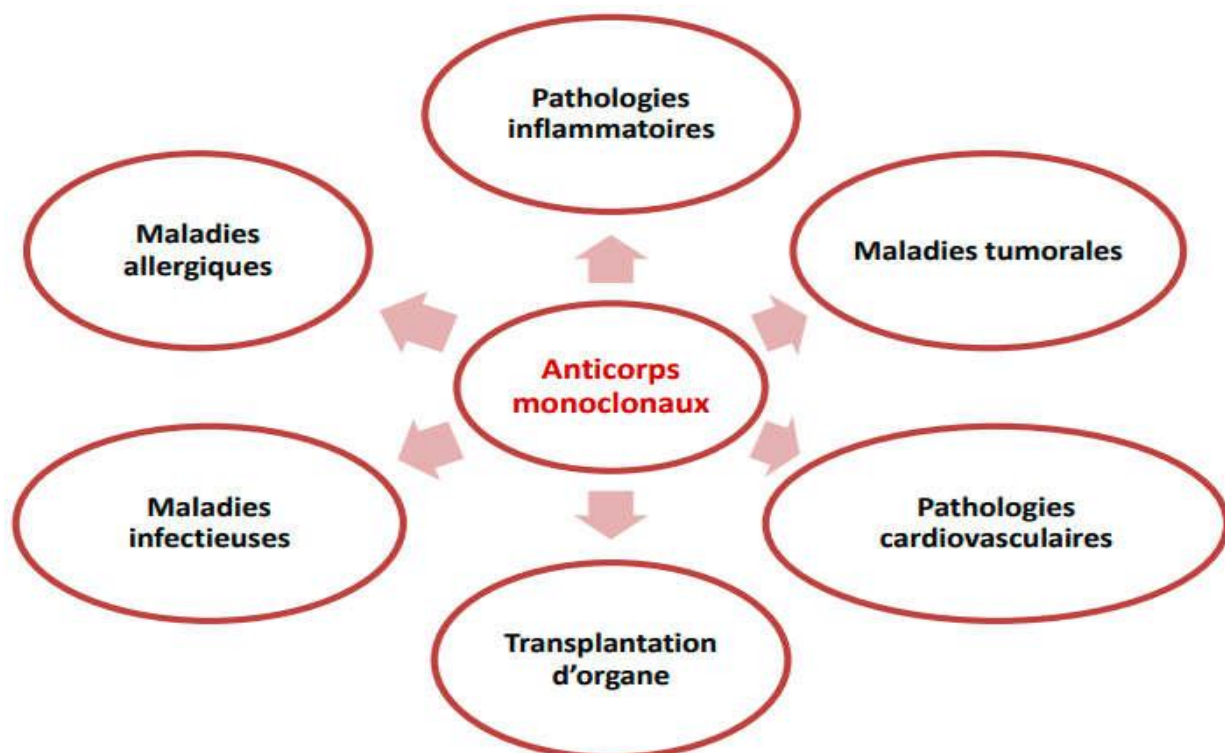
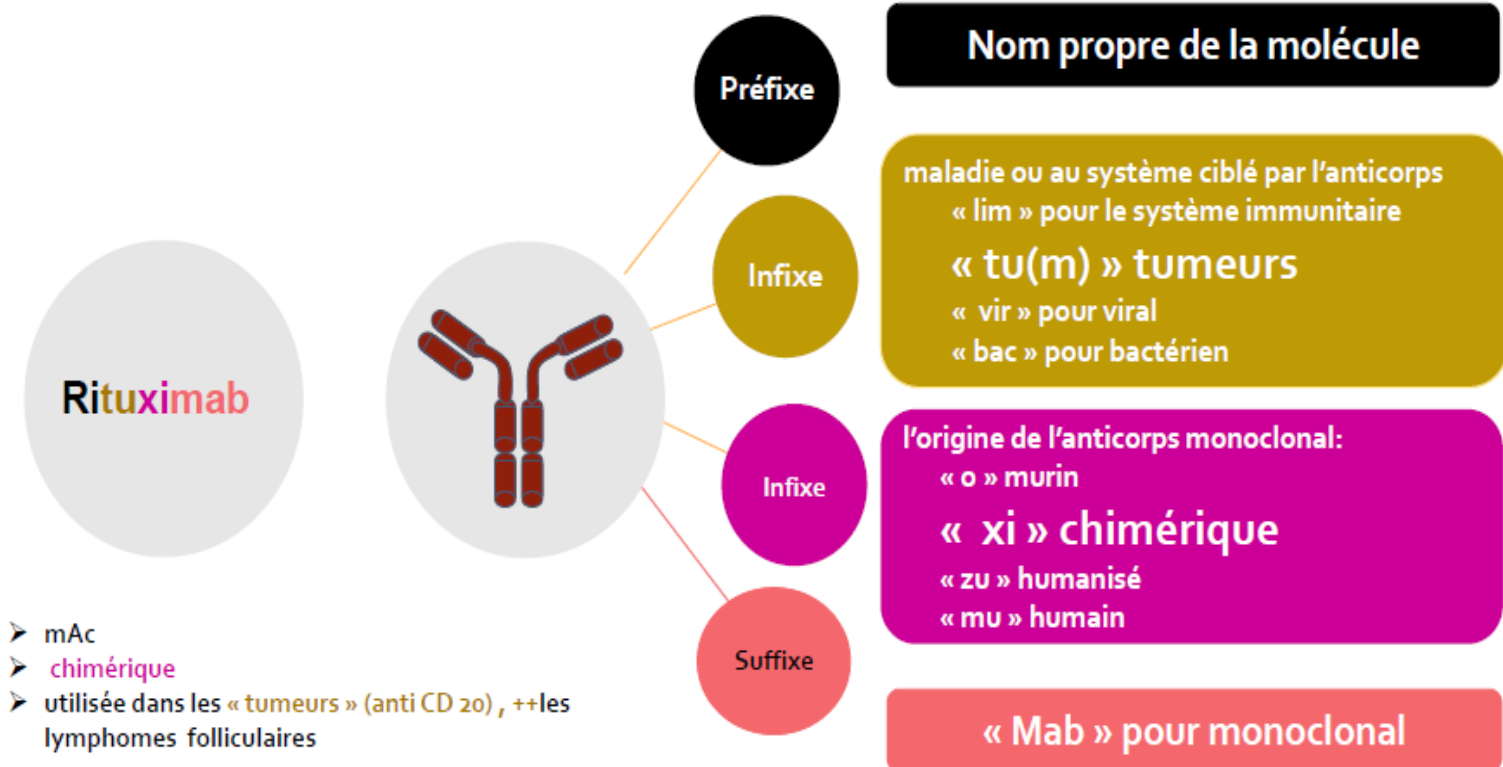
### mAcS ( mAbs ) : IgG





## 2. Anticorps monoclonaux

## Nomenclature



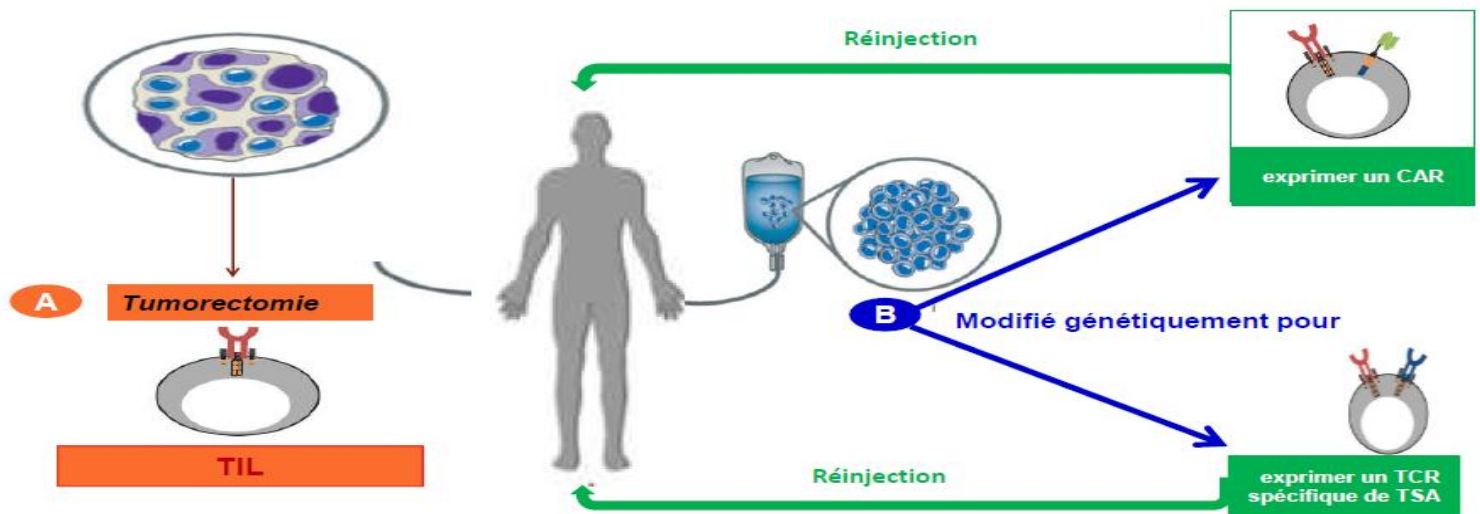
### THERAPIE CELLULAIRE :

La thérapie cellulaire est basée sur la réinjection de cellules humaines manipulées *ex vivo* (ingénierie cellulaire)

- ☐ Les premières thérapies cellulaires sont représentées par la greffe de CSH
- ☐ Les principales cellules utilisées en immunothérapie sont les :

- cellules dendritiques
- lymphocytes T (+++ TCD8+)

## THERAPIE CELLULAIRE



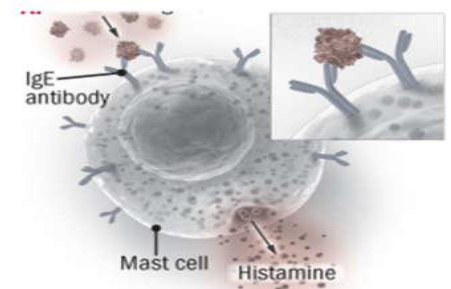
### Immunothérapie antiallergique : ITS = Immuno Thérapie Spécifique aux allergènes

- L'immunothérapie spécifique aux allergènes (ITS) « désensibilisation » implique l'administration répétée des doses croissantes d'allergène sensibilisant

Visé à rediriger le système immunitaire à fin d'induire une tolérance spécifique à long terme

Seul traitement curatif et non seulement palliatif des aéroallergènes et les venins reconnu par l'OMS

#### Voies d'administration



01

#### • Orale

- l'administration régulière de petites quantités mais de plus en plus nombreuses d'allergènes alimentaires tels que le lait de vache, les œufs, les arachides et le blé

02

#### • sublinguale

- indiquée dans la rhinite allergique au pollen, à l'herbe et à l'acarien

03

#### • Sous-cutanée

- la voie de référence
- La peau constitue ainsi un site privilégié pour l'administration de l'allergène dans l'ITS du fait de la richesse en CD
- Possibilité de développer un choc anaphylactique
- Surveillance du malade 20 à 30 minutes après l'injection

04

#### • Épi-cutanée

- des patchs sur la peau.
- ciblant les cellules de Langerhans épidermiques



05

#### • intralymphatique

- L'injection intralymphatique directe de l'antigène
- l'induction d'une tolérance rapide
- Mais pourrait provoquer des réactions systémiques / locales graves chez les patients hypersensibilisés

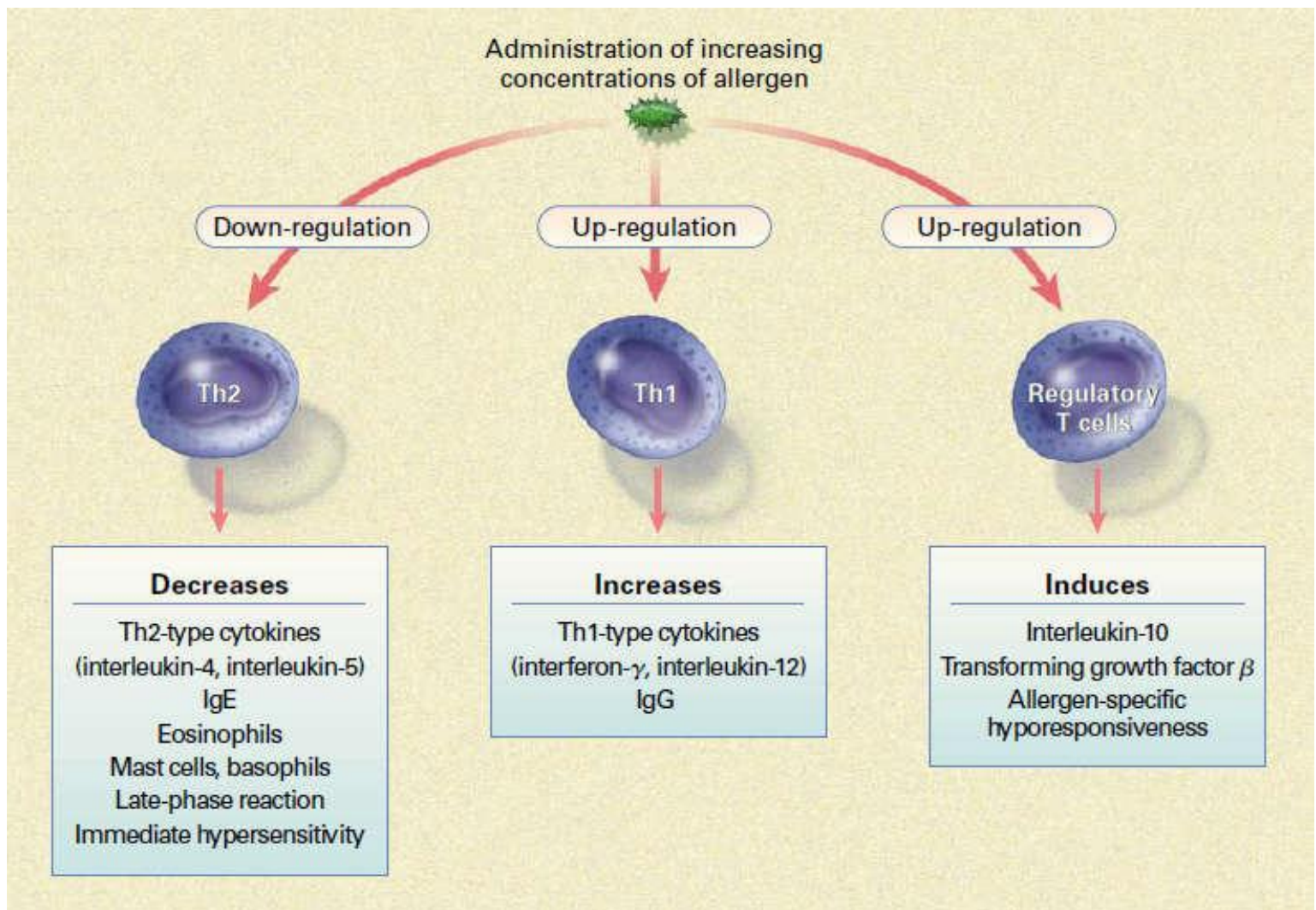


06

#### • Nasale

- nécessite une technique d'administration particulière



Mécanismes d'action :Anti-IgE: Omalizumab

- ☐ Anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  humanisé
- ☐ Bloque la liaison de l'IgE à son Rc de haute affinité
- ☐ Administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines
- ☐ Réduit la concentration sérique d'IgE à 99% en moins de 2 heures après administration
- ☐ Réduction des symptômes de la rhinite allergique, d'asthme dans un délai de 2 semaines de thérapie
- ☐ Approuvé par le FDA pour le traitement de l'asthme allergique persistant modéré-à-grave chez les patients âgés de 12 ans et plus

MOLECULES IMMUNOMODULATRICES :

Ensemble de substances biologiques pouvant agir sur le déroulement de la RI

1. Cytokines

- ☐ Molécules de communication intercellulaire, elles peuvent jouer un rôle :

Extrêmement bénéfique au cours de la mise en place de la RI dans la lutte contre les agents infectieux et dans l'immunité anti-tumorale

Néfastes dans la mesure, en contribuant à des pathologies inflammatoires

- ☐ En thérapeutique, on est amené soit à rechercher

l'effet de la cytokine

à la contrecarrer par le biais d'antagonistes qui sont de trois types :

- Mab anti-cytokines
- Récepteurs solubles
- Antagonistes de récepteurs



**L'IL2 :**

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

**L'interféron  $\alpha$  :**

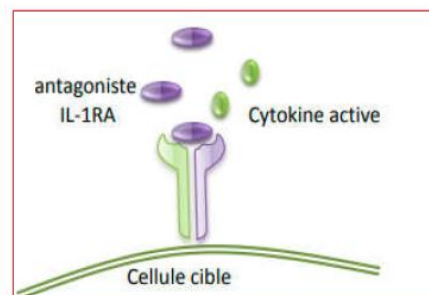
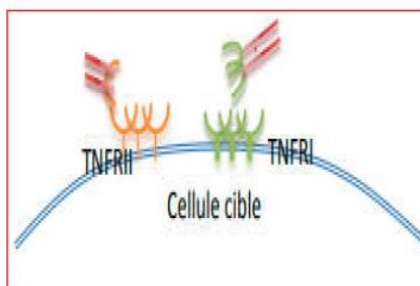
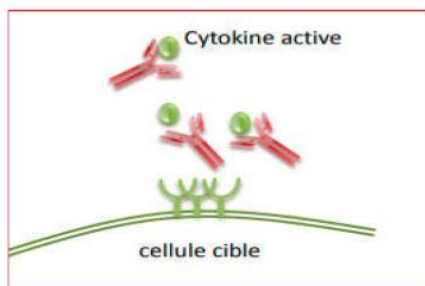
Puissante molécule **antivirale**, utilisée dans le traitement des hépatites virales

**2. Les antagonistes des cytokines :**

- **Les Mab 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:** l'**IL-1RA recombinaut**

**Anti-TNF  $\alpha$  (Infliximab®) :**

- Crohn
- PR
- chocs septiques

Etanercept®, Lenercept®: PR

PR

**Immunosuppresseurs :**

□ IS / immunodépresseurs = des produits qui dépriment les réponses immunitaires

□ Utilisés dans le but de :

Réduire la production d'autoAcs ou d'anticorps à l'origine de la formation de CI

Prévenir le rejet de greffes d'organes

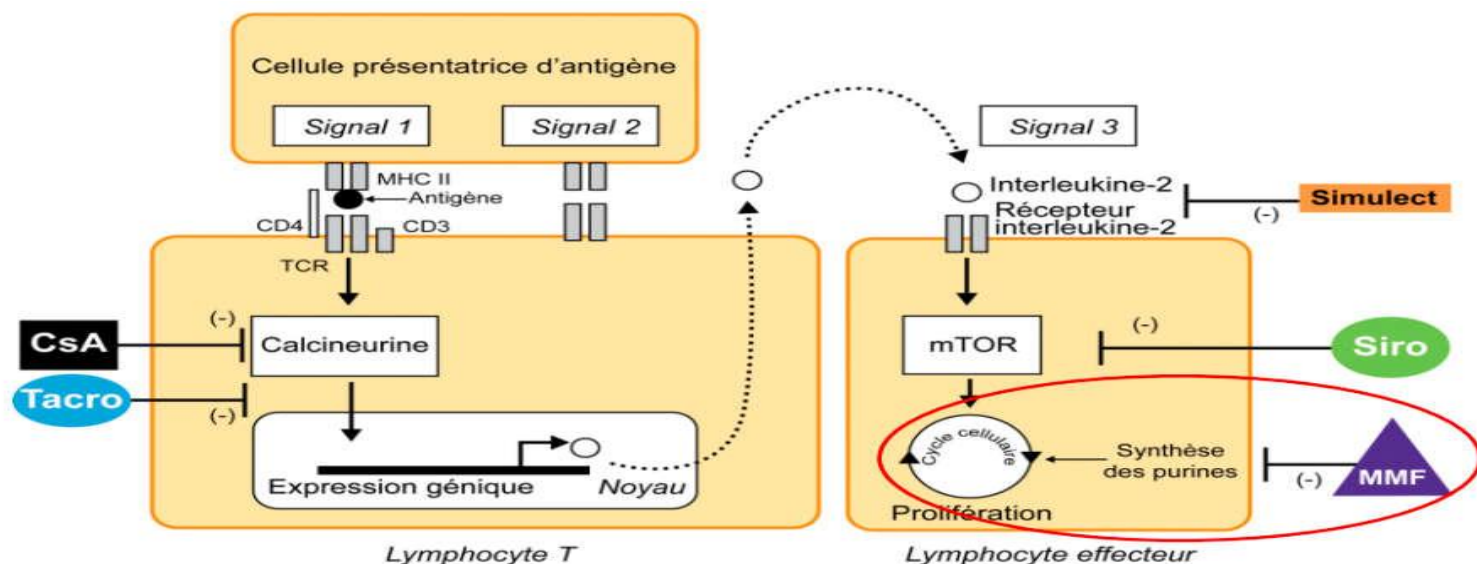
□ Le bénéfice thérapeutique apporté dans une maladie donnée par un produit connu pour son activité :

**Immunosuppressive**

**Anti-inflammatoire** sans effet direct sur la production d'anticorps ou des LT effectrices

**Risque d'IS:**

- Inévitable de favoriser les infections
- Nombreux IS ont une grande toxicité, ++++ la MO
- Accru de cancers



- ☐ Les inhibiteurs de la calcineurine
- ☐ Les inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines
- ☐ Les glucocorticoïdes
- ☐ Les Inhibiteurs de mTOR
- ☐ Les Ac anti-chaîne  $\alpha$  (CD25) du récepteur de l'IL2
- ☐ Les Ac polyclonaux
- ☐ Les Ac monoclonaux

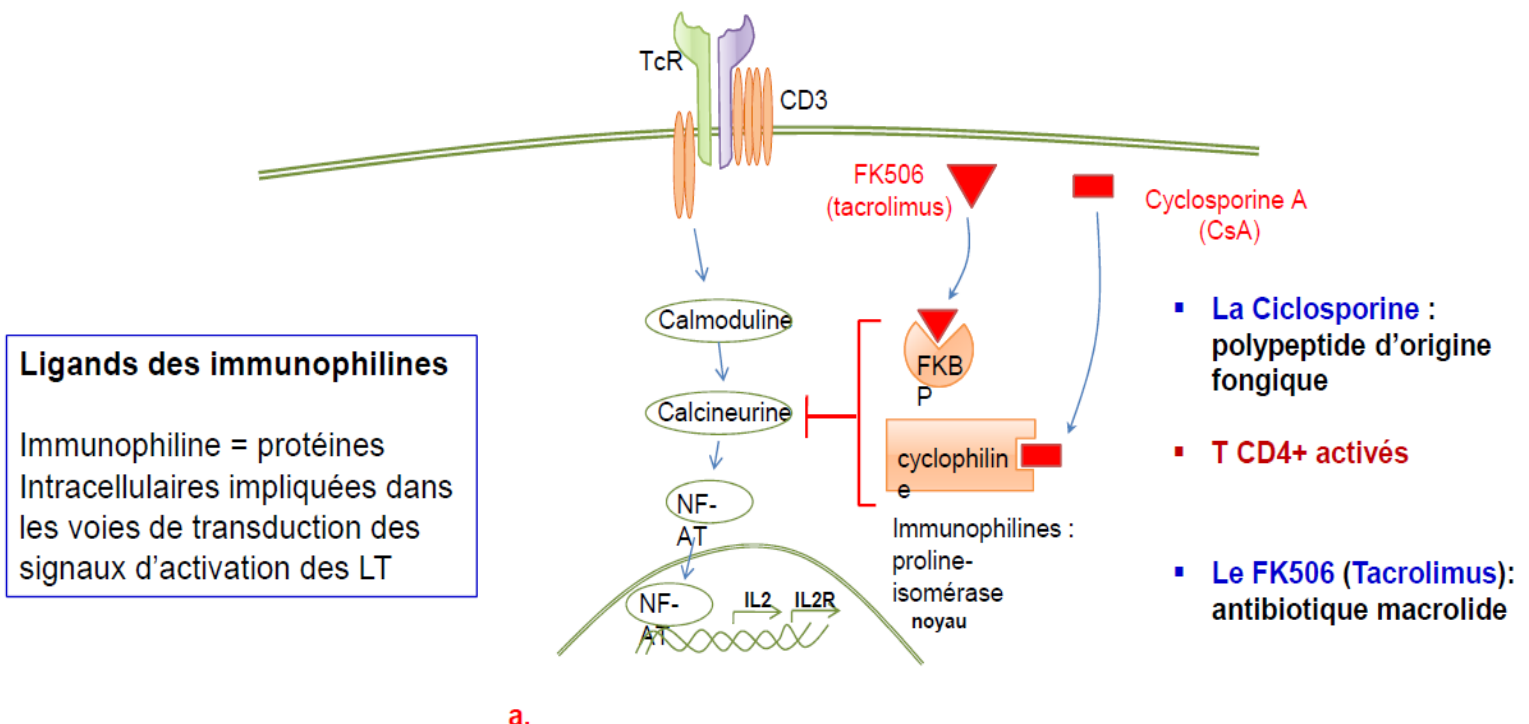
## 2. Immunosuppresseurs :

### Les inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines

- ☐ Agissent sur la division cellulaire:
- ☐ Le méthotrexate (MTX)
- ☐ Les thiopurines (6-mercaptopurine et azathioprine)
- ☐ Produits utilisés dans les :
- ☐ Transplantations d'organes et le greffe de MO
- ☐ MAI

**Effets secondaires (++++ la cyclosporine) : néphrotoxicité, hépatotoxicité, HTA, lymphome,..**

- ☐ Immunosuppresseurs agissant sur le 1er signal d'activation : les anti-calcineurine



- ☐ **Inhibiteurs de mTOR (nécessaire à la réponse proliférative) : Sirolimus Everolimus**
- ☐ **Ac anti-chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL2 :** il empêche la liaison d'IL2 à son récepteur **Simulect Mab chimérique**
- ☐ **Ac polyclonaux :** globulines anti-lymphocytaires (SAL) obtenues après immunisation du cheval avec des lymphocytes, utilisé dans le traitement prophylactique du rejet de greffe
- ☐ **Ac monoclonaux :** Ac anti CD3 (OKT3): effet immunosuppresseur

### Glucocorticoïdes :

- ☐ Agissent en se liant à des récepteurs intra-cytoplasmiques, puis forment des complexes actifs
- ☐ Ces complexes se transloquent vers le noyau sur les facteurs GRE (glucocorticoid responsive elements) et commencent à moduler de façon positive ou négative certains gènes :
- ☐ Stimulation du gène de l'anexine qui inhibe l'activité de la phospholipase A2 avec blocage de la production des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique



- ☐ Effet anti-inflammatoire
- ☐ Inhibition de la transcription des gènes de l'IL-2 et du TNF
- ☐ Effet immunosuppresseur
- ☐ Inhibition de l'expression des gènes de molécules du CMH II et des molécules d'adhésion (ELAM-1 et ICAM-1) au niveau des cellules endothéliales
- ☐ Inhibition de la perméabilité vasculaire