

Actualités sur l'immunothérapie anti-cytokine par les vaccins kinoïdes dans le traitement des maladies inflammatoires

Jean-David Bouaziz^{1,2}, Hélène Le Buanec¹, Daniel Zagury¹, Martine Bagot^{1,2}, Armand Bensussan¹



Le 5^e atelier Neovacs sur l'immunothérapie anti-cytokine s'est déroulé le vendredi 1^{er} mars 2013 dans le lieu historique du musée des moulages des maladies de peau de l'hôpital Saint-Louis à Paris, France, sous l'égide du Centre de recherche sur la peau de l'hôpital Saint-Louis (Unité Inserm 976, Dr Armand Bensussan, Pr Martine Bagot). La principale thématique de cet atelier animé par le Dr Luca Semerano (Hôpital Avicenne, Bobigny, France) a été consacrée aux maladies inflammatoires humaines qui touchent les spécialités rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde), gastro-entérologiques (maladie de Crohn), dermatologiques (psoriasis) et celles qui sont à la frontière de toutes ces spécialités (lupus érythémateux systémique). La polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis cutané sont des maladies inflammatoires à « signature » TNF- α (*tumor necrosis factor α*) importante, c'est-à-dire des maladies dans la physiopathologie desquelles la cytokine TNF- α joue un rôle fondamental. Dans le cas du lupus érythémateux systémique - une maladie auto-immune touchant plusieurs organes -, c'est la signature IFN- α (interféron) qui est prédominante. Les thérapies par anticorps monoclonaux (immunothérapie passive) qui bloquent l'action du TNF- α (Infliximab, Remicade[®], Adalimumab, Humira[®], Golimumab, Simponi[®], Certolizumab pégol, Cimzia[®]) sont très efficaces, mais les complications infectieuses restent fréquentes et l'apparition d'anticorps dirigés contre ces anticorps thérapeutiques (*anti-drug antibodies* ou ADA) peut en limiter l'efficacité [1-3]. En effet, environ un tiers des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de maladie de Crohn présentent



une résistance primaire aux anticorps monoclonaux anti-TNF- α et un autre tiers une résistance secondaire.

Immunothérapie *via* les vaccins kinoïdes

Les vaccins kinoïdes (immunothérapie active), dont la préparation industrielle pour usage humain a été exposée par Bernard Fanget (Société Neovacs), permettent d'induire une réponse immunitaire de type humoral avec production d'anticorps contre la cytokine ciblée. Ces anticorps agissent sur les cytokines ectopiques circulantes mais n'agissent pas dans le microenvironnement tissulaire où ont lieu les réactions immunitaires physiologiques. Les vaccins kinoïdes sont formés d'une cytokine inactivée (le kinoïde) couplée à une protéine porteuse (le KLH, *keyhole limpet hemocyanin*), cette dernière permettant l'activation des lymphocytes B producteurs des anticorps anti-cytokines, avec l'aide des lymphocytes T auxiliaires spécifiques des épitopes cytokiniques fixés sur le KLH. Les vaccins kinoïdes offrent des avantages certains par rapport à une immunothérapie passive : déclenchement d'une réponse anticorps anti-cytokine polyclonale, absence de développement d'anticorps anti-médicaments, réduction de la fréquence d'administration du médicament car la réponse anticorps est prolongée [4-6]. La société Neovacs a engagé depuis 1993 un programme de développement industriel des vaccins kinoïdes. Plusieurs études précliniques chez la souris ont prouvé la tolérabilité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins kinoïdes anti-TNF- α dans

¹ Inserm U976 et Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, laboratoire d'immunologie, dermatologie et oncologie, UMR-S 976, 75475, Paris, France.

² Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.

jean-david.bouaziz@sls.aphp.fr

un modèle murin de polyarthrite rhumatoïde (souris transgéniques exprimant le TNF- α humain) [7] et des vaccins kinoïdes anti-IFN- α dans un modèle murin de lupus érythémateux systémique (souris NZB/W) [8]. De plus, chez les souris modèles de polyarthrite rhumatoïde exprimant le TNF- α humain, les résultats précliniques de l'étude à long terme de l'évolution de la polyarthrite lors du traitement par un vaccin kinoïde TNF- α permettaient de suspecter sa bonne tolérance chez l'homme [9]. En effet, les taux d'anticorps anti-TNF- α diminuaient avec le temps indiquant la réversibilité du vaccin médicamenteux, les rechutes cliniques pouvaient être prévenues par l'injection de doses de rappel du vaccin kinoïde, l'administration de TNF- α non modifié (qui pourrait mimer une réaction inflammatoire chez l'homme) n'induisait pas de réponse immunitaire.

Vaccins kinoïdes : résultats de trois essais cliniques de phase IIa

Ces résultats précliniques ont conduit la société Neovacs à réaliser trois études de phase IIa chez l'homme (dose optimale du médicament, éventuels effets indésirables chez un nombre limité de patients) : deux évaluaient un kinoïde TNF- α dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, et le troisième un kinoïde IFN- α dans le lupus érythémateux systémique. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les résultats préliminaires d'une étude contrôlée en double aveugle comparant un kinoïde TNF- α versus un placebo chez 40 patients ayant déjà reçu un traitement par anticorps monoclonal anti-TNF- α ont montré la bonne tolérance du kinoïde TNF- α , son immunogénicité et des réponses clinique et biologique corrélées à la présence d'anticorps anti-TNF- α [10]. Dans cette étude, la fréquence d'induction d'« anticorps naturels » anti-TNF- α dans les groupes de patients qui recevaient des doses de 90, 180 ou 360 μ g du vaccin kinoïde était respectivement de 50, 75 et 91 %, ce qui indiquait une relation dose-effet de l'immunogénicité du kinoïde. Par ailleurs, la réponse clinique était de 48 % chez les patients qui présentaient des « anticorps naturels » anti-TNF- α contre 31 % chez les patients qui n'avaient pas de réponse anticorps. Dans la maladie de Crohn (formes modérées à sévères), les résultats préliminaires d'une étude contrôlée kinoïde TNF- α versus placebo en double aveugle chez 60 patients résistant à un traitement par anticorps monoclonal anti-TNF- α ont montré la bonne tolérance du kinoïde TNF- α , son immunogénicité et une tendance à une meilleure réponse clinique chez les patients développant des anticorps anti-TNF- α [11]. Dans cette étude, 65 % des patients qui n'avaient plus d'anticorps anti-TNF- α synthétiques et qui avaient reçu le kinoïde TNF- α développaient des « anticorps naturels » anti-TNF- α et la proportion de ces derniers ayant une réponse clinique était plus importante que chez les patients ne développant pas d'anticorps naturels. Dans le lupus érythémateux systémique, une étude randomisée kinoïde IFN- α versus placebo chez 28 femmes a montré la bonne tolérance du kinoïde IFN- α , son immunogénicité, sa capacité à diminuer l'expression des gènes corrélés à la voie de signalisation IFN- α (analyse *microarray*) et la corrélation entre l'apparition d'anticorps anti-IFN- α et l'augmentation du taux de complément C3, qui est un

marqueur de réponse au traitement [12]. Cette étude montrait également que les taux d'anticorps anti-TNF- α générés par le vaccin kinoïde IFN- α étaient plus importants chez les patients qui avaient au préalable une signature IFN- α . Ces trois études de phase II (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn et lupus) sont une justification forte incitant à tester l'efficacité des vaccins kinoïdes dans des études de phase III chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de maladie de Crohn et de lupus érythémateux systémique. \diamond

Update on the use of active anti-cytokine therapies with kinoid vaccines for the treatment of inflammatory diseases

LIENS D'INTÉRÊT

Le 5^e atelier Neovacs sur l'immunothérapie anti-cytokine a été sponsorisé par la société Neovacs, Paris, France.

Martine Bagot, Daniel Zagury et Armand Bensussan sont membres du Conseil Scientifique de Neovacs.

Jean-David Bouaziz et Hélène Le Buanec déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Semerano L, Boissier MC. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1108-12.
2. Rigal E, Gateault P, Lebranchu Y, Hoarau C. Les complications infectieuses liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux chez l'homme. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1135-40.
3. Maillère B, Delluc S, Ravot G. La prédiction de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 82-8.
4. Bensussan A, Bizzini B, Pouletty P, Gallo RC, Zagury D. Les kinoïdes : une nouvelle génération de vaccins thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 306-13.
5. Le Buanec H, Bensussan A, Bagot M, Gallo RC, Zagury D. Active and passive anticytokine immune therapies: current status and development. *Adv Immunol* 2012 ; 115 : 187-227.
6. Uyttenhove C, van Snick J. Auto-vaccins. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 425-9.
7. Semerano L, Biton J, Delavallée L, et al. Protection from articular damage by passive or active anti-tumor necrosis factor (TNF)- α immunotherapy in human TNF- α transgenic mice depends on anti-TNF- α antibody levels. *Clin Exp Immunol* 2013 ; 172 : 54-62.
8. Zagury D, Le Buanec H, Mathian A, et al. IFN α kinoid vaccine-induced neutralizing antibodies prevent clinical manifestations in a lupus flare murine model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5294-9.
9. Delavallée L, Semerano L, Assier E, et al. Active immunization to tumor necrosis factor-alpha is effective in treating chronic established inflammatory disease: a long-term study in a transgenic model of arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R195.
10. Durez P, Miranda P, Toncheva A, et al. Active immunization with TNF-kinoid in rheumatoid arthritis patients with secondary resistance to tumor necrosis factor-alpha antagonists is safe and immunogenic. *ACR* 2012. Washington DC. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : S209
11. Rogler G, Michetti P, Kruger F, van der Bijl A. *Active therapeutic immunization against TNF with a TNF-kinoid in Crohn's disease patients: a phase I-2 study*. Chicago : DDW, 2011 : T1234.
12. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α -kinoid. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 447-56.

TIRÉS À PART

J.D. Bouaziz