

Immunothérapies ciblées

Maladies inflammatoires
et auto-immunes

Jean Sibia

Alain Cantagrel, Bernard Combe,

Bruno Fautrel, Éric Hachulla,

Denis Jullien, Xavier Mariette

pour le Club Rhumatismes et Inflammations

SS Précis

Lavoisier
Médecine
SCIENCES

Immunosuppresseurs : définition, classification et recommandations

JEAN SIBILIA et XAVIER MARIETTE

Objectifs pédagogiques

- Connaître les grands moments de l'Histoire de l'immunothérapie et des biomédicaments.
- Connaître les principes généraux de la biotechnologie, en particulier des procédures de production des biomédicaments.
- Connaître la définition, la classification et la nomenclature des biomédicaments.
 - Connaître les principes de prescription des biomédicaments.
 - Connaître les principaux biomédicaments : anticorps monoclonaux, *scaffold*-anticorps, immuno-adhésines, peptides, oligonucléotides et ARN.
 - Connaître les grands principes des modes d'action des biomédicaments, en particulier leur mécanisme effecteur lié à leur fixation à un antigène.
 - Connaître les mécanismes permettant de modifier par biotechnologie les fonctions des biomédicaments.
 - Connaître les grands principes de la toxicité des biomédicaments.

Le mythe de l'immunothérapie est ancestral car les médecins et les scientifiques de toute culture ont eu, depuis la nuit des temps, l'intuition que nous pouvions nous défendre contre les agresseurs extérieurs en modifiant nos propres défenses. Le concept d'immunothérapie « moderne » est né avec la microbiologie et sa discipline « fille » qu'est l'immunologie. Ainsi, deux grandes voies thérapeutiques se sont développées, l'une visant à stimuler

nos défenses pour lutter contre les agents infectieux, l'autre, beaucoup plus récente, destinée à contrôler nos défenses pour éviter qu'elles nous agressent.

Des premières thérapeutiques ciblées, comme le salvarsan contre la syphilis, jusqu'aux biomédicaments d'aujourd'hui, il y a eu de fantastiques progrès médicaux et technologiques conséquences de la convergence d'avancées scientifiques, cliniques et industrielles.

- Des progrès scientifiques : l'un des premiers enjeux a été de mieux connaître le mécanisme des grandes maladies inflammatoires, ce qui a permis d'identifier les cibles thérapeutiques des biomédicaments. Il n'y a pas de grands progrès thérapeutiques sans avancées physiopathologiques.

- Des progrès cliniques : l'évolution des stratégies thérapeutiques est d'aller vers une rémission complète durable, voire d'une guérison. Pour cela, le concept d'un traitement précoce, intensif et contrôlé développé initialement dans le diabète est appliqué maintenant dans de nombreuses maladies dont la polyarthrite rhumatoïde. Cette médecine personnalisée est facilitée par la puissance de l'efficacité et la diversité des cibles thérapeutiques des biomédicaments.

- Des progrès technologiques : l'évolution technologique a permis non seulement de créer des outils thérapeutiques originaux comme les anticorps monoclonaux, mais surtout d'être capable de les produire à une échelle industrielle à un coût acceptable pour nos sociétés. Il n'y aurait pas eu de succès médical des biomédicaments si cela n'était pas aussi un grand succès commercial pour l'industrie pharmaceutique, puisqu'il s'agit encore de l'un des rares domaines où le taux de croissance est supérieur à 10 % par an.

Les biomédicaments sont un progrès considérable qui n'est probablement qu'une étape dans l'Histoire de la prise en charge des maladies inflammatoires.

Ces nouvelles molécules sont l'avenir de la thérapeutique puisqu'elles représentent aujourd'hui à peu près 10 % des traitements ; et demain probablement 30 à 40 % des nouveaux médicaments seront des biomédicaments.

Histoire des biomédicaments et de la biotechnologie

« L'histoire n'est pas l'étude des origines mais plutôt l'analyse de toutes les influences que le passé a pu avoir sur notre présent. »

H. BUTTERFIELD

Les Hommes ont eu de tout temps conscience de leur environnement, ce qui les a poussés à essayer de le maîtriser. Cet environnement hostile a

été pendant longtemps représenté par des éléments comme l'eau, le feu, le vent, et par de grands prédateurs. Toutefois, très tôt les Hommes ont compris l'existence « d'ennemis invisibles » responsables de maux terribles et d'épidémies dévastatrices, comme la variole, la peste ou d'autres miasmes qui ont été les plaies de l'humanité pendant des millénaires. Toutes les mythologies sont constellées de cette histoire qui a été l'un des grands moteurs des progrès de la science... Et tout commença par l'ancêtre de la vaccination !

■ La vieille histoire de l'immunisation

L'histoire des biomédicaments est indissociable de l'histoire de la microbiologie et de sa « fille », l'immunologie. Ainsi, déjà 6 000 ans avant Jésus-Christ, en Chine, en Inde et en Turquie, des peuples avaient compris qu'il était possible de se prémunir contre « l'ennemi invisible » notamment contre le terrible fléau de la variole. Ainsi, ils ont développé des techniques de « variolisation », forme préhistorique de la vaccination. En 1722, l'épouse de l'ambassadeur britannique de Constantinople a fait « vacciner » son fils, rendant populaire en Angleterre la « variolisation ». C'est plus d'un demi-siècle plus tard, le 14 mai 1796, qu'Edward Jenner a « vacciné » un petit garçon de 8 ans avec des extraits de pustule de variole de la vache (*cowpox* ou *vaccine*) prélevés chez une jeune-fille contaminée. En fait, cette expérience que l'histoire a rendue si célèbre n'est que l'aboutissement d'une longue réflexion de nos Anciens.

- Les Égyptiens et surtout les Arabes avaient déjà eu le pressentiment d'une « immunité » acquise. Ainsi, le médecin arabe, Rhazes (Abu Bekr Mohammed Ibn Zakariya al Razi, 880-932 av. J.-C.) avait décrit une immunité de certains patients contre la variole.

- Le grand Thucydide dans l'histoire de la guerre du Péloponnèse a décrit la « grande peste » d'Athènes (426-430 av. J.-C.) qui a emporté Péricles. Il signale d'apparentes « immunisations » contre l'épidémie qui semble être, pour les historiens, un typhus plus qu'une peste.

- Le terme « immun », attribué juridiquement aux esclaves libérés, a été utilisé par le poète romain Marcus Annaeus Lucanus (39-75 av. J.-C.) dans un poème épique pour décrire la résistance aux morsures de serpent de la tribu Psylli d'Afrique du Nord.

- De nombreux autres exemples pourraient encore être cités, dont Girolamo Fracastoro qui décrivit avec beaucoup d'intuition, dans son livre *De Contagione et Contagiosis Morbis et Eorum Curatione* (1546), l'« immunité acquise » au cours des grandes épidémies du moyen-âge et de la renaissance [1].

■ Naissance de l'immunothérapie moderne

L'immunothérapie moderne s'est développée grâce aux pères de la microbiologie, Robert Koch (1843-1910) et Louis Pasteur (1822-1895). Ce dernier fut profondément inspiré par Edward Jenner qu'il a considéré comme le plus grand des Britanniques. Comme souvent, les grandes découvertes naissent d'une intuition géniale, mais aussi du hasard qui donne au destin un élan exceptionnel. Ainsi, en 1880, Louis Pasteur s'intéressait au choléra de la poule (*Pasteurella avicida*). Grâce à une malencontreuse erreur d'un de ses assistants, des gallinacés ont été inoculés avec une souche cholérique atténuée. Quand Pasteur leur injecta ultérieurement une souche virulente, il constata que ces poules étaient « protégées ». Il aurait alors prononcé une phrase affirmant « qu'elles étaient immunisées ». Cette expérience emblématique, qui « éclairait » les constatations d'Edward Jenner, va faire naître le concept d'agent infectieux spécifique et celui d'immunothérapie. Un des « points d'orgue » de cette grande histoire a été la vaccination contre la rage le 6 juillet 1885 du petit berger alsacien de Steige, Joseph Meister, âgé de 9 ans. Cet enfant avait été mordu l'avant-veille par un chien présumé enragé, raison pour laquelle il a été fait appel à Louis Pasteur qui, sous la responsabilité de deux éminents médecins, Alfred Vulpian et Jacques-Joseph Grancher, lui a injecté un extrait vaccinal. Cependant, comme le diagnostic de rage chez le chien n'avait pas été établi, Pasteur inocula au petit Joseph, après la série d'injections vaccinales, une souche rabique très virulente, ce qui lui fait dire : « Joseph Meister a donc échappé non seulement à la rage que ses morsures auraient pu développer, mais à celle que je lui ai inoculée pour contrôle de l'immunité due au traitement, rage plus virulente que celle des rues ». En fait, Louis Pasteur n'a fait que répéter ce qu'avait fait Edward Jenner qui avait aussi injecté la variole au jeune garçon qu'il avait préalablement vacciné pour vérifier l'efficacité de son hypothèse. Cette expérience incroyable que l'éthique d'aujourd'hui disqualifierait ne doit pas être mal interprétée car il faut rappeler que Pasteur a également contribué à d'autres expériences vaccinales, en particulier contre le charbon, le rouget du porc et d'autres maladies. C'est le succès retentissant de la vaccination antirabique qui suscitera une grande contribution internationale qui permit de créer l'institut Pasteur... dont le gardien a été Joseph Meister jusqu'à son suicide en 1940, lors de l'invasion de Paris par l'ennemi nazi... Quel destin pour ce petit Alsacien !

Malgré sa formidable intuition, Pasteur n'a jamais vraiment pu expliquer cette « immunisation » puisqu'il l'attribua dans un premier temps à « l'épuisement chez le sujet d'une substance nécessaire au microbe » (théorie de la déplétion ou de l'épuisement), puis il évoqua l'hypothèse selon laquelle la vie du microbe ajoute « une matière » qui nuit à son

développement ultérieur. Aucune de ces deux théories n'est exacte, même si la deuxième est probablement l'esquisse de la théorie des anticorps. Ainsi, on passe progressivement d'une immunité passive, sans rôle direct de l'hôte, à l'émergence d'une immunité active, fondée sur une réponse immunitaire « spécifique » qui apparaît en « réaction » à un agresseur extérieur.

■ Émergence du concept de sérothérapie

Une des expériences fondatrices de l'immunothérapie est celle d'Émile Adolf Von Behring et de Shibasaburo Kitasato en 1890, deux ans après la découverte de la toxine diphtérique par Émile Roux et Alexandre Yersin (1888) [2]. Les deux chercheurs ont « immunisé » des cobayes avec les toxines diphtérique et tétanique, ce qui leur a permis de montrer que les animaux devenaient résistants à la maladie correspondant à la toxine préalablement injectée. Cette expérience d'immunisation a démontré la spécificité de la réponse immunitaire et, surtout, l'existence d'un facteur protecteur dans le sérum des animaux immunisés, transférable à des animaux naïfs. Cette expérience leur a permis d'avoir le premier prix Nobel de l'histoire en 1901. L'histoire de la sérothérapie était donc lancée avec l'émergence du terme *antikörper* sans que l'on sache à cette époque à quoi correspondait ce facteur « protecteur ». Voilà donc le concept de spécificité immunologique démontré... Il a été le fondement de l'immunologie moderne, comme l'a remarquablement décrit dans son livre H.F. Judson [3].

L'âge d'or de la sérothérapie venait de débiter ! Dès 1888, Jules Hericourt et Charles Richet ont publié les résultats de l'hémothérapie, mais ils ont échoué dans le traitement de la syphilis et de la tuberculose [4-6]. En fait, le premier traitement par sérothérapie a permis la guérison en 1891 d'un enfant atteint d'une angine diphtérique, ce qui incita Émile Roux à l'Institut Pasteur à produire de grandes quantités de sérum anti-diphtérique de cheval dès 1894 [7]. Le succès de la sérothérapie est aussi dû à Émile Legrain, médecin militaire qui utilisa dès 1895 un sérum de convalescent après un typhus exanthématique. Ce processus a été repris par Charles Nicolle à l'Institut Pasteur de Tunis dès 1910. Le succès de la sérothérapie anti-diphtérique va se confirmer formidablement pendant la 1^{re} Guerre mondiale, en permettant de sauver de nombreuses vies, puis d'autres indications comme la séroprophylaxie préventive des infections virales dans les crèches ont été promues par des pédiatres comme Robert Debré. Les progrès ont été alors marqués par la production de sérums humains purifiés, puis par l'avènement de la vaccination. L'ère de la sérothérapie passive s'est alors étendue progressivement, puis a rebondi spectaculairement dans les années 1970 par la découverte des anticorps monoclonaux qui sont les célèbres ancêtres des biomédicaments actuels.

■ De la sérothérapie aux concepts immunologiques modernes

Les débuts de la sérothérapie avec l'expérience de Von Behring et Kitasato en 1890 vont être l'« étincelle » créatrice de l'immunologie moderne. En 1897, Paul Ehrlich, issu de la culture chimique allemande, a décrit précisément l'interaction entre la toxine diphtérique et son antitoxine [8]. Cette description a été une étape fondamentale qui annonçait sa fameuse théorie « des chaînes latérales », ancêtre indiscutable de la théorie des anticorps. Ehrlich a imaginé à partir de cette expérience qu'une toxine (antigène) pouvait induire l'expression d'une collection de récepteurs spécifiques (anticorps) libérés dans le sang [9]. Cette théorie a suscité de formidables débats avec Jules Bordet, comme le décrit Sauerbeck dans un ouvrage, *The crisis in immunity research* (1909), qui a bien illustré les controverses de l'immunologie naissante. Ehrlich a évoqué la notion d'*amboreceptor* et de *zwischenkörper*, alors que Bordet parlait de « substances sensibilisatrices » [10]. Tous les deux, par pure intuition, ont aussi décrit le « complément » (Ehrlich) que Bordet a appelé « alexine ». Ils ont été les pères de l'immunologie, ce qui leur a valu le prix Nobel en 1908 pour Ehrlich, puis en 1919 pour Bordet. Au même moment, Ilya Ilitch Metchnikov, immunologiste russe qui a fait sa carrière à l'Institut Pasteur, a décrit la phagocytose cellulaire [11, 12]. Cette découverte fondatrice de l'immunité cellulaire lui a valu aussi le prix Nobel de 1908 partagé avec Ehrlich. Ce n'est peut-être qu'une anecdote, mais Ehrlich est né un 14 mars, comme Alfred Einstein, et plus proche de nous, Maxime Seligman, qui a été le père de l'immunologie clinique en France. Ainsi, Ehrlich, Bordet, Metchnikov, puis Karl Landsteiner (1901), Clement Peter Freiherr Von Pirquet (1906), Charles-Robert Richet (1913) et d'autres ont été les grands pionniers de l'immunologie [8, 9, 13-17] (Tableau 1-I).

■ De la sérothérapie à la biotechnologie

L'immunothérapie est née de l'immunochimie avec Ehrlich, héritier de la chimie allemande. Elle a été transcendée par la biotechnologie, et en particulier par la découverte des anticorps monoclonaux. Comme l'Histoire n'est qu'un éternel retour, nous assistons, de nos jours, à l'émergence de « petites molécules chimiques », comme les inhibiteurs de kinases qui pourraient faire les beaux jours de l'immunothérapie moderne.

En fait, l'immunothérapie est un vieux mythe concrétisé par les ancestrales expériences de variolisation et aussi par de nombreux récits mythologiques. Ainsi, Mythridate VI, roi du Pontus (entre la Bithynie et l'Arménie en Asie Mineure) s'était immunisé contre les poisons en absorbant régulièrement de petites doses. Ce mythe a été très en vogue au Moyen-Âge et est resté vigoureux jusqu'à la naissance de l'immunologie

Tableau 1-1 Les grandes dates de l'immunité et de l'immunothérapie.

1714	Description auprès de la Société Royale de Londres la technique de la variolisation pratiquée en Orient – E. Timoni
1721	« Essai clinique » de variolisation – Sir H. Sloane
1798	Vaccination anti-variolique humaine avec la vaccine – E. Jenner
1884	Immunité cellulaire : phagocytose – I. Metchnikoff (prix Nobel 1908)
1888	Isolement de la toxine diphtérique – É. Roux et A. Yersin
1890	Expérience d'immunisation contre les toxines diphtériques et tétaniques – E. von Behring et S. Kitasato (prix Nobel 1901)
1891	Phénomène de Koch et test à la tuberculine – R. Koch (prix Nobel 1905)
1894	Bacteriolyse et phénomène de Pfeiffer – R. Pfeiffer
1897	Dosage quantitatif de la toxine diphtérique et de son antitoxine et explication de la formation des anticorps par la théorie de la chaîne latérale – P. Ehrlich (prix Nobel 1908)
1900	Anticorps anti-spermatozoïdes et des groupes sanguins – K. Landsteiner (prix Nobel 1930)
1901	Complément ou alexine – J. Bordet (prix Nobel 1919)
1902	Anaphylaxie – P. Portier et C. Richet (prix Nobel 1913)
1903	Réaction d'Arthus – M. Arthus
1904	Description de la 1 ^{re} maladie auto-immune : l'hémoglobinurie paroxystique au froid – J. Donath et K. Landsteiner
1906	Séro-diagnostic de la syphilis – A. von Wassermann
1906	Maladie sérique – C. von Pirquet et B. Schick
1907	Immunochimie – S. Arrhenius
1910	Utilisation de la sérothérapie dans le typhus – C.J.H. Nicolle (prix Nobel 1928)
1910	Auto-antigénicité des protéines du cristallin – F.F. Krusius
1937	Complexe d'histocompatibilité – P.A. Gorer
1939	Nature protéique des anticorps – A. Tiselius et E. Kabat
1942	Adjuvant de Freund – J. Freund et K. McDermott
1944	Tolérance immune – P. Brian Medawar et Sir F. Mac Farlane Burnet (prix Nobel 1960)
1948	Immunodiffusion sur gel d'Agar – J. Oudin
1948	Rôle des plasmocytes – A. Fagraeus

Tableau 1-1 (suite).

1957	Découverte des anticorps anti-ADN natif – M. Seligman
1957	Interférons – A. Isaacs et J. Lindemann
1959	Système HLA – J. Dausset, B. Benacerraf et G. Snel (prix Nobel 1980)
1959	Structure des immunoglobulines – R. Porter et G. Edelman (prix Nobel 1972)
1966	Lymphokines – B. Bloom et B. Bennet
1966	Lymphocytes T – H. Claman, E.A. Chaperon et R.F. Triplett
1973	Cellules dendritiques – R. Steinman et Z. Cohn
1974	Concept d'idiotypie – N. Jerne
1975	Hybridomes et production d'anticorps monoclonaux – G. Köhler, C. Milstein et N. Jerne (prix Nobel 1984)
1975	Spécificité de la défense immunitaire cellulaire – R. Zinkernagel et P. Doherty (prix Nobel 1996)
1981	1 ^{er} anticorps monoclonal murin (muromomab – anti-CD3) et seul commercialisé chez l'homme en 1986 dans le traitement du rejet aigu de greffe d'organe
1982	Concept de lymphocytes T régulateurs – S. Sakaguchi
1984	1 ^{er} anticorps monoclonal chimérique – S.L. Morisson
1985	Principes génétiques de la diversité des anticorps – S. Tonegawa (prix Nobel 1987)
1985	Gènes du récepteur à l'antigène des lymphocytes T – L. Hood
1986	Principe de l'humanisation des anticorps monoclonaux – P.T. Jones et G. Winter
1989	Concept de l'immunité innée – C. Janeway
1990-1994	Techniques d'humanisation des anticorps monoclonaux par l'expression de bactériophage – Mac Cafferty (1990) et par des souris transgéniques – L.L. Green (Abgenix mice) et N. Lonberg (Medarex mice) (1994)
1994	Concept de la théorie du danger – P. Matzinger
1996	Découverte des TLR de l'immunité innée – J. Hoffmann et B. Beutler (prix Nobel 2011)
1998	Modulation épigénétique par les ARN interférants – A. Fire et C. Mello (prix Nobel 2006)
2010	Découverte des IPS (<i>induced pluripotent stem cells</i>) – S. Yamanaka et J.B. Gurdon (prix Nobel 2012)

au début des années 1900. Les premières expériences, notamment avec la toxine diphtérique, ont fait indiscutablement référence à ce mythe. Plus récemment, une des premières applications des anticorps monoclonaux thérapeutiques fut la neutralisation des endotoxines bactériennes par le Centoxin® [18]. Le mythe de l'antidote est vivace !

L'histoire des biotechnologies est ancestrale puisque les premiers Hommes avaient déjà inventé des processus d'optimisation du vivant avec le croisement d'espèces végétales et animales, puis la vinification, la panification et le brassage de la bière et les fromages. L'histoire nous apprend aussi que pendant ces « premières amours scientifiques », Louis Pasteur s'est intéressé à la fermentation... pour contrarier les brasseurs prussiens ! C'est Ehrlich, en 1906, qui a évoqué pour la première fois le concept d'immunothérapie comme le modèle idéal de la *chemotherapy*. Il a eu l'intuition géniale, pour l'époque, d'imaginer que les traitements du futur pourraient être des anticorps spécifiques appelés *therapia magna sterilisans*, chimiothérapies anti-infectieuses et antitumorales « idéales ». Il a écrit « *The immune substances [...] in the manner of magic bullets, seek out the enemy* », « *Magic substances like the antibodies which affect exclusively the harmful agents will not be so easily found* » (1906). Ainsi, Ehrlich, qui a développé la chimiothérapie ciblée, a validé ce concept par la découverte du premier traitement efficace de la syphilis, le Salvarsan (1910) qui lui aurait certainement valu un deuxième prix Nobel s'il n'était pas décédé en 1915. En fait, dès l'époque de Ehrlich, des expériences ont été menées montrant qu'il était possible d'utiliser des peptides « modifiés » ancêtres des biomédicaments. En 1906, Obermeyer et Dick ont montré que le traitement chimique de protéines pouvait leur donner de nouvelles propriétés « antigéniques » avec le concept de *diazotized proteins*. Dès 1914, le Witte's peptone fut utilisé pour le traitement du *colloïdoclassic shock* (anaphylaxie) de Fernand Widal qui préfigurait le principe de la désensibilisation promu par Alexandre Besredka (1914). Le principe était de « désensibiliser » par l'injection de protéines (bactériennes ou auto-/hétérologues) modifiées par la peptone. Il est intéressant de noter qu'ils avaient remarqué dès 1922, soit 30 ans avant la découverte des corticoïdes par Hench que des extraits glandulaires non purifiés de surrénales et de thyroïde avaient aussi un effet sur cette réaction anaphylactique.

Même si la sérothérapie a été largement utilisée à partir de 1890, la « substance protectrice » considérée comme un « anticorps » est restée longtemps de nature inconnue. Ce n'est qu'en 1939 qu'Elvin Kabat a envoyé un sérum équin à Arne Tiselius d'Upsala qui a identifié en ultracentrifugation un composé 19S (correspondant aux IgM) et un composé 7S (correspondant aux IgG) appelés gammaglobulines, protéines de structure encore inconnue. Il a fallu attendre des travaux de Rodney Robert Porter et Gérald Edelman en 1958 sur la protéolyse des immunoglobulines

par la papaine et la pepsine pour comprendre la structure des IgG, ce qui a été un progrès considérable préparant l'avènement des anticorps thérapeutiques. Les premiers ont été « construits » bien avant les anticorps monoclonaux, sous la forme d'immuno-toxines et d'immuno-drogues originales. Ainsi, Mathe, dès 1958, a utilisé l'améthoptérine (méthotrexate) couplée à des anticorps polyclonaux de hamster pour traiter un modèle murin de leucémie [19]. Ce fut le premier exemple d'immuno-drogue. En 1970, Moolten et Cooperband ont couplé la toxine diphtérique à des anticorps polyclonaux pour en faire la première immunotoxine utilisée en cancérologie, suivie d'autres molécules couplées à la ricine ou à l'abrin [20].

Le progrès biotechnologique majeur a certainement été la découverte en 1975 des hybridomes par Georges Kohler, Niels Kaj Jerne et César Milstein [21]. Cette avancée a permis de produire des anticorps monoclonaux en grande quantité dont la première application a été le développement d'un anticorps monoclonal antiendotoxine bactérienne (Gram négatif) appelé HA-1A (Centoxin®) commercialisé en France en 1991 par Lilly et Centocor. En fait, l'utilisation de ce médicament a été suspendue en 1993 en raison d'une efficacité modeste, mais surtout d'un taux de mortalité plus élevé que sous placebo [18]. Cette mauvaise nouvelle aurait pu être fatale aux biomédicaments car la firme Centocor était en train de développer un anticorps monoclonal moderne chimérique anti-TNF (infiximab), cytokine considéré comme le médiateur majeur du choc endotoxinique. Alors que le développement de cet anticorps a été rapidement arrêté dans le choc septique, Marc Feldmann et Ravinder Maini, deux cliniciens chercheurs rhumatologues anglais, ont su convaincre l'industriel de développer cet anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde [22]... Vous connaissez la suite ! L'incroyable histoire des biomédicaments immunomodulateurs venait de naître [23-26].

■ L'aventure des biomédicaments : une étape majeure de l'histoire des médicaments

Ces 15 dernières années ont vu l'explosion des biomédicaments initialement dans les maladies cancéreuses, mais également dans les affections inflammatoires. En 2012, 12 % des traitements sont « biologiques », mais demain 30 à 40 % des nouveaux médicaments seront des biomédicaments [23-26]. Actuellement, près de 250 produits commercialisés, dont 30 anticorps monoclonaux, sont issus de la biotechnologie. Plus de 1 000 molécules sont en cours d'étude, ce qui montre l'ampleur de ce phénomène, secteur majeur de l'industrie pharmaceutique. Le marché de la « biopharma » représente à peu près 100 milliards de dollars, soit plus de 10 % du marché du médicament. Plusieurs *bio-blockbusters* rapportent plus d'un milliard de dollars par an [26]. Ils comprennent une trentaine

de biomédicaments dont 7 anticorps monoclonaux. À titre d'exemple, en France, en 2015, 3 anti-TNF commercialisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont parmi les 10 médicaments les plus coûteux.

Dans le monde, plus de 350 millions de patients ont déjà été traités par des biomédicaments, surtout par des protéines et des hormones recombinantes, mais aussi par des anticorps monoclonaux. L'enjeu est énorme car il existe une dizaine de milliers de maladies humaines dont seules 500 à 1 000 sont « bien prises en charge ». L'avenir est donc devant nous !

Biotechnologie et biomédicaments

■ Concept de biotechnologie

Il n'y a pas de biomédicament sans biotechnologie. Le terme « biotechnologie » a été proposé pour la première fois en 1917 par l'ingénieur hongrois Karl Ereky dans un ouvrage sur la production agricole à grande échelle. Il a décrit la biotechnologie comme un procédé permettant de transformer des matières premières en produits consommables à l'aide d'organismes vivants.

La définition de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) de la biotechnologie est « la mise en œuvre de matériel biologique pour une production de biens et de services ».

L'ONU propose une autre définition : « Toute application technologique utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou dérivés pour produire ou modifier des produits ou des procédés ».

En réalité, il existe différents types de biotechnologie qui sont caractérisés symboliquement par une « couleur ».

- La biotechnologie « rouge » est la biotechnologie médicale qui permet de créer des outils diagnostiques, préventifs ou thérapeutiques qui ont été produits par un organisme vivant ou une technologie recombinante. Cette technologie est une source majeure d'innovation. C'est celle qui concerne notre chapitre.

- La biotechnologie « verte » est l'ensemble des technologies utilisant les plantes et les cellules végétales pour produire ou transformer des produits alimentaires, des biomatériaux ou de l'énergie utiles à notre société.

- La biotechnologie « blanche » est le processus industriel permettant de trouver des substituts aux produits chimiques classiques des systèmes biologiques en utilisant des enzymes et des micro-organismes notamment dans le domaine des plastiques, des polymères, des carburants, des détergents et du textile.

- La biotechnologie « jaune » est environnementale, destinée à éliminer la pollution de l'eau, de la terre ou de l'air.

- La biotechnologie « bleue » est aquatique et a pour objectif de valoriser les ressources des océans et de l'eau douce – notamment grâce à l'aquaculture – telles que les matières premières comme les algues.
- La biotechnologie « noire » est le bioterrorisme, secret fantasmatique des Hommes.

■ Définition des biomédicaments

Un biomédicament est un produit « biologique » produit par des organismes vivants (bioproduction). La biotechnologie permet de produire des molécules complexes parfois de grande taille (3 à 200 KDa), comparé aux molécules produites par la chimie qui sont « toute petites » comme par exemple l'acide acétylsalicylique (0,18 KDa). Les bactéries et les levures produisent des protéines non glycosylées de 3 à 30 KDa (par exemple calcitonine recombinante de 3,5 KDa) alors que les cellules de mammifères peuvent produire des protéines glycosylées de grande taille de 30 à 200 KDa (par exemple anticorps recombinant de 150 KDa).

Définition du Code de santé publique

Selon l'article L5121-1 modifié du Code de la santé publique se référant au droit communautaire, un biomédicament est « tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ». Cette définition très large est simplement une définition réglementaire définissant un cadre légal.

Définition médicale

Les biomédicaments sont des molécules thérapeutiques d'origine biologique différente de produits biologiques obtenus par extraction, comme les médicaments dérivés du sang ou du plasma.

Les biomédicaments au sens strict sont ceux dont la production est obtenue à partir d'organismes vivants (génétiquement modifiés) ou de leurs composants cellulaires (par exemples insuline humaine, hormones de croissance, anticorps monoclonaux). Cette biotechnologie utilise donc le plus souvent le génie génétique pour créer des organismes génétiquement modifiés (OGM) producteurs de biomédicaments.

Les biomédicaments sont des traitements « ciblés » (*target*) mais tous les traitements « ciblés » ne sont pas des biomédicaments. Ainsi, des molécules

nouvelles et « intelligentes » comme les inhibiteurs de kinases ne sont pas à proprement parler des biomédicaments car elles sont produites par la chimie de synthèse. Ces molécules ont des actions biologiques ciblées mais ne sont pas de vrais biomédicaments.

Définition biopharmaceutique

Les médicaments produits par la biopharmacie sont définis selon 4 grandes sections :

- les protéines thérapeutiques issues de l'extraction de substances biologiques ;
- les protéines thérapeutiques recombinantes ;
- les vaccins cellulaires et recombinants ;
- la thérapie génique et, par extension, les stratégies de régulation épigénétique.

Seules les protéines thérapeutiques et les vaccins recombinants sont d'authentiques biomédicaments dans cette définition biopharmaceutique.

■ Classification des biomédicaments

Les biomédicaments, produits par définition par le « vivant », comprennent des molécules destinées à des traitements « substitutifs » ou des traitements « modificateurs » dont (Figure 1-1) :

- les vaccins, première méthode thérapeutique préventive d'origine biologique ;
- les protéines thérapeutiques :
 - les protéines extraites de tissus ou de cellules, comme les hormones, qui ont été, dans les années 1970, les premières formes de biomédicaments ;
 - les protéines recombinantes natives ou modifiées qui ont remplacé rapidement les protéines purifiées (insuline, EPO, etc.) ;
 - les anticorps monoclonaux et structures dérivées comme les fragments d'anticorps (Fab, simple chaîne de fragment variable [Sc-Fv]) et les immuno-adhésines ;
 - l'ADN et les oligonucléotides utilisés directement sous forme d'oligonucléotides immunomodulateurs ou vectorisés, par exemple sous la forme de plasmides dans des stratégies de thérapie génique ;
 - les petits ARN (ARN interférants et mi-ARN) capables d'induire une régulation épigénétique.

Les tissus et les cellules utilisés en médecine régénérative sont par nature des traitements biologiques mais pas réellement des biomédicaments. C'est un concept en pleine expansion avec le développement des cellules souches et des IPS (*induced pluripotent stem cells*).

À noter que les petites molécules, issues de la chimie de synthèse et permettant d'interférer avec un processus biologique, sont parfois par assimilation considérées comme des biomédicaments, mais en fait ne répondent pas strictement à la définition thérapeutique énoncée plus haut.

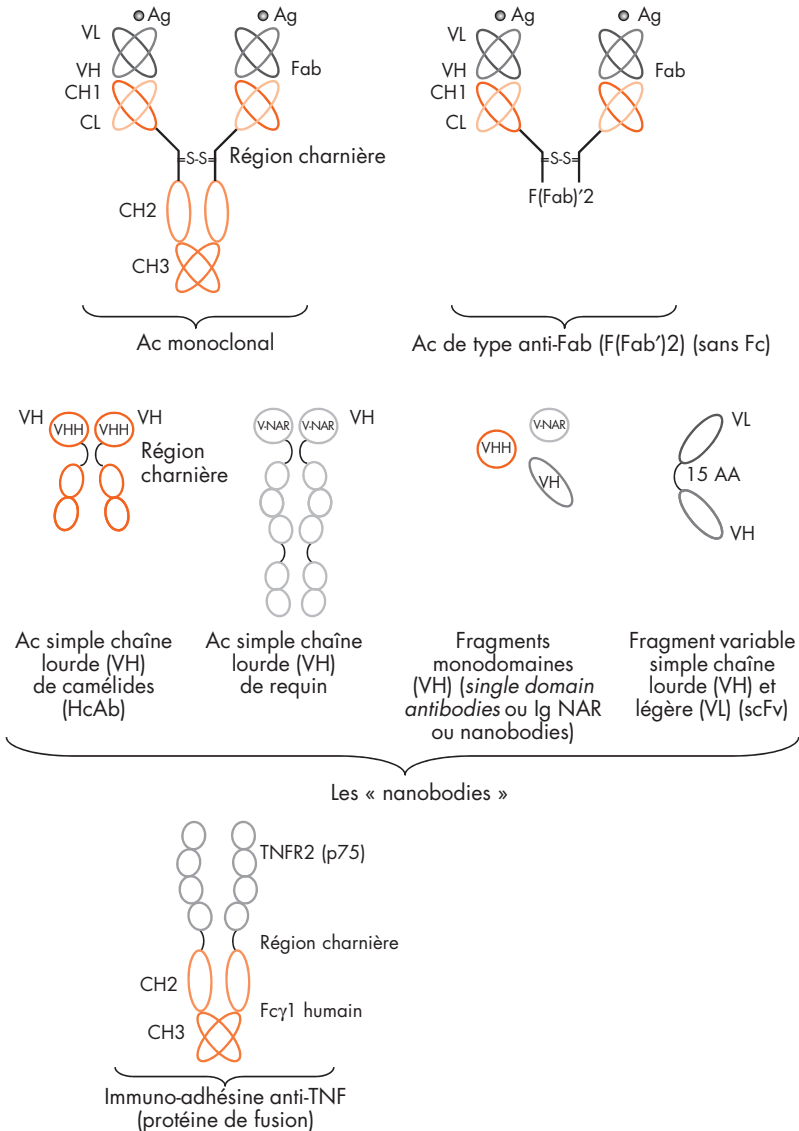


Figure 1-1 Les biomédicaments à activité anticorps.

Les biomédicaments et les thérapeutiques ciblées immunomodulatrices ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires et auto-immunes. En agissant sur les mécanismes « intrinsèques » de ces maladies, ces nouveaux traitements ciblent spécifiquement des molécules impliquées dans la réponse immunitaire. Ils sont, ces dernières années, un des thèmes privilégiés de la recherche médicale et ont fait l'objet de nombreuses études scientifiques.

Les progrès sont rapides. Ainsi, *Immunothérapies ciblées - Maladies inflammatoires et auto-immunes* a pour objectif de présenter et de faire le point sur les traitements disponibles et surtout les perspectives dans de nombreuses grandes disciplines médicales comme la rhumatologie, la neurologie, la médecine interne, la dermatologie, la gastro-entérologie, la pneumologie et la pédiatrie. En abordant le sujet par des chapitres de connaissances générales, puis par une approche molécule par molécule, et enfin pathologie par pathologie, les auteurs permettent d'avoir accès à toutes les informations nécessaires pour comprendre et utiliser le plus efficacement possible ces nouveaux traitements immunomodulateurs.

Rédigé par les principaux spécialistes du domaine, abondamment illustré et documenté, cet ouvrage innovant est un text-book, un thésaurus de connaissances synthétiques, mais aussi un document pratique qui constitue une véritable référence répondant aux besoins des étudiants, des médecins de nombreuses spécialités et même des médecins généralistes les plus curieux.



Le Pr **Jean Sibilia**
a coordonné cet ouvrage avec
les Pr **Alain Cantagrel,**
Bernard Combe,
Bruno Fautrel,
Éric Hachulla,
Denis Jullien et
Xavier Mariette
pour le Club Rhumatismes et
Inflammations



978-2-257-20668-8

Les Précis

La collection « Les Précis » propose une gamme de livres de synthèse, sur des thèmes de formation initiale et continue, destinés aux étudiants en médecine et aux praticiens en exercice.

editions.lavoisier.fr