



© AP-HP, Julian Renard

**Alain Fischer, médecin et professeur en immunologie pédiatrique,  
est nommé titulaire de la chaire Médecine expérimentale**

- Leçon inaugurale, le jeudi 15 mai 2014 à 18h00 -

**Immunologie : vers de nouvelles voies thérapeutiques**

Les travaux d'Alain Fischer se situent au croisement de la génétique, de l'immunologie et de la pédiatrie. Ils ont permis une meilleure compréhension du développement et des fonctions du système immunitaire ainsi que la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Alain Fischer est l'un des pères de la thérapie génique dans le cas de nourrissons atteints de Déficit Immunitaire Combiné Sévère <sup>(1)</sup>. Son activité scientifique est indissociable de sa pratique de médecin.

Directeur de l'Institut des maladies génétiques *Imagine* et chef de service de l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie pédiatriques de l'Hôpital Necker-Enfants malades jusqu'en 2012, ses recherches se sont concentrées autour d'enfants atteints de déficits immunitaires héréditaires. «*En tant qu'étudiant en médecine, j'avais été marqué par la naissance d'une médecine hospitalière où ces enfants étaient pris en charge avec beaucoup d'humanité mais sans que l'on comprenne quelles étaient leurs pathologies. Une nouvelle voie s'ouvrait potentiellement féconde tant d'un point de vue cognitif que médical*».

**L'étude des déficits immunitaires héréditaires  
constitue un observatoire exceptionnel de la biologie humaine et de ses anomalies.**

L'étude des bases génétiques et moléculaires de ces maladies rares ont permis au Pr Alain Fischer et ses équipes d'identifier des éléments clés du fonctionnement des cellules du système immunitaire et de mieux comprendre les mécanismes par lesquels nous luttons contre les microbes et évitons les maladies auto-immunes. Forts de ces connaissances fondamentales, bâties à partir de la clinique et de la génétique humaine, ils ont notamment développé des thérapeutiques novatrices dans 3 domaines : l'utilisation d'anticorps monoclonaux (par exemple pour prémunir d'un rejet de greffe de moelle osseuse), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et la thérapie génique. Certaines de ces thérapeutiques ont pu ensuite s'appliquer aux traitements d'autres maladies.

Chaire historique au Collège de France, la chaire Médecine expérimentale fut occupée par de grands médecins dont les travaux ont permis de mieux comprendre les principes de base de la physiologie et de la physiopathologie des maladies et souvent d'offrir des solutions prophylactiques et thérapeutiques. Alors que le rôle de notre système immunitaire est apparu ces dernières années comme absolument fondamental dans l'homéostasie des tissus et des organes, l'Assemblée des professeurs se félicite de la nomination du Pr Alain Fischer, dont les travaux contribuent aux formidables avancées en immunologie, une discipline traversant aujourd'hui la plupart des domaines de la médecine : cancer, maladies inflammatoires chroniques, maladies dégénératives, métabolisme ...

Le Pr Alain Fischer poursuivra au Collège de France son vaste et fondamental projet de recherche : analyser le système immunitaire en particulier dans sa composante adaptative à travers l'identification de défauts génétiquement déterminés, mieux comprendre certains mécanismes effecteurs de l'immunité anti-cancéreuse, poursuivre le développement de la thérapie génique des déficits immunitaires héréditaires. Il posera pour sa première année d'enseignement cette question cruciale : Comment peut-on évaluer "l'état de santé" du système immunitaire d'un individu ? Ses cours auront lieu les mardis à 15h30 à partir du 20 mai 2014. L'ensemble de son enseignement sera disponible en audio, vidéo et en version anglaise sur [www.college-de-france.fr](http://www.college-de-france.fr).

-----  
(1) En 1999, Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo traitaient pour la première fois par thérapie génique des enfants atteints d'une maladie les privant de défenses immunitaires. Alternative à la greffe de moelle osseuse, l'approche développée consiste à l'introduction d'une copie normale du gène muté au sein des cellules souches du système hématopoïétique afin que les cellules filles portent ce gène « thérapeutique » et soient capables d'exprimer la protéine déficiente chez le patient.



### *Immunologie, génétique et médecine*

« L'étude et la compréhension des maladies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires et les allergies relèvent au moins en partie de l'immunologie. Le défi est gigantesque car leur déterminisme est variable, il allie composantes héréditaires et environnementales, difficiles à reconstituer. La génétique a contribué au progrès récent de l'immunologie, en particulier, de l'immunologie humaine, lui (re)donnant sa place dans la communauté des immunologistes jusqu'ici surtout convaincus par les expériences menées chez les rongeurs de laboratoire. Depuis longtemps, il a été observé une variabilité individuelle de la vulnérabilité à l'égard des agents infectieux. L'épidémiologie a permis de démontrer avec élégance le poids de l'hérédité dans la survenue des maladies infectieuses : ainsi Thomas Teasdale, il y a 25 ans, a montré que le risque de mort prématurée provoquée par une infection à l'âge adulte est 5,8 fois supérieur si un parent biologique est lui-même décédé précocement d'infection alors que ce surrisque n'est pas observé dans le cas d'un décès précoce par infection d'un parent adoptif. Quel est ce risque, comment l'apprécier ? Que nous apprend sa connaissance ?

L'étude du champ des maladies rares et héréditaires du système immunitaire, dénommées les déficits immunitaires héréditaires (DIH), contribue à répondre à ces questions. Il existe toute une série de maladies rares, voire exceptionnelles au cours desquelles le système immunitaire est altéré, provoquant de façon variable, vulnérabilité infectieuse, maladies auto-immunes, inflammatoires, allergies ou parfois cancers. On estime qu'environ 1 individu sur 4 à 5000 naît avec une telle pathologie. On dénombre aujourd'hui environ 250 de ces pathologies. Elles sont provoquées – en première approximation – par un événement unique : la mutation d'un gène responsable de la perte ou, (plus rarement) du gain de fonction de la protéine correspondante. Il s'agit d'une hérédité simple telle que décrite par Mendel lorsqu'il étudiait la transmission des caractéristiques lisses ou ridées des petits pois. L'étude de ces DIH (comme de bien d'autres maladies génétiques rares) constitue un observatoire exceptionnel de la biologie humaine et de ses anomalies. Il s'agit bien sûr d'une approche réductionniste : identifier le composant unique dont le défaut provoque une maladie. Cette démarche comporte un triple intérêt : i) identifier pièce par pièce les éléments clés du système immunitaire nécessaires à son développement, ses fonctions effectrices et sa régulation, ii) contribuer par ce fait, à la compréhension des mécanismes mis en jeu lors du contrôle d'une infection, la prévention d'une inflammation excessive ou d'une réponse auto-immune, iii) permettre un diagnostic précis de ces maladies et parfois l'élaboration d'une thérapeutique. Cette approche s'est avérée et s'avère féconde. Un exemple illustratif est la démonstration du fait qu'il était possible de corriger une déficience génétique grave du système immunitaire par thérapie génique. Ces premiers résultats ouvrent la porte à une application de cette approche à d'autres maladies, certaines beaucoup moins rares ».

**Alain Fischer**

**Première année d'enseignement du Pr Alain Fischer**  
Cours les mardis à 15h30

Au cours de cette première année d'enseignement, j'aborderai les questions actuelles en immunologie, la science des moyens de défense de l'organisme contre les microbes. Comment peut-on évaluer "l'état des forces" – "l'état de santé" du système immunologique d'un individu ? Cette question en apparence simple est en fait complexe en raison de la multiplicité et de la relative spécificité des différents moyens de défense mis en jeu. Or, la réponse à cette question est cruciale pour l'avancée de la médecine dans le domaine de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs requis par exemple pour tolérer une greffe ou pour améliorer les stratégies vaccinales. Nous aborderons la diversité des moyens d'étude disponibles et en développement pour affronter cette complexité.

Les cours suivants seront consacrés à l'analyse détaillée d'éléments clés des réponses immunitaires : l'intégration des signaux émis par la détection de microbes pour induire des réponses immunes diverses, les mécanismes de la mémoire immunitaire, base des vaccinations et enfin comment le système immunitaire s'est modifié lors de l'évolution au cours des dernières 500 millions d'années. Cette approche, la génétique évolutionniste nous aide à comprendre l'origine et les modalités d'adaptation de l'immunité ainsi que, lors de l'évolution humaine, les processus de sélection mis en œuvre par l'environnement microbien et ses conséquences possibles sur la survenue de maladies auto-immunes et inflammatoires.

L'ensemble de l'enseignement du Pr Alain Fischer sera disponible en audio, vidéo  
et en version anglaise sur le site de l'institution ([www.college-de-france.fr](http://www.college-de-france.fr)).

## Biographie

**Alain Fischer** est médecin, professeur d'immunologie pédiatrique et chercheur en biologie

Interne en pédiatrie (1975-1979), il intègre dès 1981 les équipes de l'unité d'Immunologie et d'Hématologie pédiatriques de l'Hôpital Necker-Enfants malades. Il est chef de service de cette unité de 1996 à 2012.

Professeur d'immunologie (PU-PH) à l'Université Paris Descartes, Alain Fischer dirige également, de 1991 à 2013, l'unité mixte Université INSERM 768, « Développement normal et pathologique du système immunitaire ».

Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine, Alain Fischer a été membre du Comité consultatif national d'éthique de 2003 à 2009 et dirige depuis 2011, l'Institut des maladies génétiques *Imagine*, qui fédère les chercheurs de 21 laboratoires.

Honoré par de nombreux prix nationaux et internationaux, Alain Fischer a notamment reçu, en 2008, le Grand Prix Inserm pour l'ensemble de ses travaux, le prix Louis Jeantet de Médecine en 2001 (Genève) ou en 2012, le Prix Avery-Landsteiner /CSL Berhing, décerné par la société allemande d'immunologie pour récompenser une grande figure de cette discipline.

Biographie complète et bibliographie sur [www.college-de-france.fr/site/alain-fischer](http://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer)

## Travaux actuels

Les travaux d'Alain Fischer et de ses équipes sont consacrés en premier lieu à identifier les bases génétiques et moléculaires de maladies héréditaires responsables de déficiences immunitaires entraînant des susceptibilités aux infections, des maladies allergiques, auto-inflammatoires et des cancers. L'objectif est d'identifier ainsi des éléments moléculaires clés du fonctionnement du système immunitaire ("identifier les pièces du puzzle"), puis de reconstituer le puzzle et comprendre comment ces éléments sont utiles pour contrôler infection et auto-immunité. En parallèle, ces travaux permettent la mise au point de nouveaux marqueurs diagnostiques de ces maladies rares et d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques fondées sur la compréhension fine du mécanisme causal.

Alain Fischer s'intéresse en particulier à une série de maladies responsables d'un défaut de production de certaines immunoglobulines par une catégorie de globules blancs appelés les lymphocytes B, ainsi qu'à des défauts immunitaires responsables de maladies inflammatoires de l'intestin et de maladies auto-immunes. Ces travaux combinent trois approches : i) identification précise des symptômes ("phénotype") des patients concernés permettant de les regrouper en sous-ensembles relativement homogènes, ii) analyse génétique pour identifier des mutations du génome, iii) développement de modèles cellulaires et animaux afin d'étudier les conséquences du défaut identifié.

En parallèle, il poursuit des travaux qui cherchent à améliorer l'efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de la thérapie génique comme solution curatrice de ces pathologies du système immunitaire. À nouveau, ces travaux combinent approche "préclinique" au laboratoire et essais thérapeutiques chez les patients concernés.