

# Recherche en biotechnologies Un biomarqueur de l'état immunitaire

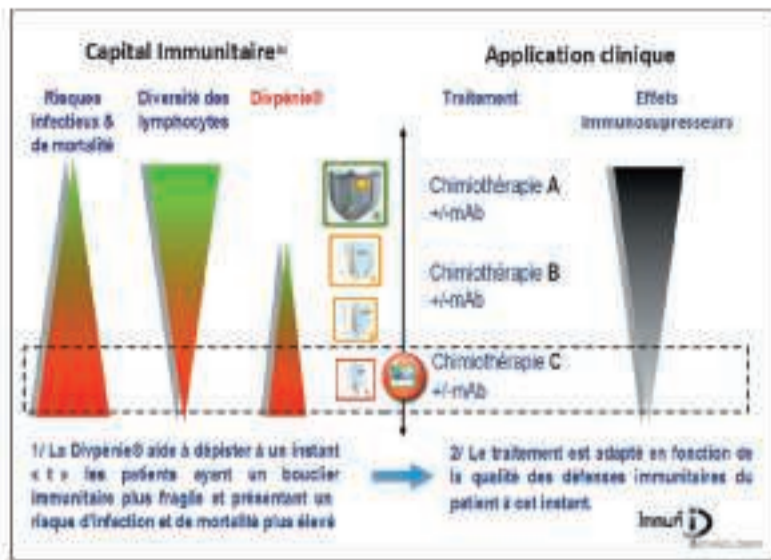
**Son nom : la divpénie. Son rôle : estimer les capacités de défense d'une personne, son bouclier immunitaire. Ses promesses commencent à séduire les médecins, plaisent déjà aux sociétés pharmaceutiques. De plus, il contribue à comprendre les liens immunité-pathologie. Bref, son histoire n'est probablement qu'à ses débuts.**

NUL BESOIN d'un diplôme en médecine pour savoir que, côté immunité, nous ne sommes pas tous égaux. Certains résistent bien aux infections et maladies, d'autres luttent, d'autres encore succombent vite. Cette incertitude, les hommes et les médecins ont dû apprendre à l'accepter. La médecine moderne ajoute une deuxième inconnue au tableau : celle de la manière dont tel ou tel patient réagira lorsque l'espoir vient d'une thérapie agressive, chimio, immunosuppression... Cette fois, le thérapeute peut se sentir responsable, voire être désigné comme tel, alors qu'il est mal outillé pour prédire.

Depuis 2010, quatre études de recherche clinique examinent sur plus de 600 patients le potentiel d'un nouveau biomarqueur de l'état immunitaire, la divpénie. « Les résultats sont originaux. Ils ouvrent aussi sur une nouvelle compréhension de l'immunodépression chez le patient cancéreux », commente Jean-Yves Blay, coordonnateur du département d'oncologie médicale du centre Léon-Bérard (CLB) à Lyon, un des lieux des tests.

Aujourd'hui, le tableau de l'état immunitaire démarre par la numération lymphocytaire, la lymphopénie totale, mais aussi les CD4, CD8 et CD56, un facteur pronostique et prédictif établi depuis une quinzaine d'années pour plusieurs néoplasies. Mais rien n'est parfaitement fiable en clinique. En 2004, jeunes docteurs, Nicolas Pasqual et Sébastien Weisbuch lancent une autre idée : un bon bouclier immunitaire, c'est un large éventail de défenses, en quantités suffisantes. Pour la faire aboutir, ils créeront la start-up ImmunID Technologies à l'origine de ce nouveau biomarqueur (voir encadré).

En pratique, la mesure du potentiel de la production des récepteurs TCR et BCR des lymphocytes est réalisée par PCR semi-quantitative des réarrangements des gènes V-D-J codant pour les parties des récepteurs déterminant la reconnaissance des antigènes. Cette diversité est ensuite comparée au nombre maximal



de combinaisons génétiques possibles. Aujourd'hui, 1 ml de sang suffit (en 2004, il en fallait plus de 100).

Que dit ce biomarqueur ? Dans les conditions développées en 2010, la diversité combinatoire attendue pour des sujets sains et immunocompétents est, pour la chaîne bêta des récepteurs T (TCR bêta), entre 5 et 85 % de la diversité maximale et, pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), entre 60 % et 90 %. Au-dessous, c'est la divpénie. Cette mesure est associée avec un score clinique, la Numération diversité lymphocytaire (NDL), permettant de stratifier les patients sur la base de la numération et de la diversité. On distingue des divpénies mixtes T et B, mais aussi des divpénies majoritairement T (sida, traitement immunosuppresseur anti-CD3) ou B (traitement anti-CD20 ou CD19).

**Des résultats prometteurs.** En 2006, les inventeurs rencontreront deux interlocuteurs décisifs : le Pr Jean-Yves Blay et le Dr Christophe Caux, du CLB. D'emblée le courant passe bien. L'oncologue et l'immunologiste cherchent justement un facteur prédictif pour cibler les patientes en chimiothérapie contre le cancer du sein capables de tirer profit d'un traitement « lourd », la corrélation mauvais pronostic-lymphopénie étant imparfaite.

Les premiers tests d'usage s'étant bien passés, un essai en deux cohortes sur environ 100 femmes a déjà été réalisé. Les résultats, prometteurs, seront présentés au congrès de l'AACR (American Association for Cancer Research), qui se tient du 2 au 6 avril. Chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, la divpénie est associée à un risque de mortalité plus élevé. Aussi, en cas de divpénie, les médecins pourront adapter le

traitement afin qu'il soit moins immunosuppresseur ou proposer et évaluer des mesures correctives.

« La technique est facile et les résultats s'interprètent vite, c'est important en routine », dit Jean-Yves Blay. Mais c'est probablement la capacité de la divpénie d'aider à comprendre le cancer qui a fini de le séduire. Normal, pour un président de l'EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer). « Il faut constituer en permanence des ponts entre la recherche fondamentale et clinique. Avec la divpénie, on voit la relation cancer/patient sous une lumière différente, ça aide à comprendre le rôle de l'immunité dans l'évolution clinique. Si l'immunité tombe, est-ce dû à une chute de production ou à une destruction augmentée ? Ya-t-il un lien avec les rémissions, les survies à long terme ? Enfin, on peut tenter de relancer le système », explique-t-il. « Ici au CLB, la divpénie pourrait être bientôt un des examens systématiques en début de prise en charge. »

**Déjà des usages.** Tandis que les essais menés par Jean-Yves Blay se poursuivent par une étude prospective sur les cancers du sein et du poumon, fin 2010 a démarré avec les Hospices civils de Lyon l'étude clinique prospective RIPAL\*. Dirigée par le Pr Gilles Salles, le responsable du service d'hématologie, elle est axée sur les cas de lymphomes et de leucémies lymphoïdes chroniques et doit montrer si la divpénie peut être un marqueur biologique pour identifier le risque infectieux et aider à adapter les traitements. Dans le cadre d'essais cliniques ayant pour objectif de restaurer la fonction immune, ce biomarqueur permettra de démontrer l'importance de la réponse immune dans le contrôle de la progression tumorale. L'industrie pharmaceutique s'y intéresse aussi. But : cibler les patients à inclure dans des essais cliniques, une stratification pour baisser des coûts et augmenter les chances de succès de l'étude. Dernier atout pour la divpénie, c'est un outil potentiel de la médecine personnalisée, très prospère. Alors, s'il est encore tôt pour savoir ce que deviendra ce biomarqueur, il se peut que le suspense ne soit pas long...

> ALEKSANDRA BOGDANOVIC-GUILLON

www.divpenie.com.  
\* Répertoire immunologique chez les patients atteints de lymphomes et de leucémies lymphoïdes chroniques.

## Vos malades ont lu



### FAMILI Avril Larmes à l'étroit

LE MENSUEL « Famili » veut rassurer les mères sur ce qu'il appelle un petit « défaut de fabrication ». Il explique : « Il arrive que, chez le nourrisson, le canal lacrymal qui draine les larmes en continu du coin interne de chaque œil jusqu'à la narine correspondante soit très étroit. Les larmes ne pouvant s'évacuer à l'arrière du nez, elles coulent donc par l'avant de l'œil. » Un larmolement et une accumulation de sécrétions peuvent s'observer quelques jours après la naissance. « C'est banal mais pas très fréquent », souligne la revue. Toutefois, ce canal lacrymal étroit peut être à l'origine de conjonctivites – une ou deux dans le premier mois de la vie. Que faire ? « Soigner avec des lavages au sérum physiologique et/ou des antibiotiques », répond « Famili ». Tout doit rentrer dans l'ordre au fil des semaines, le canal grossissant en même temps que bébé. Attention, toutefois, si les conjonctivites se répètent et durent, « il faut intervenir » et confier bébé à un ophtalmologiste qui passera une sonde très fine par le coin interne de l'œil jusque dans le canal lacrymal pour l'élargir.

### VOTRE BEAUTÉ Avril Dans le blanc des yeux

ATTENTION fashion victim. « Les stars hollywoodiennes adorent », affirme « Votre Beauté ». « Le blanc de l'œil vieillit aussi », explique le magazine. Petits vaisseaux dilatés, taches brunes, taches jaunes apparaissent sur le blanc de l'œil entre 20 et 40 ans. « Le problème est plus fréquent chez les personnes asiatiques et noires car leur peau produit naturellement des pigments », poursuit-il. C'est à Beverly Hills, il y a deux ans, que Brian Boxer Wachler, un ophtalmologiste, a mis au point une intervention permettant de rajeunir le regard et de rendre une fraîcheur immaculée à la cornée. L'opération dure moins d'une demi-heure pour un résultat permanent et sans passer par le bloc. Sous anesthésie locale, le praticien retire la membrane superficielle recouvrant l'œil et sur laquelle les taches se sont imprimées au fil du temps. La prudence s'impose, prévient cependant le mensuel, « il faut protéger ses yeux devenus très sensibles en portant des lunettes de soleil ultracouvantes avant toute sortie » ; de même, il faut instiller différents collyres (anti-inflammatoires, antidouleur, reconstituants), et ce pendant plusieurs semaines, « jusqu'à reconstitution d'une nouvelle membrane ». Quelques contre-indications existent, mais, assure le Dr Wachler, « sur la centaine de

cas opérés, jamais une infection, jamais un échec ». Un détail cependant, l'I-Brite, c'est le nom de la technique, coûte 2 950 euros pour chaque œil.

### AVANTAGES Avril Zoom sur le mal de rein

L'ABUS de langage est assumé. Le mal de rein ou tour de rein n'a rien à voir avec l'organe de la filtration. Le mensuel « Avantages » donne à ses lectrices des « clés pour un autodiagnostic » des douleurs qui irradient dans le dos. Pour chacune, le kit d'urgence proposé est censé éviter l'abus d'anti-inflammatoires. Une contracture musculaire après un faux mouvement, le bain chaud ou la bouilloire devraient faire l'affaire et, si cela ne suffit pas, y ajouter des gouttes homéopathiques ou d'huiles essentielles. La bouillotte convient aussi en cas de syndrome prémenstruel. « Des litres d'eau avec de la cranberry » à boire tiède permettent de soulager les douleurs provoquées par une infection urinaire, mais, cette fois, il faut aussi opter pour le duo paracétamol-antispasmodique et consulter son généraliste, « pour avoir une prescription d'antibiotiques (si nécessaire) ». La brûlure qui irradie un côté et s'accompagne d'une éruption de petites vésicules à toute l'allure d'un zona. En plus de l'huile essentielle de niaouli, aux propriétés antalgiques et antivirales, le médecin généraliste « prescrit un traitement antiviral pour soigner et éviter d'éventuelles douleurs chroniques ».

### MARIE FRANCE Avril La mémoire n'a pas d'âge

EST-IL vrai que « nos facultés déclinent avec l'âge » ? C'est l'une des huit questions sur la mémoire auxquelles répond le mensuel « Marie France ». Et bien, la réponse est non. « Beaucoup d'entre nous sont persuadés que plus on vieillit moins on retient », explique le magazine, il s'agit pourtant, selon Alain Lieury, professeur de psychologie cognitive, « d'une vieille croyance populaire héritée d'une théorie établie au XIX<sup>e</sup> siècle ». C'est à Charcot qu'on doit cette observation érigée en généralité. Aujourd'hui, « il est prouvé que l'âge ne change rien quand on vieillit en bonne santé », affirme le spécialiste. Cessons, dit-il, de visualiser la mémoire comme un gruyère, voyons-la plutôt comme une salle d'archives avec ses rayonnages qui se chargent avec le temps. Problème, avec les années, il faut parfois plus de temps « pour isoler le bon document ».

> Dr LYDIA ARCHIMÈDE

### ImmunID Technologies

La start-up spécialiste de l'immunomonitoring est née en 2005 à Grenoble. L'idée : estimer les défenses immunitaires d'une personne en partant de son ADN. Le hic, c'était difficile à réaliser. Tout était à faire : développer des tests, des logiciels, prouver l'utilité. La PME s'y met avec conviction. Plusieurs pas décisifs interviennent en 2010 : une collaboration technique avec Roche Diagnostics pour améliorer leur station PCR iNFS, les études cliniques... Surtout, l'équipe s'approche de son rêve, la formulation du biomarqueur divpénie (Divpenia ang.). D'ici à 2013 elle prévoit de confirmer le concept. Et à terme ? « Nous espérons apporter notre petite pierre à la médecine, aider à améliorer la qualité et la durée de vie des patients », confie Nicolas Pasqual, un des fondateurs.

Dans le cas d'un patient ayant une mauvaise divpénie, le risque d'infection est élevé. Il est préférable de choisir un traitement aux effets immunosuppresseurs plus bas.

www.immunid.com.