

Moduler la réponse immunitaire des organismes

Médecine Immunothérapie en allotransplantation chez le primate : inhibition du complément et de la costimulation

Dans la nature, tout est équilibre, régulation et contrôle. De nombreuses maladies apparaissent lorsque cet état est rompu. Ainsi, en médecine, de nombreux mécanismes cellulaires sont soumis à cette harmonie ; par exemple, sans contrôle ou autorégulation du système immunitaire, nos lymphocytes, livrés à eux-mêmes, peuvent s'attaquer à nos propres organes ou tissus et engendrer des maladies auto-immunes. Celles-ci ne sont en ce sens qu'un système en crise, dérégulé, qui s'en prend à lui-même.

Après une transplantation, la crise est attendue et normale : l'introduction d'un organe étranger est logiquement reconnue comme une agression et cet organe est rejeté par l'organisme ; il s'agit alors de rendre la crise acceptable. La transplantation d'organe n'a connu son essor qu'après la découverte, au début des années 1980, de puissantes molécules immunosuppressives, imposant un « gel » plus ou moins complet de bon nombre d'actions normalement entreprises par le système immunitaire. Cependant, ce « gel » prive les patients de leurs défenses naturelles et les expose à certains types de cancers et infections opportunistes normalement sous contrôle. De plus, les puissants cocktails immunosuppresseurs ne sont pas dénués de toxicité propre.

Mon travail de doctorat s'est déroulé au sein de l'Inserm U643, qui s'intéresse depuis plusieurs années à la découverte et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes afin de contrôler les réponses du système immunitaire. Cette équipe fait partie de l'Institut de transplantation-urologie-néphrologie (ITUN), l'un des premiers centres européens de greffe de rein créée par le Pr. Jean-Paul Soulillou.

L'idée à la base de ce travail de thèse était de moduler de manière sélective et plus fine la réponse immunitaire, dans le sens de restaurer une balance immune en faveur des cellules de contrôle (régulation) vis-à-vis de celles qui induisent le rejet, afin de prévenir ce dernier, voire, par extension, les maladies auto-immunes. Pour ce faire, nous avons identifié un moyen de prévenir l'action des cellules effectrices tout en favorisant celle des cellules régulatrices, par le blocage de récepteurs activateurs de la réponse des lymphocytes T sans bloquer ceux qui promeuvent le fonctionnement des lymphocytes régulateurs anti-inflammatoires qui agissent sur le versant « régulation » de la balance immune. En effet, les lymphocytes T jouent un rôle déci-

Nicolas Poirier

Thèse soutenue

le 28 septembre 2009

Université de médecine de Nantes

Directeurs de recherche :

Gilles Blancho et Bernard Vanhove

sif dans le rejet des greffes et dans plusieurs maladies auto-immunes. L'activation des lymphocytes T, induite par la reconnaissance d'antigènes spécifiques, est aussi renforcée par des molécules co-stimulatrices venant se lier à un récepteur activateur, appelé CD28, ou à un autre récepteur inhibiteur, CTLA-4.

Nous avons généré un fragment d'anticorps monoclonal dirigé uniquement contre le récepteur activateur CD28, sans interférer avec l'inhibiteur CTLA-4. Nous avons démontré que, contrairement aux traitements actuels, ces fragments d'anticorps favorisent la fonction suppressive des cellules régulatrices tout en bloquant celles des cellules agressives.

Nous avons évalué cette nouvelle stratégie thérapeutique innovante dans deux modèles de transplantation (rénale ou cardiaque) chez le primate en association avec un immunosuppresseur classique. Les rejets aigu et chronique d'allogreffe ont été réduits et le traitement a induit une absence de rejet même après l'arrêt de tout traitement. Ce phénomène se rapproche d'une tolérance immunologique en transplantation. Nous nous sommes alors intéressés aux mécanismes régulateurs et avons observé une accumulation de cellules régulatrices dans le sang et le greffon des receveurs ainsi que de molécules immunorégulatrices impliquées dans la tolérance. Enfin, cette nouvelle molécule anti-CD28 s'est révélée non toxique chez le primate et, in vitro, sur des cellules humaines.

La valorisation de ces travaux de recherches est effectuée par la société de biotechnologie nantaise TCL Pharma, inspirée et animée par les chercheurs de l'ITUN. TCL Pharma est spécialisée dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments : des immunomodulateurs et, plus spécifiquement, des régulateurs de la costimulation lymphocytaire permettant de répondre à des besoins insatisfaits et d'améliorer l'efficacité des traitements dans les maladies auto-immunes et dans la prévention des rejets de greffes. ■