



## RÉFÉRENCES

1. Flanagan RS, Cosio G, Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009 ; 7 : 355-66.
2. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 219-26.
3. Barry AO, Mege JL, Ghigo E. Hijacked phagosomes and leukocyte activation: an intimate relationship. *J Leukoc Biol* 2011 ; 89 : 373-82.
4. Capo C, Lindberg FP, Meconi S, et al. Subversion of monocyte functions by *Coxiella burnetii*: impairment of the cross-talk between alphavbeta3 integrin and CR3. *J Immunol* 1999 ; 163 : 6078-85.
5. Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 3240-4.
6. Ghigo E, Capo C, Tung CH, et al. *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN-gamma mediates its restoration and bacterial killing. *J Immunol* 2002 ; 169 : 4488-95.
7. Fratti RA, Vergne I, Chua J, et al. Regulators of membrane trafficking and *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation block. *Electrophoresis* 2000 ; 21 : 3378-85.
8. Barry AO, Boucherit N, Mottola G, et al. Impaired stimulation of p38alpha-MAPK/Vps41-HOPS by LPS from pathogenic *Coxiella burnetii* prevents trafficking to microbicidal phagolysosomes. *Cell Host Microbe* 2012 ; 12 : 751-63.
9. Narasaki CT, Toman R. Lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii*. *Adv Exp Med Biol* 2012 ; 984 : 65-90.
10. Boucherit N, Barry AO, Mottola G, et al. Effects of *Coxiella burnetii* on MAPKs phosphorylation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011 ; 64 : 101-3.

## NOUVELLE

### Des effets vaccinaux pour les anticorps monoclonaux antiviraux Une nouvelle perspective thérapeutique ?

Mireia Pelegrin<sup>1,2,3</sup>, Laurent Gros<sup>1,2,3,4</sup>, Marc Piechaczyk<sup>1,2,3</sup>

#### L'arrivée annoncée des anticorps monoclonaux antiviraux

Les anticorps monoclonaux (AcM) forment la principale classe d'agents biothérapeutiques<sup>1</sup> (→).

Une trentaine a été commercialisée et

plus de 300 sont en cours de test clinique [1, 2]. Leurs principales applications actuelles sont le cancer et les maladies inflammatoires mais ils suscitent un intérêt croissant pour traiter les infections virales graves. À ce jour, le seul AcM antiviral commercialisé sert au traitement prophylactique des infections par le virus respiratoire syncytial chez les enfants à risque. Cependant, divers AcM humains neutralisant des virus responsables d'infections aiguës (virus Ebola, Nipah, du Nil Ouest, de la grippe, etc.) ou chroniques (VIH [virus de l'immunodéficience humaine], VHC [virus de l'hépatite C]) ont été développés ces dernières années, et ont montré une efficacité dans

différents modèles animaux précliniques [3, 4]. Certains d'entre eux (anti-VIH et anti-VHC) ont même été engagés dans des essais cliniques, et de nouveaux AcM encore plus performants sont recherchés par les laboratoires et les industriels de par le monde (voir par exemple [5]).

#### Mécanismes d'action directs des anticorps monoclonaux antiviraux

Bien que quelques AcM aient été développés pour inhiber la reconnaissance des récepteurs ou corécepteurs viraux à la surface des cellules cibles, la majorité de ceux qui ont été développés à ce jour ont été sélectionnés essentiellement pour leur capacité à neutraliser les virions en reconnaissant des antigènes de surface de ces derniers. Les effets directs de ces AcM ne s'arrêtent cependant pas là. En effet, tous les AcM antiviraux utilisés aujourd'hui sont des immunoglobulines G (IgG) dont deux des fonctions effectrices portées par la partie Fc sont la capacité à fixer le complément d'une part, et à lier les récepteurs aux immunoglobulines (FcγR) exprimés par différentes cellules du système immu-

<sup>1</sup>Institut de génétique moléculaire de Montpellier UMR 5535 CNRS, 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5, France ;

<sup>2</sup>Université Montpellier 2, place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France ;

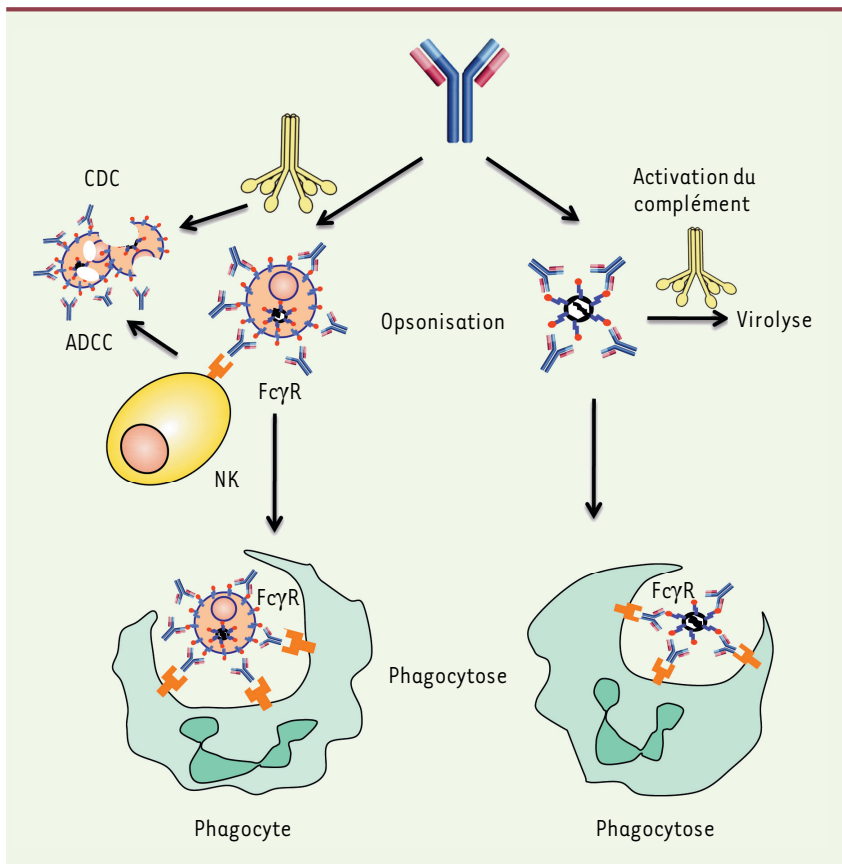
<sup>3</sup>Université Montpellier 1, 5, boulevard Henry IV, 34967 Montpellier Cedex 2, France.

<sup>4</sup>Adresse actuelle : Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier Cedex 5, France.

[mireia.pelegrin@igmm.cnrs.fr](mailto:mireia.pelegrin@igmm.cnrs.fr)

nitaire d'autre part. Après reconnaissance de leurs antigènes cibles, ces AcM peuvent donc favoriser la destruction des virus par le complément et/ou par phagocytose par des cellules de l'immunité innée comme les macrophages. Par ailleurs, dans le cas où l'antigène viral est exprimé à la surface des cellules infectées, ils peuvent aussi permettre la cytolysse de celles-ci par le complément (CDC, *complement dependent cytotoxicity*, cytotoxicité dépendante du complément) ou par différentes cellules tueuses de l'immunité innée comme les cellules NK (*natural killer*) (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) (Figure 1). Cette situation est, par exemple, rencontrée dans le cas des anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe Env de rétrovirus (voir nos travaux plus bas) ou de lentivirus (comme le VIH) dont la fonction première est de se lier au récepteur viral sur les cellules cibles de l'infection.

<sup>1</sup> Voir le numéro thématique de *médecine/sciences* consacré aux anticorps monoclonaux thérapeutiques paru en décembre 2009.



**Figure 1. Mécanismes antiviraux impliquant les fonctions effectrices des IgG.** Après opsonisation des virions, les AcM peuvent fixer le complément et/ou les FcγR exprimés par différentes cellules du système immunitaire. Ceci permet la lyse par le complément des virions ou leur capture par certains phagocytes comme les macrophages. Dans le cas où les cellules infectées exposent l'antigène viral à leur surface, elles peuvent mourir par CDC (*complement dependent cytotoxicity*), suite à la fixation du complément, ou par ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), suite à leur reconnaissance par des cellules tueuses de l'immunité innée comme les NK (*natural killer*).

### Mécanismes d'action indirects des anticorps monoclonaux antiviraux

#### Stimulation de l'immunité adaptative par les AcM : un effet méconnu

L'opsonisation des virus par les AcM, ainsi que celle des cellules infectées quand l'antigène viral est aussi exposé à la surface de ces dernières, aboutit à la formation de complexes immuns qui peuvent potentiellement être reconnus par les FcγR exprimés par des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, comme les cellules dendritiques (DC) qui sont à la base de l'immunité adaptative. De façon surprenante, le fait que cette reconnaissance puisse

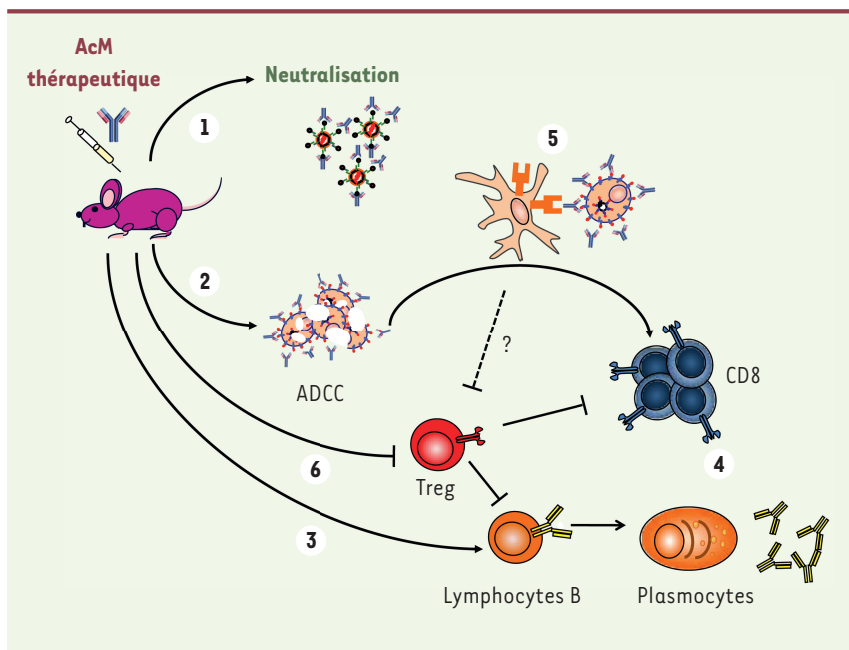
intervenir et exercer une influence sur la réponse immune antivirale endogène des organismes infectés a été peu considéré par les communautés médicale et scientifique jusqu'à présent. Une première raison expliquant cette situation est la rareté des modèles animaux immunocompétents pertinents pour conduire les études appropriées. Illustrant ce point, les différentes immunothérapies passives conduites pour tester des AcM anti-VIH et anti-VHC ont été réalisées soit dans des souris immunodéficientes, soit dans des systèmes hétérologues comme le macaque où les outils d'investigation du système immunitaire sont limités. Une seconde raison est qu'en

l'état actuel du domaine, ces études ne peuvent pas encore être conduites chez l'homme pour des raisons éthiques, techniques et de coûts. Pour pallier cette carence, nous avons eu recours à un modèle de souris et nous avons cherché à déterminer si de courtes immunothérapies passives par des AcM antiviraux neutralisants pouvaient, non seulement limiter la propagation virale, mais aussi renforcer l'immunité antivirale endogène, voire exercer une protection à long terme de type vaccinal. En cas de réponse positive à cette question, les bénéfices seraient évidemment directs pour les individus infectés, mais aussi indirects pour la société en réduisant fortement le coût des traitements par les AcM, qui est encore très élevé.

#### Démonstration d'un effet vaccinal protecteur de l'administration d'AcM dans un modèle murin d'infection virale

Le virus que nous avons utilisé est un rétrovirus simple de la famille des MLV (virus de la leucémie murine) nommé FrCasE. Il induit la mort des souris en provoquant soit une neurodégénérescence, soit une leucémie, selon les conditions d'infection. L'intérêt de ce modèle est double. Il est l'un des rares modèles immunocompétents d'infection virale pour lequel existent des AcM neutralisants de la même espèce que l'hôte infecté, ce qui permet d'appréhender les effets des fonctions effectrices des AcM (*Figure 1*) souvent inopérantes en système hétérologue. Par ailleurs, de nombreux outils immunologiques sont disponibles chez la souris et permettent des études mécanistiques poussées ainsi qu'un véritable recul statistique, alors qu'ils sont indisponibles chez l'homme ou le singe.

Nous avons ainsi pu montrer qu'un traitement court (quelques jours) par une IgG2a (l'équivalent de l'IgG1 chez l'homme) monoclonale neutralisante reconnaissant la glycoprotéine virale d'enveloppe Env permet aux souris de survivre aussi longtemps que des souris non infectées sans aucun signe pathologique



**Figure 2. Effet vaccinal antiviral des AcM.** L'administration d'une IgG monoclonale thérapeutique dirigée contre la glycoprotéine d'enveloppe Env à des souris infectées par le rétrovirus FrCasE permet de diminuer la charge virale par une neutralisation directe des virions (1) et lyse par ADCC des cellules infectées qui expriment Env à leur surface (2). Les animaux immunotraités développent ensuite une forte réponse humorale neutralisante (3), ainsi qu'une forte réponse cellulaire T CD8 cytotoxique (4). En contraste, ces réponses sont faibles chez les animaux simplement infectés. Les deux bras de l'immunité adaptative participent au contrôle de la propagation virale et à la protection des animaux immunotraités une fois que l'AcM administré a disparu. Les complexes immuns formés par l'AcM et les cellules infectées pendant l'immunothérapie activent fortement les cellules dendritiques et, par la suite, la réponse CD8 cytotoxique (5). Une contribution à l'effet vaccinal des complexes immuns formés avec les virus n'est cependant pas exclue. Parallèlement, le traitement par l'AcM thérapeutique empêche le développement de la réponse T CD4 régulatrice induite (Treg induits) (6) qui est très forte chez les animaux simplement infectés où elle empêche l'émergence de réponses humorale et cellulaire protectrices. Les mécanismes sous-jacents à l'inhibition de cette réponse Treg par l'AcM thérapeutique restent à identifier.

lorsque l'immunothérapie est administrée rapidement (moins de deux jours) après infection par FrCasE. De façon importante, cette survie dépend strictement de l'induction d'une forte réponse immune antivirale qui contraste avec la faible immunité non protectrice des souris infectées non traitées [6-9]. En effet, l'altération de cette réponse entraîne la mort des souris par leucémie [7]. Cette immunité possède une composante humorale neutralisante et une composante lymphocytaire T cytotoxique (CTL) dirigée contre les cellules infectées (Figure 2). Elle est véritablement vaccinale puisqu'elle permet aux sou-

ris de résister à une nouvelle administration du virus 14 mois après la primo-infection [6-9]. Par ailleurs, son induction dépend de l'isotype de l'AcM thérapeutique : une IgM neutralisante ne permet pas son émergence. Elle n'est pas non plus la simple conséquence d'une diminution de la virémie pendant l'immunothérapie ayant simplement « donné du temps » au système immunitaire pour réagir. Elle est le fruit d'une véritable action immunomodulatrice de l'AcM administré [8, 9]. En effet, les complexes immuns que l'AcM forme avec les cellules infectées en liant la glycoprotéine d'enveloppe Env de surface

permettent l'activation très efficace des cellules dendritiques via l'interaction avec les FcγR qu'elles expriment. Une conséquence directe de cette activation est une forte stimulation des lymphocytes effecteurs de la réponse immunitaire antivirale [8]. Enfin, l'induction de l'effet vaccinal dépend de la lyse par ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) des cellules infectées (Figure 2) qui, très probablement, exerce un effet adjuvant sur les cellules immunitaires via l'inflammation générée par les débris cellulaires dans les zones d'infection.

Parallèlement à l'activation de la réponse effectrice antivirale, nous venons aussi de montrer que l'immunothérapie par AcM inhibe l'activation d'une réponse Treg (lymphocytes T régulateurs) normalement induite par FrCasE. L'observation est d'importance. En effet, les Treg régulent négativement la réponse immune et sont induits par tous les virus responsables d'infections chroniques. Ceci tempère la réponse immune antivirale et explique la persistance du pathogène dans l'organisme infecté. Dans le cas de FrCasE, l'expansion des Treg est très rapide (quelques jours), et ces derniers font disparaître les réponses humorale et cellulaire antivirales via la production de la cytokine immunosuppressive IL-10 (interleukine-10). En revanche, aucune expansion de Treg n'est observée dans les souris infectées et immunotraitées (Figure 2). De plus, nous montrons que l'effet vaccinal dépend strictement de l'inhibition des Treg induite par l'action immunomodulatrice de l'AcM administré, via l'interaction de ce dernier avec les FcγR exprimés par des cellules qui restent encore à identifier [10]. Ces observations sont importantes car elles suggèrent que la manipulation de la réponse Treg pourrait être nécessaire pour obtenir un effet vaccinal dans le cadre d'immunothérapies passives par des AcM chez des patients atteints d'infections virales graves.

