



Éditorial

Grandeur et servitude de l'immunologie humaine

The agony and the ecstasy of human immunology

Jacques Banchereau

► Les progrès de la médecine ont permis à des millions d'individus de profiter d'une vie plus longue et de meilleure qualité. Ces progrès sont principalement dus au contrôle des maladies infectieuses, grâce aux vaccins et aux antibiotiques. Mais il reste beaucoup à faire sur de nombreux fronts. L'émergence de nouveaux agents infectieux fait planer un risque incessant. De plus, la plupart des maladies actuelles sont d'évolution chronique, et leur morbidité est souvent associée à un dysfonctionnement du système immunitaire, qui échoue à nous protéger contre ces agents infectieux, contre les cellules tumorales, ou qui se retourne contre nos propres antigènes. Cela est flagrant dans les manifestations des maladies liées à l'auto-immunité, l'allergie, l'inflammation chronique ou l'athérosclérose. C'est la lourde tâche de l'immunothérapie que de réduire ce dysfonctionnement immunitaire, en accroissant l'efficacité de la réponse immune, pour détruire ou bouter l'intrus hors de l'organisme, ou en pérennisant ou restaurant un état de tolérance dans les cas d'auto-immunité, d'inflammation, d'allergie ou de rejet de greffe. Cela se fera *via* des vaccins thérapeutiques, qui constituent l'immunothérapie active, ou l'administration d'anticorps monoclonaux, de cytokines, de cellules immunes pré activées dans l'immunothérapie passive. Il faut reconnaître à cette dernière de beaux succès médicaux (et commerciaux), comme les anticorps anti-TNF (*tumor necrosis factor*) ou anti-CD20, l'Interféron α , le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*)... Mais beaucoup reste à faire, et c'est le but de cet éditorial de discuter les obstacles (*agony*) mais aussi les sources d'enthousiasme (*ecstasy*) que suscite le champ de recherches de l'immunologie humaine.

Les défis ou *The Agony of Human Immunology*

Dans un remarquable article paru en 2004 dans *Science* [1], Ralph Steinman et Ira Mellman dressaient la liste des obstacles auxquels se heurte la recherche immunologique appliquée à l'homme, et qu'ils distinguaient en extrinsèques et intrinsèques. Une difficulté majeure propre à l'homme vient de ce qu'il est lui-même sujet d'expérience, ce qui impose

des exigences éthiques particulières. Mais d'autres paramètres inhérents aux humains sont autant d'obstacles : citons (1) la diversité génétique des individus, (2) la difficulté du recueil d'échantillons tissulaires, à l'exception du sang, (3) la lourdeur des protocoles, (4) la nécessaire gestion des protocoles, bases de données, et collections d'échantillons, (5) la prise en compte des inquiétudes des patients, (6) le temps requis pour chaque expérience. L'Institution motivée devra donc faciliter la tâche de l'investigateur qui souhaite se consacrer à la discipline immunologie humaine, en rassemblant autour de lui un réseau de collaborateurs, praticiens hospitaliers, biologistes, assistants de recherche clinique, sans oublier le personnel qualifié apte à gérer le dédale et la pléthore des problèmes logistiques et réglementaires.

L'aventure de l'immunothérapie dans le domaine du cancer débute dans les années 1950, avec la démonstration, chez la souris, de l'éradication des tumeurs par une approche vaccinale. Mais chez l'homme, le rêve d'un vaccin thérapeutique efficace anti-cancéreux ne s'est pas encore concrétisé. Certes, des réponses cliniques et immunologiques ont été observées, mais elles ne sont pas suffisantes pour justifier une généralisation de cette approche thérapeutique, et l'échec du passage rapide de la souris à l'homme en a découragé plus d'un.

Dans le domaine des vaccins préventifs contre l'infection VIH aussi les progrès sont minces, en témoigne l'échec récent de l'essai vaccinal STEP². Faut-il pour autant s'avouer vaincu et abandonner toute stratégie vaccinale pour combattre les maladies chroniques ? Faut-il au contraire faire sienne la phrase de Charles de Gaulle « perdre une bataille n'est pas perdre la guerre » ? Clairement je réponds NON, il ne faut pas céder au défaitisme, mais affronter les défis que nous posent cancer et infection VIH. Commençons tous ensemble par analyser ce qui a été fait, mais surtout ce qui n'a pas été tenté. En science, certaines modes peuvent occulter l'innovation. Nous savons tous que les crédits vont souvent aux projets peu risqués, souvent répétitifs, entretenant un certain immobilisme scientifique, et que les « experts » accueillent avec peu d'enthousiasme l'imagination scientifique ! C'est d'autant

¹ Cet éditorial a été traduit de l'anglais (L. Coulombel) et relu par Jacques Banchereau dans sa version française. Le titre est emprunté au livre d'Irving Stone : *The Agony and the Ecstasy : A Biographical Novel* of Michelangelo.

² L'étude STEP est un essai clinique de Phase IIb d'un vaccin contre l'infection VIH développé par Merck & Co. Ses résultats ont été négatifs.

plus dommageable pour une discipline comme l'immunologie, qui touche des domaines très vastes, souvent éloignés et évoluant indépendamment, et où des actions transversales pluridisciplinaires seraient sûrement fructueuses pour décrypter la complexité des maladies humaines. C'est la démarche que le *Baylor Institute for Immunology Research* a instituée en associant des spécialistes du cancer, de l'auto-immunité, des maladies infectieuses et de la transplantation, pour abolir barrières et cloisonnements.

Je soutiens que l'utilisation de modèles animaux explique aussi en partie la lenteur des progrès de la discipline : beaucoup de résultats prometteurs obtenus dans des modèles murins de maladies humaines n'ont pas été dupliqués (*lost in translation*) chez l'homme. Il y a au moins deux raisons à cet échec : les systèmes immunologiques de la souris et de l'homme ont divergé il y a plus de 50 millions d'années, et, depuis, évoluent indépendamment. Certes, les deux espèces obéissent aux mêmes lois générales de l'immunologie, mais chacune ensuite les applique avec des voies de régulation qui lui sont propres, et souvent divergentes [2]. Un exemple emblématique est celui des molécules CD1a, b, c, présentatrices chez l'homme des antigènes glycolipidiques, mais qui n'existent pas chez la souris. Une différence plus subtile distingue l'expression du récepteur TLR9 (*toll-like receptor*) – qui fixe l'ADN bactérien et des oligonucléotides (ODN) CpG – dans les deux espèces : chez la souris, ce récepteur est exprimé par les cellules dendritiques (DC) myéloïdes, mais pas chez l'homme. Des ODN CpG peuvent être utilisés avec succès comme adjuvants de la réponse immune chez la souris, mais les DC myéloïdes sont un partenaire essentiel de cette réponse, et les résultats ne pourront donc pas être transposés à l'homme. C'est aussi le cas du LPS (lipopolysaccharide) extrait de la membrane bactérienne, un ligand de TLR4, qui active fortement les lymphocytes B murins, mais pas les lymphocytes B humains. De telles divergences accompagnent l'évolution des espèces et nous pouvons difficilement les contrôler ; mais à notre tour, nous chercheurs, créons des biais, ne serait-ce que par l'utilisation d'animaux syngéniques, qui nous assurent des résultats homogènes et reproductibles, mais qui souvent ne sont pas extrapolables à une autre lignée de souris. Nous avons tous aussi péché par facilité en utilisant des lignées cellulaires pour établir des modèles tumoraux chez la souris. L'exploitation de ces modèles est facile et source de publications rapides et « *glamorous* », mais les mécanismes du processus tumoral à l'oeuvre dans ces modèles n'ont qu'un lien très ténu avec la pathologie tumorale humaine, qui, entre autres différences, met des années à se développer.

Il ne reste donc guère de choix à ceux qui veulent vraiment s'attaquer à la compréhension des maladies humaines et à leur traitement, il leur faut travailler sur l'homme directement. Cela n'enlève rien à l'intérêt des modèles animaux, si utiles pour démêler l'écheveau des voies de signalisation immunologiques, mais vouloir calquer la situation humaine sur celle de ces modèles expose à des déconvenues.

R. Steinman et I. Mellman [1] identifiaient aussi sur le chemin des immunologistes des obstacles qu'ils qualifiaient d'« extrinsèques » : l'intransigeance des journaux dits prestigieux (*elite basic*) vis-à-vis

des études faites chez l'homme, dont tout scientifique sait qu'elles ne peuvent pas atteindre le degré de sophistication technologique – et par là de compréhension mécanistique – que permettent les modèles génétiques animaux. L'injustice des classements des « *study sections* » de nos institutions, les demandes de financement concernant des recherches faites chez l'homme étant souvent expertisées par des chercheurs beaucoup plus fondamentaux ; autant de paramètres qui expliquent aussi le retard de promotions des carrières académiques des chercheurs travaillant chez l'homme. Faudra-t-il envisager la création d'instances d'évaluation dédiées aux recherches menées chez l'homme ? On peut aussi déplorer le peu d'incitation à travailler dans ce domaine de la recherche immunologique humaine existant à l'intérieur même des départements cliniques ou des hôpitaux, tout comme la rareté des jeunes chercheurs intéressés par les sciences « *cliniques* » et le déficit de « *mentors* » pour les encadrer. Cela revient à souhaiter une rapide restructuration de la recherche en immunologie. Il me semble que nos brillants collègues des Académies de Médecine et des Sciences, qui ont tant fait pour les progrès de l'immunologie, devraient plaider notre cause, auprès des agences de financements en les avertissant des obstacles encourus, et en tentant de les convaincre de les abolir. Sortir de notre tour d'Ivoire et informer le public de ces difficultés, de la complexité de la démarche scientifique, plus encore quand elle est face aux contraintes qu'impose la recherche clinique, est, me semble-t-il une autre de ces priorités.

**L'ivresse de l'immunologie :
vers une médecine personnalisée
*The ecstasy of human immunology :
towards personalized medicine***

Malgré tout, il y a beaucoup à apprendre à travailler chez l'homme, en bonne santé ou malade, et obstacles et frustrations n'enlèvent rien à la satisfaction personnelle que l'on ressent en choisissant de s'investir dans la résolution d'un problème médical. Il est gratifiant pour le chercheur, comme pour le médecin lorsque ses décisions améliorent l'état de son patient, de constater le bien fondé de sa démarche quand elle aboutit à une stratégie thérapeutique efficace. Le chercheur est aujourd'hui moins seul, et il faut saluer avec enthousiasme les initiatives à l'origine de la création de larges consortiums dédiés aux études humaines, fédérant de multiples laboratoires géographiquement éloignés, opportunité d'un

brassage pluridisciplinaire salutaire entre jeunes et moins jeunes. Enfin, certains mécènes, dont la Fondation Bill & Melinda Gates, qui dédient une grande partie de leurs moyens au financement des recherches chez l'homme, jouent un rôle moteur essentiel.

Quelques morceaux choisis de ma propre carrière, auprès de tant de merveilleux collaborateurs, illustreront ce que représente pour moi ce concept « *Ecstasy through Human Immunology* ». J'ai eu la chance de débiter dans les années 1980 en disséquant la fonction de nouvelles cytokines que mes collègues de DNAX (maintenant *Schering-Plough Biopharma*) venaient de cloner. C'était le temps béni (*ecstatic*) des débuts de la révolution biotechnologique... Et à l'époque, rien n'était connu des molécules contrôlant la prolifération, la différenciation des lymphocytes B humaines ou la commutation isotypique des gènes d'immunoglobulines. En moins de 10 ans, nous avons établi le rôle clé de l'interleukine IL-4/IL-13 dans la prolifération des lymphocytes B et celui de l'IL-10 dans la commutation isotypique des immunoglobulines, et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Ces données confirmaient l'importance d'une autre molécule, le CD40, dans ces mêmes étapes de différenciation. Tous les ingrédients d'un système efficace de production d'anticorps monoclonaux étaient donc réunis, lequel, à ma grande frustration, n'a pas été développé par la compagnie *Schering-Plough*. Au début des années 1990, nous embarquons dans l'aventure des cellules dendritiques, grâce à notre observation *princeps* sur le rôle clé de l'association GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) et TNF α qui permet le développement *in vitro*, à partir de progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ humains [3], de deux types de cellules dendritiques : les cellules de Langerhans (LC) - stimulant préférentiellement l'immunité cellulaire - et les cellules dendritiques ressemblant aux cellules dendritiques du derme - stimulant l'immunité humorale par leur action directe sur les B, ou indirecte sur les T CD4⁺ *helper* [4]. Peut-être cette dichotomie des DC explique-t-elle pourquoi les vaccins actuels, administrés par voie sous-cutanée et donc immédiatement au contact des DC du derme, induisent une réaction immunitaire de type humoral, alors qu'une réponse cellulaire, nécessaire pour le contrôle de maladies chroniques dont le cancer, la tuberculose ou l'hépatite C, requiert la mobilisation des DC de type LC. L'identification des sous-populations dendritiques myéloïdes nous a conduit à la description d'une autre sous-population, les DC plasmacytoïdes, localisées dans les amygdales, et qui seront, cinq années plus tard, re-découvertes chez la souris.

C'est dans ce contexte que le *Baylor Health Care System* m'offrit en 1996 la possibilité de poursuivre et d'étendre ces recherches dans le cadre d'un Institut dédié à l'immunologie humaine, dont je pris la direction. Nos programmes initiaux étaient centrés sur cancer et auto-immunité, car notre ambition était d'induire des réponses auto-immunes spécifiquement dirigées contre des antigènes tumoraux.

Une immunothérapie active de type « vaccinal », basée sur la sensibilisation de lymphocytes T naïfs *in vitro* par les puissantes cellules présentatrices d'antigènes que sont les cellules dendritiques, peut susciter une réponse effectrice spécifique de la tumeur, et une réponse T

mémoire. À ce jour nous avons vacciné ainsi plus de 90 malades atteints de mélanome métastatique dans le cadre de 6 essais cliniques de phase I/II, dont certains sont encore en cours [5].

Ce fut pour nous une immense satisfaction (*ecstasy*) de constater que cette approche améliorerait effectivement la réponse immunitaire, et, qui plus est, s'accompagnait d'une régression tumorale indiscutable chez des malades au stade IV de leur maladie et ayant résisté à toute autre intervention thérapeutique. C'était une des premières preuves de principe qu'une immunité antitumorale pouvait être induite. La déception (*agony*) vint du caractère transitoire de la régression tumorale, qui ne se maintint à long terme que chez une petite fraction des malades, peut être en raison de la présence de cellules T suppressives. Il faut aller plus loin et analyser rigoureusement les réponses spécifiques d'antigènes ; ce décryptage de la réponse immune à la « vaccination » est l'un des aspects qui conditionnent le succès de l'utilisation de l'immunothérapie. Nous avons dans ce but développé des tests qui mesurent l'importance, la qualité et la variété des réponses T spécifiques d'antigènes, révélant pourquoi un patient répond ou résiste à un traitement donné. Ces paramètres prédictifs représentent une des facettes importantes de ces stratégies d'immunothérapie.

Les futurs essais cliniques de vaccination devront avoir pour objectif : (1) d'induire des cellules T effectrices et mémoire de forte affinité pour les antigènes tumoraux, et (2) d'y associer des stratégies inhibant l'environnement supresseur établi par les cellules tumorales. Les progrès considérables dans la compréhension de la biologie des DC, mais aussi des réseaux lymphocytaires effecteurs/régulateurs sont les garants du succès du développement de futurs protocoles cliniques plus efficaces, et prenons le pari que les vaccins DC feront partie à l'avenir de la panoplie thérapeutique. Des vaccins préventifs pourront aussi être administrés chez les patients au décours d'une ablation tumorale, alors que le risque de rechutes est élevé : ils devront associer le ciblage *in vivo* de DC avec des protéines de fusion composées d'anticorps anti-DC (pour le ciblage), fusionnés à des antigènes tumoraux (issus des cellules souches tumorales aussi bien que de cellules de la masse tumorale) et à des molécules activatrices de DC [6].

Peut-être le second motif de satisfaction (*ecstasy*) que j'invoquerai est celui de la médecine prédictive personnalisée : un jour prochain, nous ferons deux fois par an une prise de sang pour évaluer notre profil transcriptionnel et donc notre état de santé. Notre propre expérience récente de ce que nous appelons dans un raccourci « *blood genomics* », prouve que ce n'est pas

une fiction [7]. Nous l'avons appliqué à deux pathologies rhumatismales de l'enfant et de l'adolescent, le lupus érythémateux disséminé (SLE) et l'arthrite juvénile idiopathique (SOJIA, *systemic onset juvenile idiopathic arthritis*), pour lesquelles nous sommes très démunis sur le plan thérapeutique. Or, il s'avère que le profil moléculaire que nous obtenons par « *blood genomics* » est tout à fait superposable à celui que nous avons décrit précédemment dans les leucocytes de ces patients [8]. L'anomalie essentielle est une production excessive d'IFN de type I, et, pour les patients SOJIA, une sécrétion excessive d'IL-1, qui représente l'un des mécanismes pathogéniques à l'œuvre dans cette maladie. La seconde bonne nouvelle (*ecstasy*) est thérapeutique, puisque l'administration d'un antagoniste de l'IL-1 a transformé la vie de ces patients SOJIA, autrefois lourdement handicapés [9]. Rappelons que c'est dans les années 1980 que Feldman et Maini ont démontré le rôle néfaste du TNF dans l'arthrite rhumatoïde, ouvrant la voie à l'un des succès thérapeutiques majeurs en rhumatologie que fut le développement des thérapeutiques anti-TNF α [10].

Ces exemples en précèdent d'autres, et l'analyse de notre propre banque de données tirée de l'analyse de « *blood genomics* » dans plus de 20 maladies nous rend optimistes sur la validité de cette approche. Peut-être pourra-t-on bientôt identifier un dysfonctionnement par « *blood genomics* » avant que la maladie ne devienne symptomatique, et donc en stopper la progression par un traitement approprié ? On peut en espérer une diminution des coûts liée à la diminution de la prise en charge de maladies déclarées.

Ce plaidoyer pour un accroissement de la recherche immunologique chez l'homme ne peut que bénéficier à terme aux patients, mais aussi au contribuable et aux firmes pharmaceutiques. Mais pour que nous puissions efficacement combattre la liste toujours trop longue des maladies associées à un dysfonctionnement du système immunitaire, il faut que nos responsables fassent pencher la balance en faveur de l'*ecstasy* et au détriment de l'*agony*. \diamond

The agony and the ecstasy of human immunology

TIRÉS À PART


J. Banchereau



J. Banchereau : Director,
Baylor Institute for Immunology Research,
Inserm Unit 899, Center for Human Vaccines,
Dallas, Texas.
3434 Live Oak, TX 75204 Dallas, États-Unis.
Professor, Department of Gene and Cell Medicine,
Department of Medicine
(Clinical Immunology Division),
Immunology Institute,
Experimental Therapeutics Institute,
Mount Sinai School of Medicine, New York, États-Unis.
jacquesb@baylorhealth.edu

RÉFÉRENCES

1. Steinman R, Mellman I. Immunotherapy : bewitched, bothered, and bewildered no more. *Science* 2004 ; 305 : 197-200.
2. Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men : differences between mouse and human immunology. *J Immunol* 2004 ; 172 : 2731-8.
3. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992 ; 360 : 258-61.
4. Klechevsky E, Morita R, Liu M, et al. Functional specializations of human epidermal langerhans cells and CD14⁺ dermal dendritic cells. *Immunity* 2008 ; 29 : 497-510.
5. Palucka A K, Ueno H, Fay J, Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells. *Immunol Rev* 2007 ; 220 : 129-50.
6. Bozzacco L, Trumpfheller C, Siegal FP, et al. DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8⁺ T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 1289-94.
7. Chaussabel D, Quinn C, Shen J, et al. A modular analysis framework for blood genomics studies : application to systemic lupus erythematosus. *Immunity* 2008 ; 29 : 150-64.
8. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 711-23.
9. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 1479-86.
10. Feldmann M, Maini T. Role of cytokines in rheumatoid arthritis : an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev* 2008 ; 223 : 7-19.



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct
les progrès des sciences biologiques
et médicales

Bulletin d'abonnement
page 884 dans ce numéro de *m/s*

