

LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES DANS
LA MALADIE DE CROHN:

Nature et mode d'action

Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn

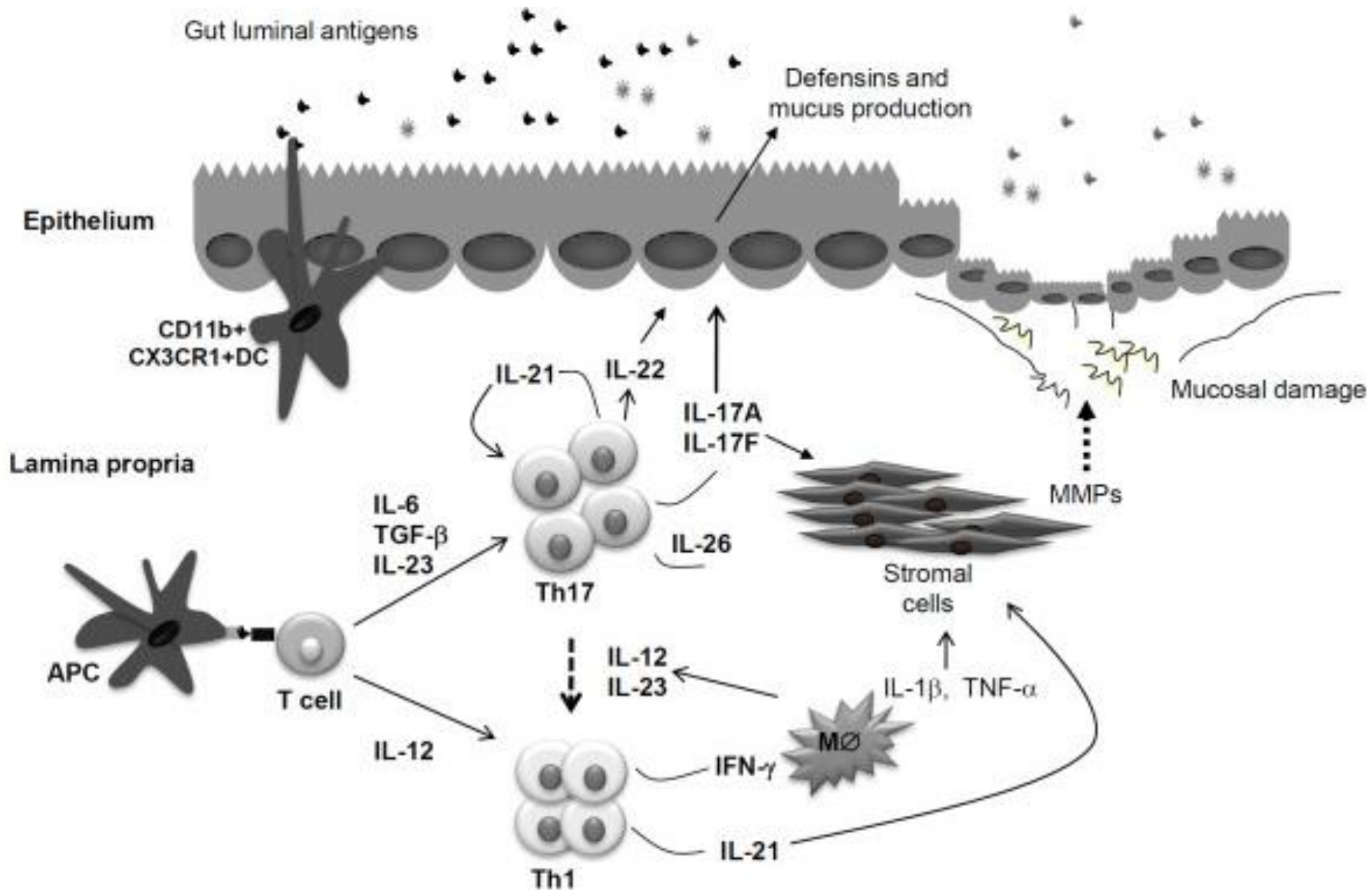
Alger les 25 et 26 septembre 2013
Auditorium de l'Institut Pasteur d'Alger, Dely Ibrahim

Dr AF Boutaleb, CHU Bab el oued

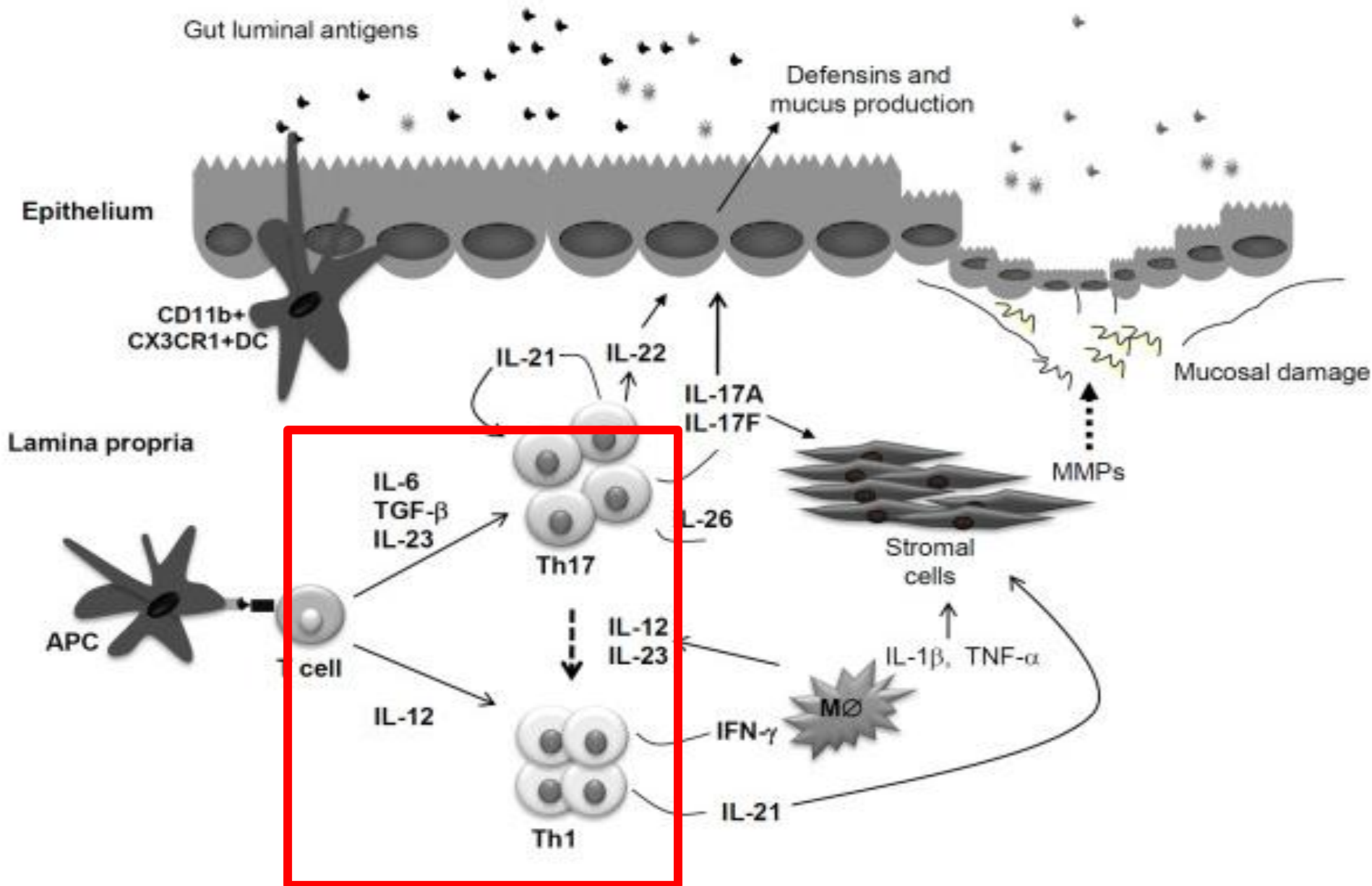
INTRODUCTION

- ***La pathogénie de la maladie de Crohn est très complexe car de nombreux facteurs interviennent : (génétique, environnement extérieur, agents infectieux, la flore bactérienne intestinale, et le dysfonctionnement du système immunitaire).***
- ***L'approche thérapeutique a beaucoup évolué, la plus connue est l'action sur le système immunitaire adaptatif par l'intermédiaire d'agents biologiques.***
- ***Les anti TNF sont ceux qui ont été les plus développés, mais d'autres voies thérapeutiques sont en cours d'évaluation (blocage de l'infiltration de la muqueuse par les leucocytes).***

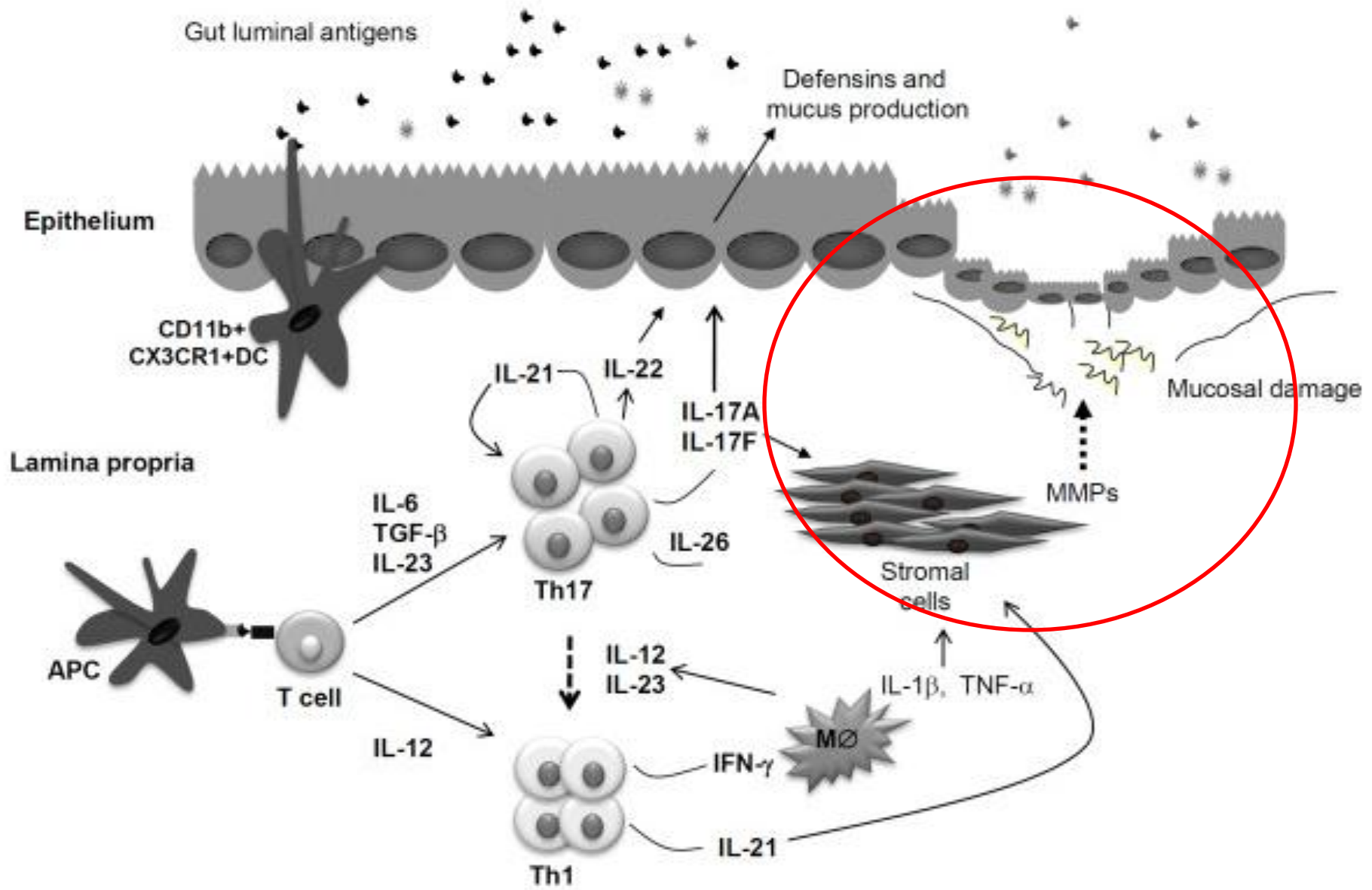
PHYSIOPATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN



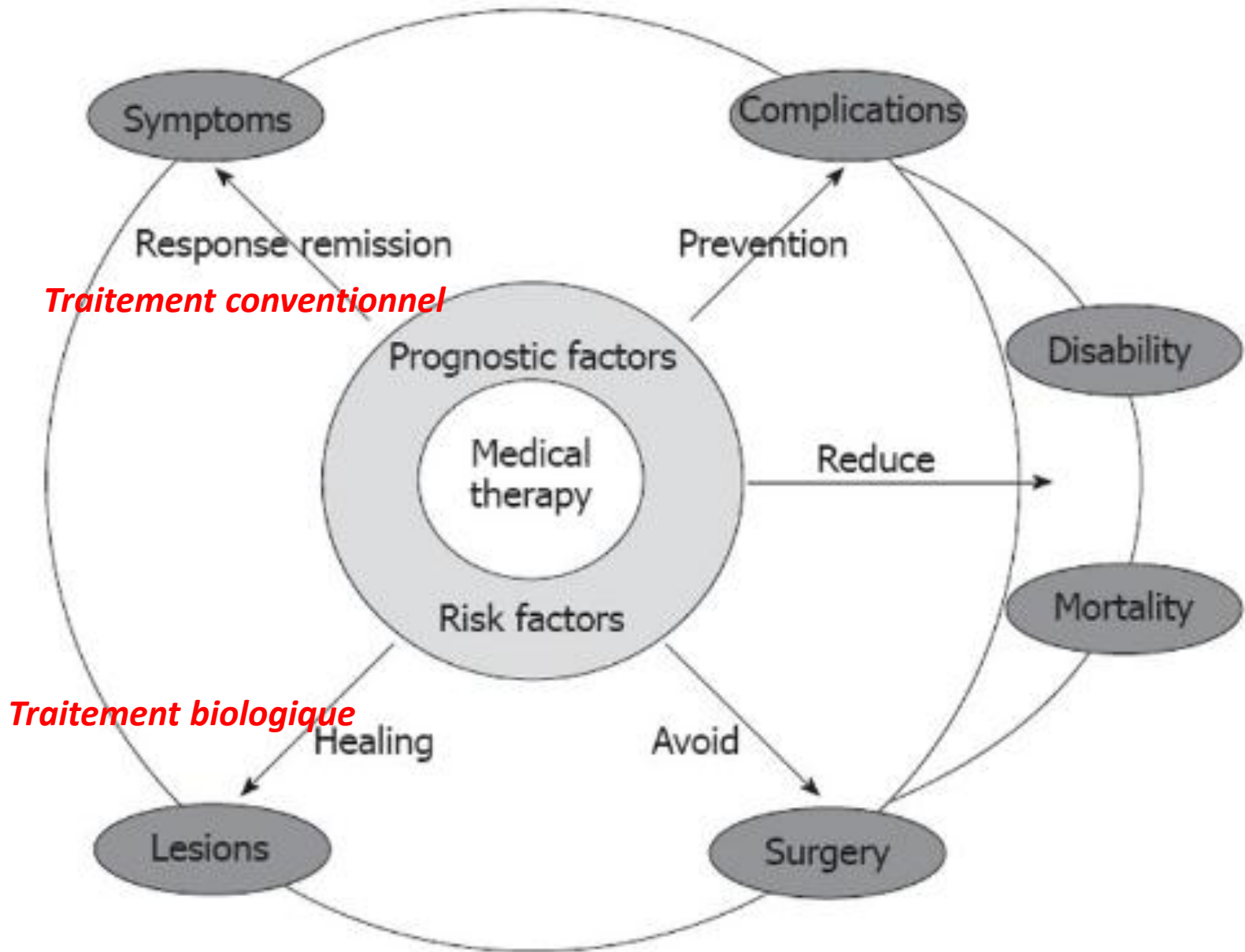
PHYSIOPATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN



PHYSIOPATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN



BUTS



AGENTS BIOLOGIQUES: NATURE

Bloqueurs des médiateurs de l'inflammation :

- *Anti TNF α +++*
- *Inhibiteurs des autres médiateurs de l'inflammation*
- *Bloqueurs de la stimulation des lymphocytes T et stimulateurs de leur apoptose*
- *Prévention de l'infiltration leucocytaire de l'endothélium (molécules d'adhésion)*

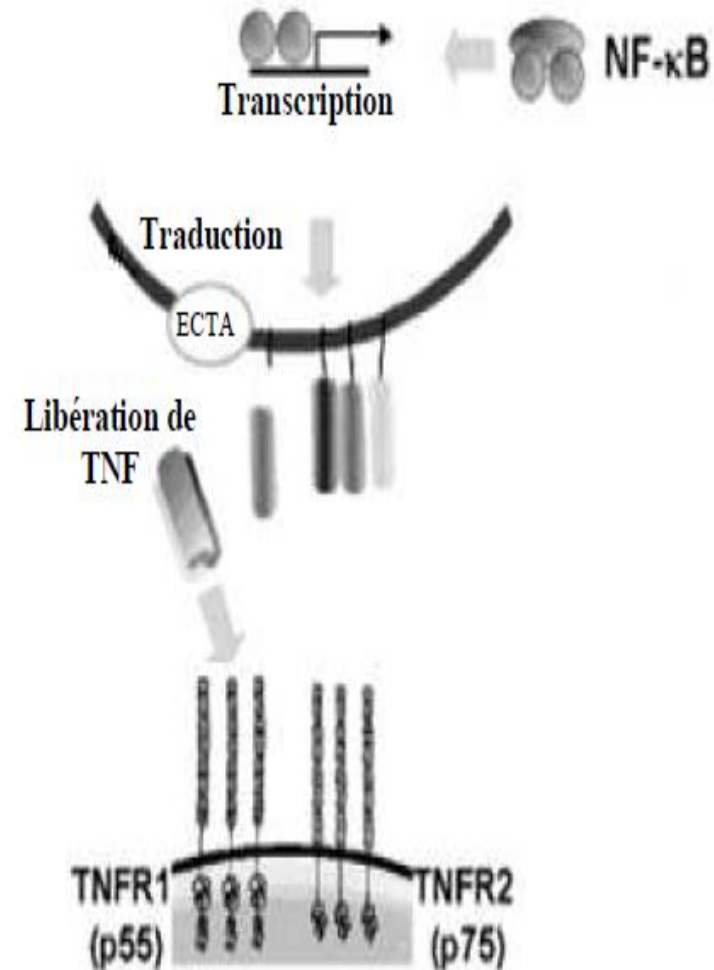
Cytokines anti-inflammatoires

Stimulation du système inné

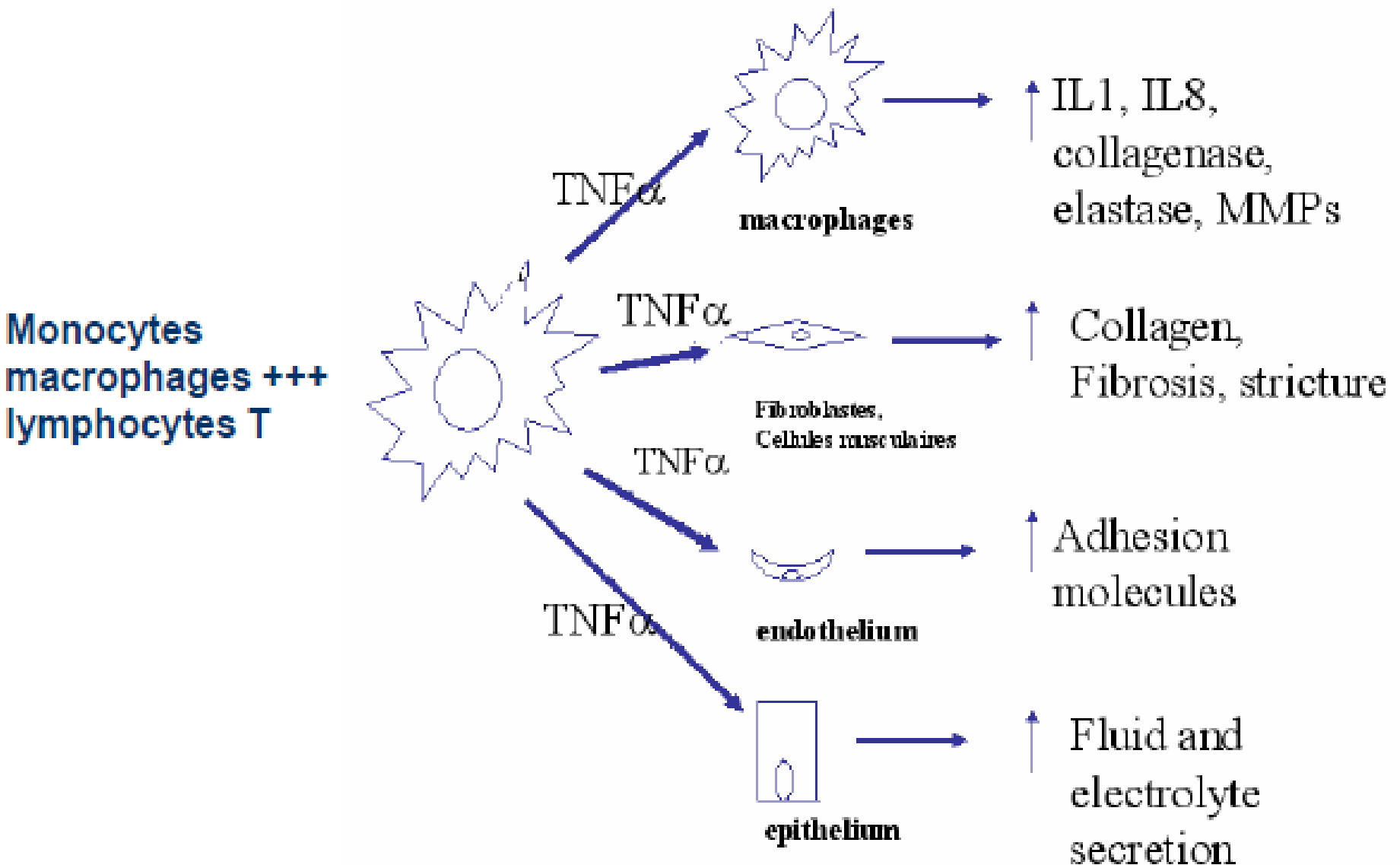
Thérapie cellulaire

LE TNF α (tumor necrosis factor)

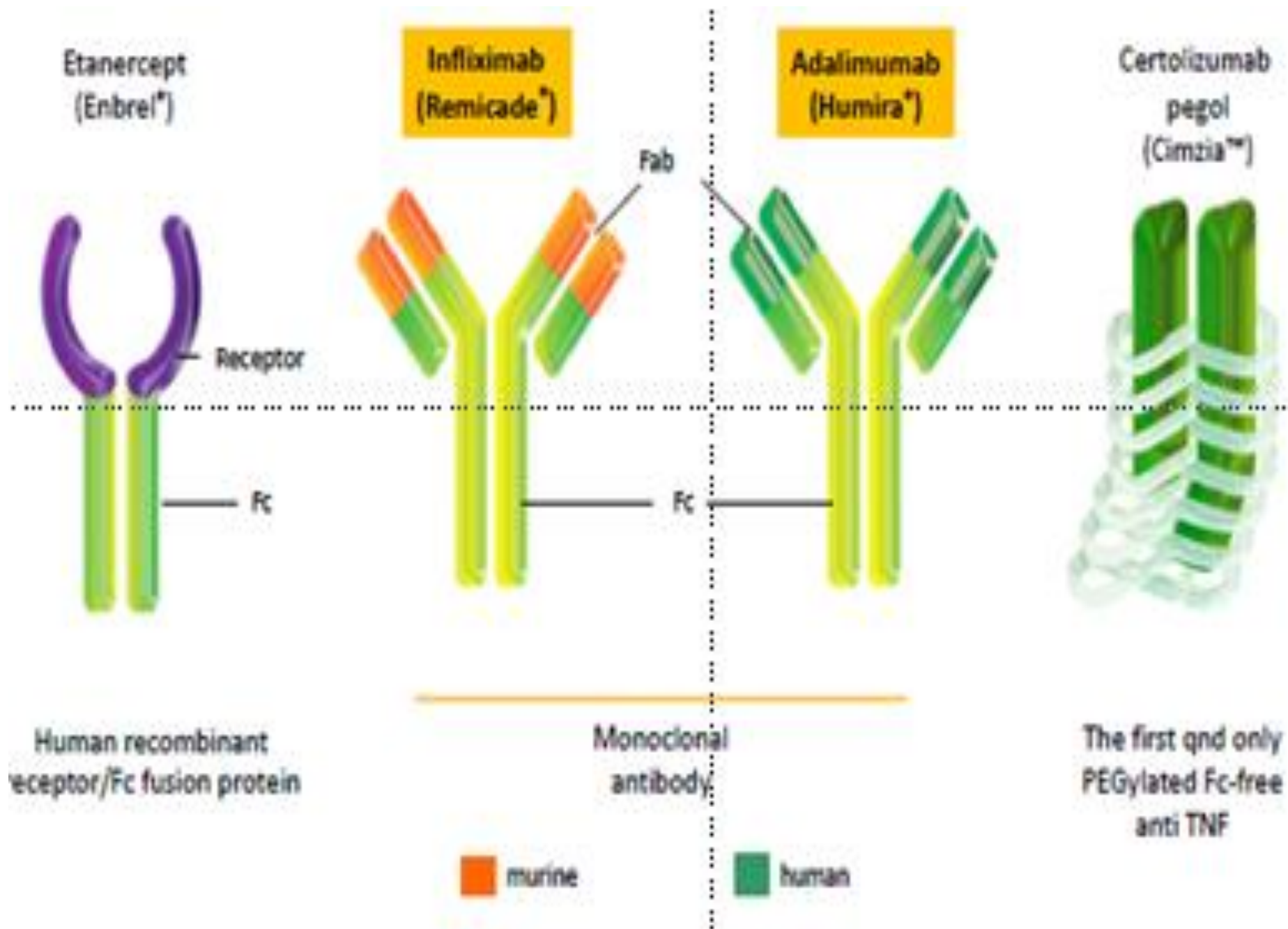
- **Cytokine dont le rôle est central dans les processus inflammatoires**
- **Libéré surtout par les cellules du système réticulo-endothélial**



EFFETS BIOLOGIQUES DU TNF α

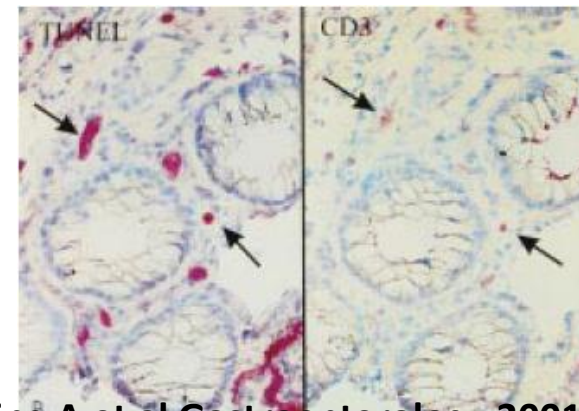
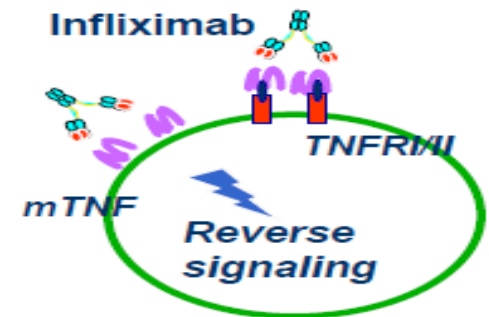
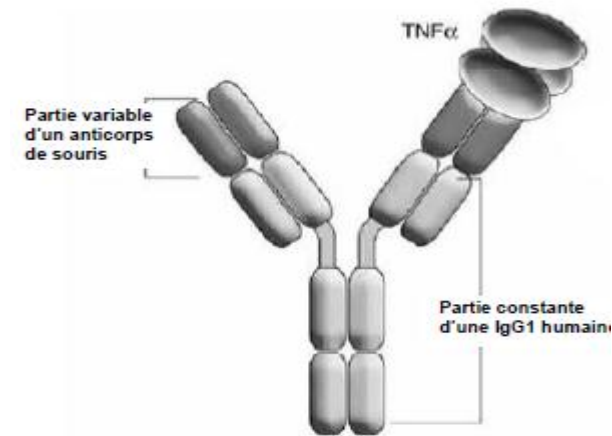


PRINCIPAUX ANTI TNF α



INFLIXIMAB (REMICADE)

- **Anti corps monoclonal chimérique IgG1 (75% humain et 25% murin)**
- **Se fixe au TNF α soluble réalisant un complexe relativement stable.**
- **Se fixe au TNF α membranaire des LT CD4, Th1, LT CD8+ activés et macrophages activés.**
- **Induit l'apoptose des cellules qui expriment le TNF α (Lymphocytes T et macrophages activés)**

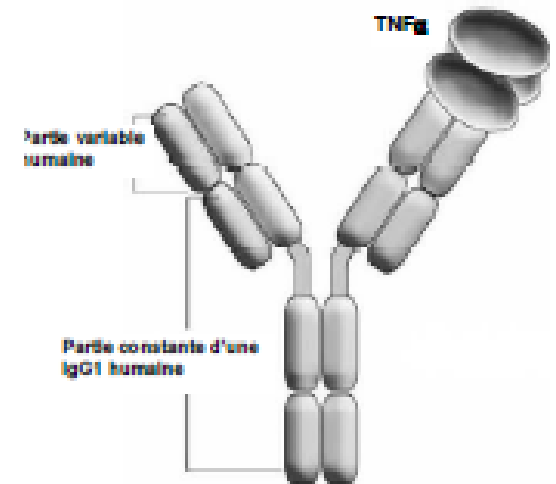


Lugering A et al Gastroenterology 2001

Ten Hove T et al Gut 2002

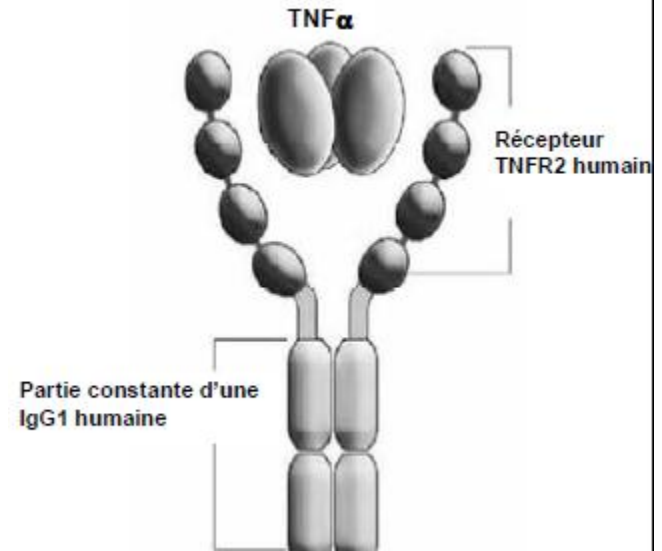
ADALIMUMAB (HUMIRA)

- **Anticorps monoclonal IgG1 humain recombinant (produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de Hamsters chinois)**
- **Se lie au TNF α , neutralisant ainsi sa fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs P55 et P75 situés sur la surface cellulaire .**



ETANERCEPT (ENBREL)

- **Dimère fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 (P75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine.**
- **Produit par génie génétique**
- **Inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface**
- **N'induit pas d'apoptose cellulaire (inefficacité dans la maladie de Crohn)**



CDP-571

CERTOLIZUMAB pégyol (CIMZIA)



- **Anticorps anti TNF α humanisé à 75% IgG4**
- **Contrairement à l'infliximab ne fixe pas le complément et n'entraîne pas de destruction cellulaire TNF dépendante**

- **Fragment pégylé de l'anti TNF α humanisé (dans le but d'augmenter sa demi-vie)**
- **Se lie au TNF soluble et membranaire mais n'a pas de Cytotoxicité anticorps dépendant et n'induit pas d'apoptose**

MODE D'ACTION DES ANTI TNF

ANTI TNF	MODE D'ACTION		
	Neutralisation du TNF	Apoptose	Cytotoxicité liée aux AC ou au complément
<i>Infliximab (Remicade)</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>Oui</i>
<i>Adalimumab (Humira)</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>
<i>Etanercept (Embrel)</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
<i>Certolizumab pegol (Cimzia)</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
<i>CDP-571</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>

MODE D'ACTION DES ANTI TNF

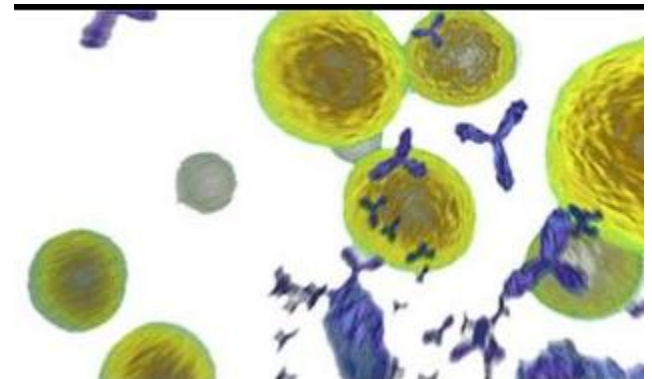
ANTI TNF	MODE D'ACTION		
	<i>Neutralisation du TNF</i>	<i>Apoptose</i>	<i>Cytotoxicité liée aux AC ou au complément</i>
<i>Infliximab (Remicade)</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>Oui</i>
<i>Adalimumab (Humira)</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>
<i>Etanercept (Embrel)</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
<i>Certolizumab pegol (Cimzia)</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
<i>CDP-571</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>

Les autres anti TNF

D'autres anti TNF sont à des phases différentes de développement:

Anti TNF oraux.

Vaccin dirigé contre le TNF α (TNF-Kinoïde[®]), qui consiste à injecter une molécule kinoïde dérivée du TNF α et qui induit la fabrication d'auto anticorps dirigés contre le TNF α humain

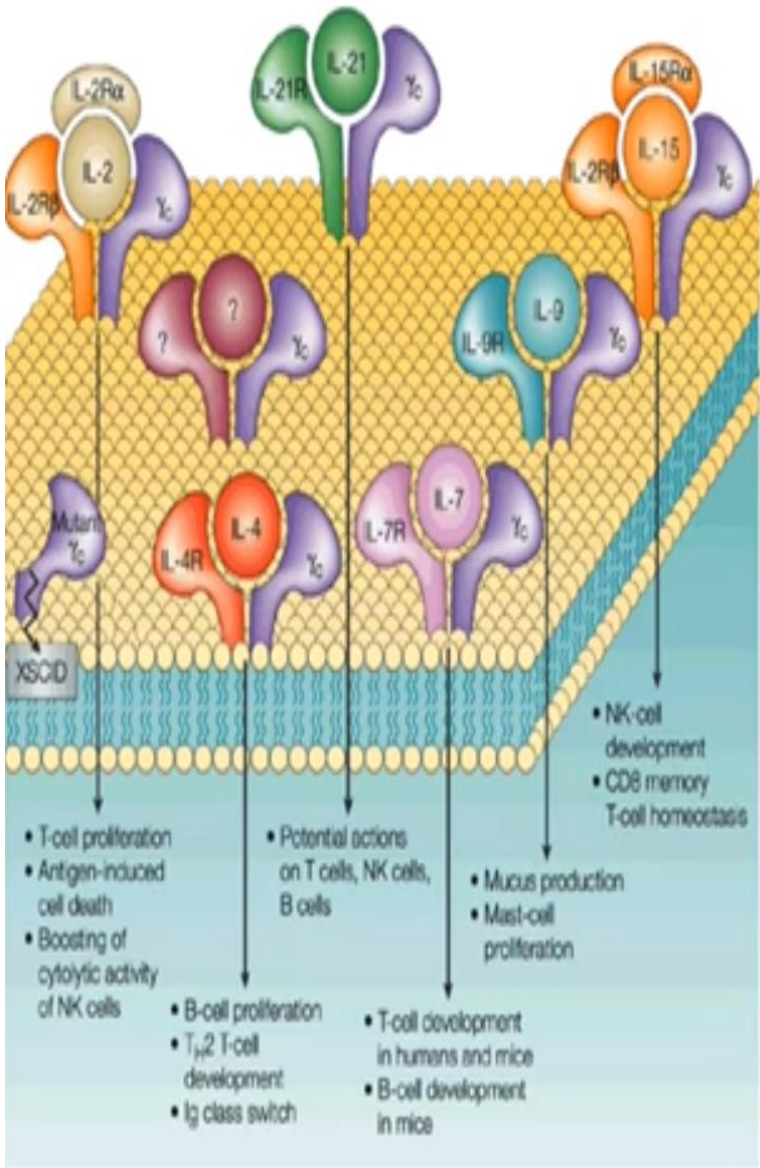


INHIBITEURS DES CYTOKINES PRO INFLAMMATOIRES (non anti TNF)

- ***Secukinumab (AIN457) Blockade of IL-17A***
- ***GSK1070806 Blockade of IL-18***
- ***AMG 824 Blockade of IL-17R***
- ***PF 05230900 IL-21 receptor antagonist***
- ***PF 04236921 Blockade of IL-6***
- ***QAX576 IL-13 antagonist therapy***
- ***Vidofludimus Inhibitor of IL-17A and IL-17F***
- ***Ustekinumab Blockade of IL-12/23***
- ***SCH900222 Blockade of IL-23 (p19)***
- ***C326 Inhibitor of IL-6***

Blocage des voies de signalisation médiée par les cytokines

- **Le JAK (janus kinase) est une molécule qui interagit avec les récepteurs des cytokines**
- **Le JAK3 intervient dans la voie de signalisation médiée par de nombreuses interleukines (2,4,7,9,15, et 21)**
- **TOFACITINIB (CP-690,550): Inhibiteur des Jack 3 interfère avec les Th2 et Th17 et bloque la production des IL17 et IL22.**
- **TASOCITINIB (anti Jak3)**



JAK3/gc inhibitors will block signalling by six cytokines

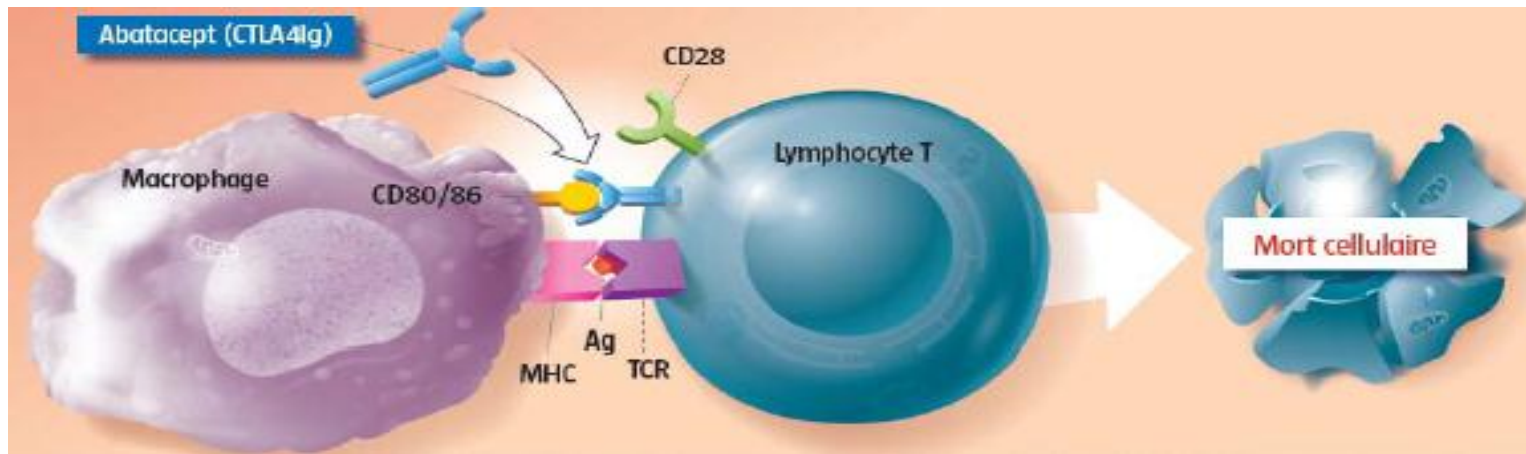
Receptors signalling through JAK3

- IL-2
- IL-4
- IL-7
- IL-9
- IL-15
- IL-21

Blocage de la stimulation des lymphocytes T et la stimulation de leur apoptose

Dans les phénomènes inflammatoires chroniques la prolifération lymphocytaire est nettement supérieure à leur apoptose .

Visilizumab (Anticorps monoclonal anti CD3 du TCR (T cell antigen receptor)

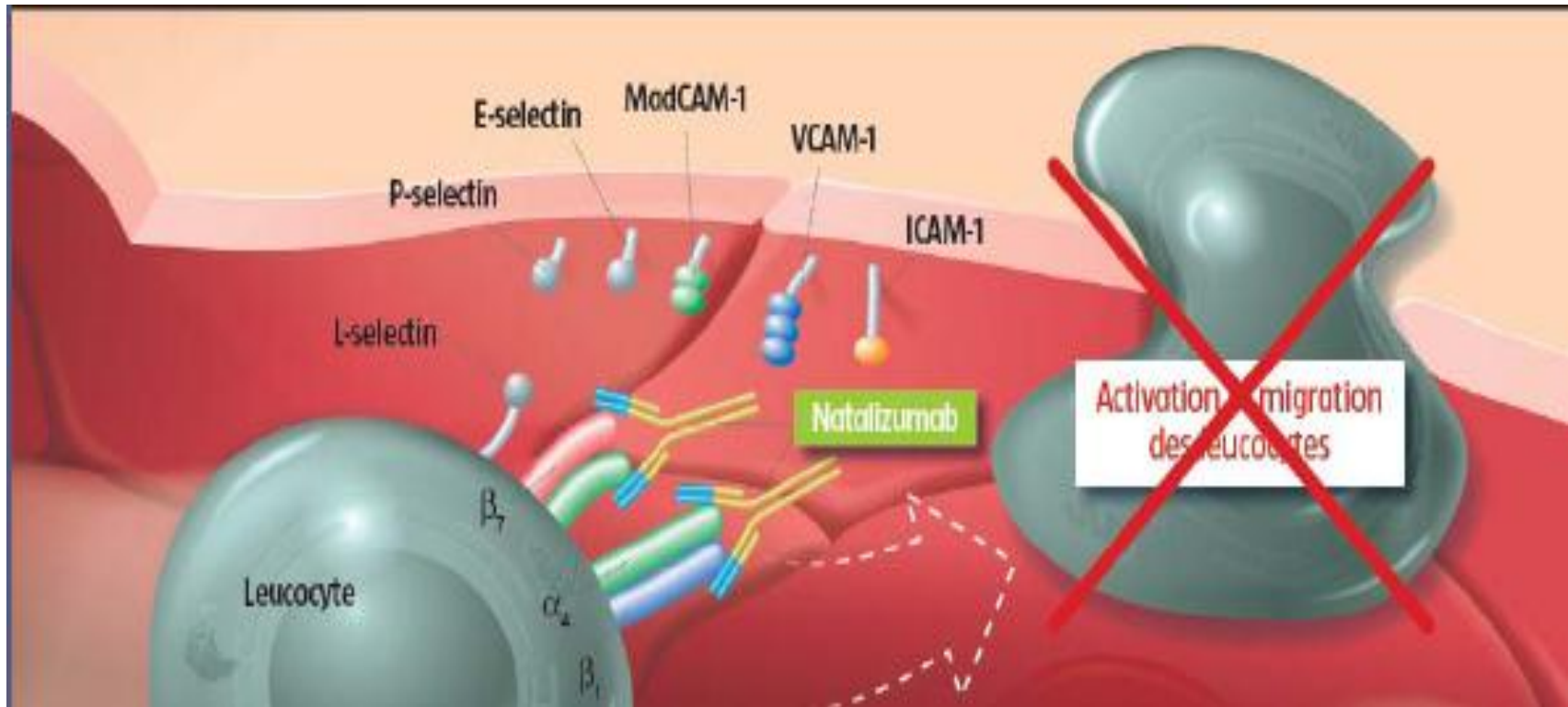


Abatacept (Soluble recombinant fusion protein containing cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 and IgG1)

Les lymphocytes cibles ne sont spécifiques

Peu de succès et beaucoup d'effets secondaires

MOLECULES D'ADHESION



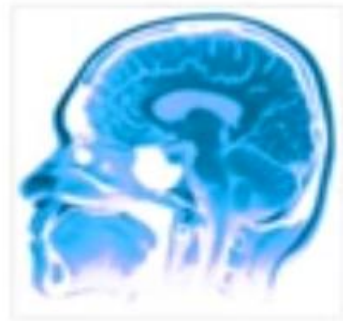
ICAM-1 = $\alpha2\beta2$

VCAM-1 = $\alpha4\beta1$

MadCAM-1 = $\alpha4\beta7$

Glycoprotéines transmembranaires exprimées par de nombreuses cellules
Leur expression augmente en réponse à des médiateurs pro inflammatoires ($TNF\alpha$)
Facilitation de la migration des leucocytes

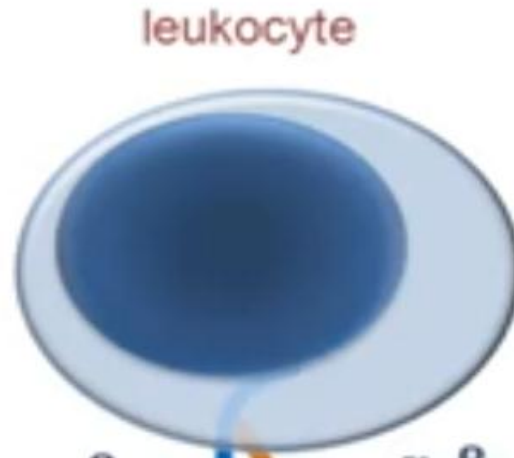
BLOQUEURS DES MOLECULES D'ADHESION



Brain
Bone marrow
Kidney, Skin



Gut



leukocyte

$\alpha_4\beta_1$

$\alpha_4\beta_7$

integrins
natalizumab

natalizumab

Vedolizumab, rhuMab-beta7

PF-00547659



VCAM-1

MadCAM-1



endothelium

integrins

addressins

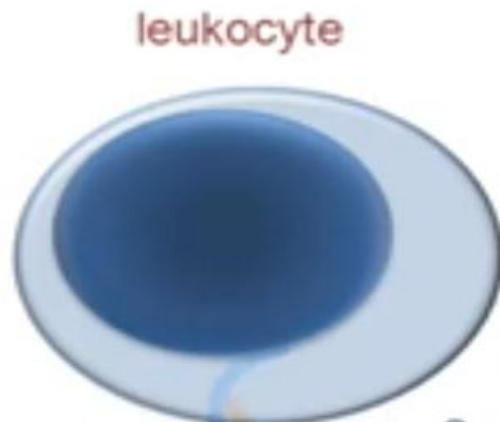
BLOQUEURS DES MOLECULES D'ADHESION



Brain
Bone marrow
Kidney, Skin



Gut



leukocyte

integrins

natalizumab

$\alpha_4\beta_1$

$\alpha_4\beta_7$

natalizumab

Vedolizumab, rhuMab-beta7
Etolizumab

PF-00547659

addressins

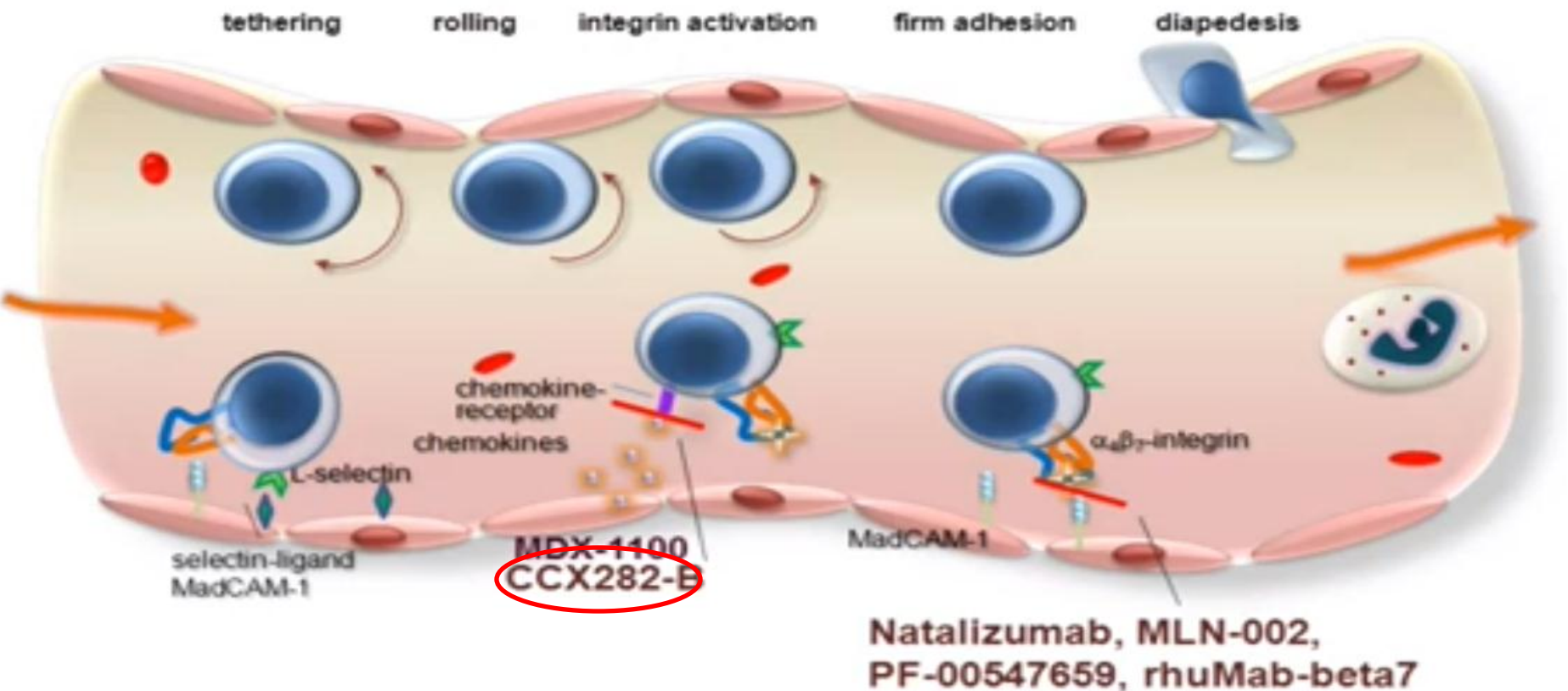
VCAM-1

MadCAM-1



endothelium

Antagoniste oral du CCR9 (Vercinon)



Petite molécule, action très localisée

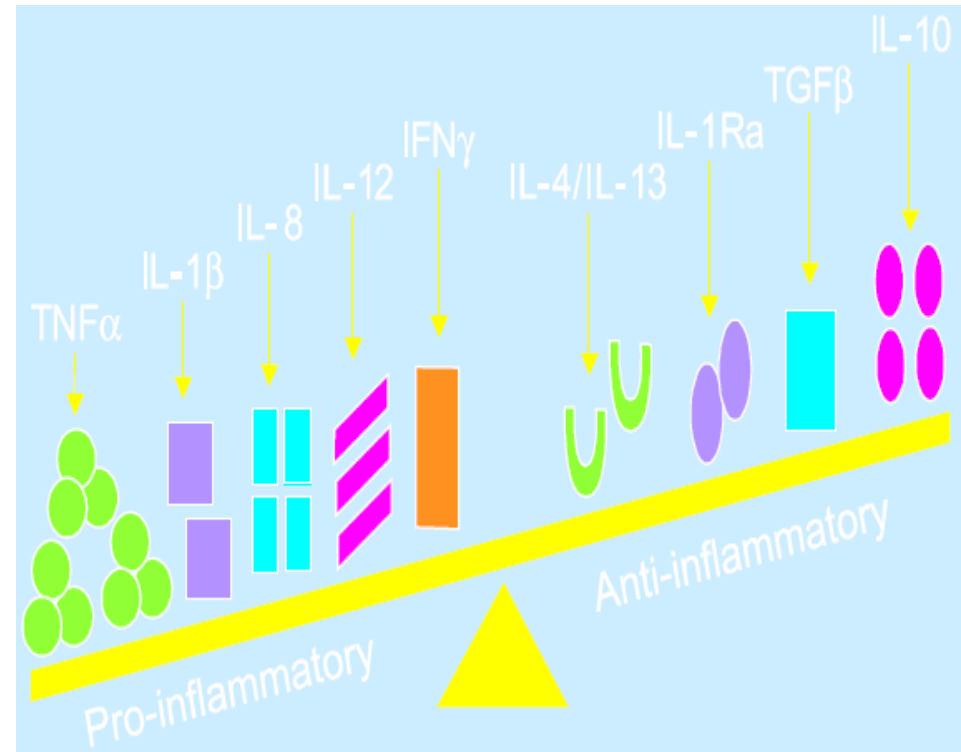
Inhibiteur du récepteur de chémokine CCR9 (qui agissent dans la migration leucocytaire vers les sites inflammatoires)

CYTOKINES ANTI INFLAMMATOIRES

▪ Dans le but de restaurer le déséquilibre qui existe entre les cytokines pro et anti inflammatoires dans les mic

▪ IL10, IL11, et IFN β

▪ Résultats peu probants



Van Deventer SJ et al Gastroenterology 1997

Herrlinger KR Am J Gastroenterol 2006

Pena Rossi C Gastroenterology 2006

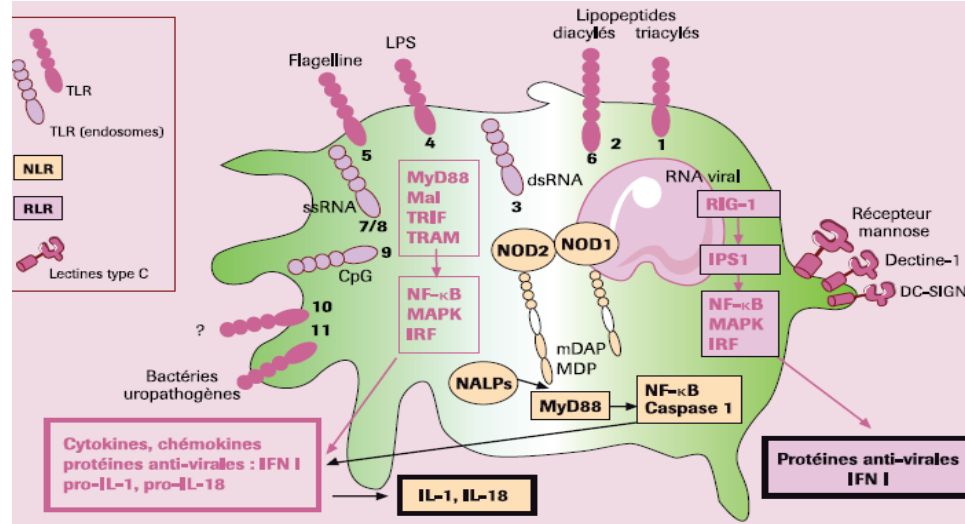
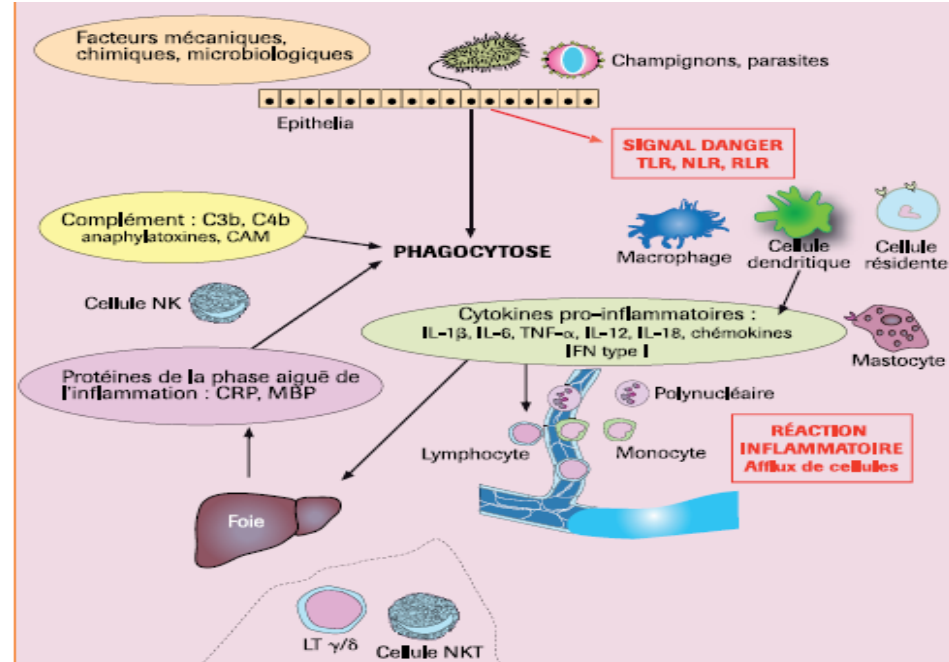
IMMUNITE INNEE

▪ Constitue la première ligne de défense vis à vis des agents pathogènes.

▪ Fait intervenir de nombreuses cellules: monocytes, cellules dendritiques et granulocytes.

▪ Réaction inflammatoire aigue suite à la clearance importante de germes à travers la barrière intestinale

▪ Mutation du gène NOD2 (nucléotide-binding oligomerisation domain containig 2), Joue un rôle important dans l'immunité innée (reconnaissance antigénique et activation du NFκB: transcription des cytokines proinflammatoires)

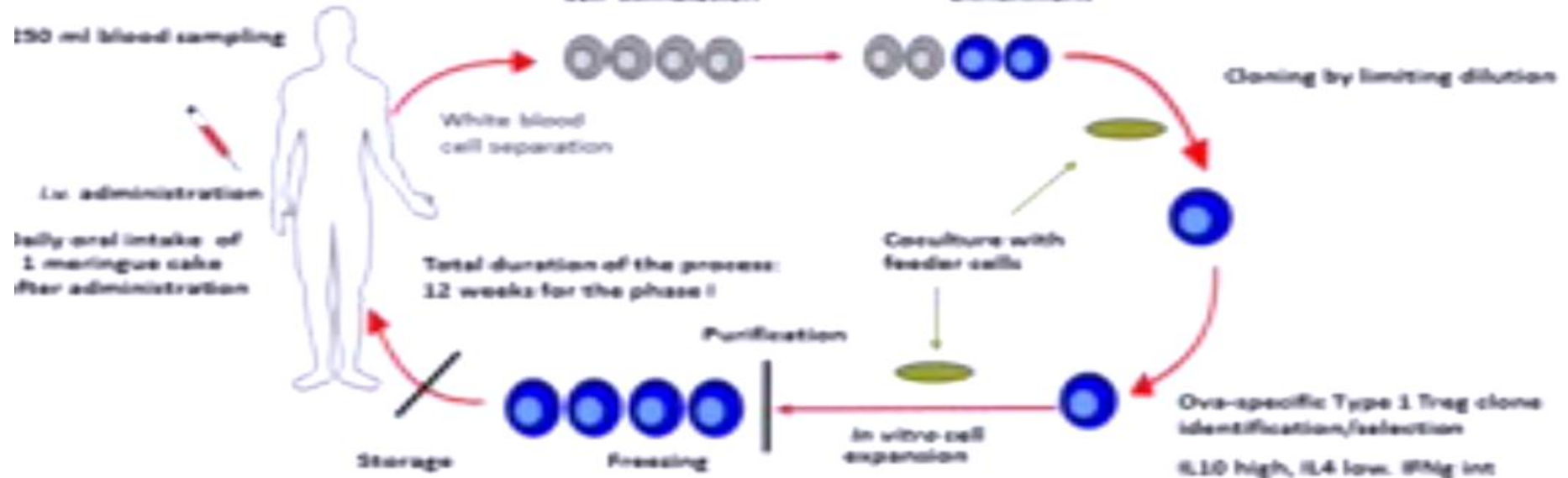


STIMULATION DU SYSTEME IMMUN INNE

- ***Dans le but de produire une défense contre les peptides microbiens et d'induire une tolérance immune***
- ***Filgrastim et Lenograstim (recombinants humains du G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor)***
- ***Sagrastim (recombinant humain du GM-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)***

THERAPIE CELLULAIRE

OvaSave Type 1 regulatory T cell



Remestemcel-L Adult stem cells

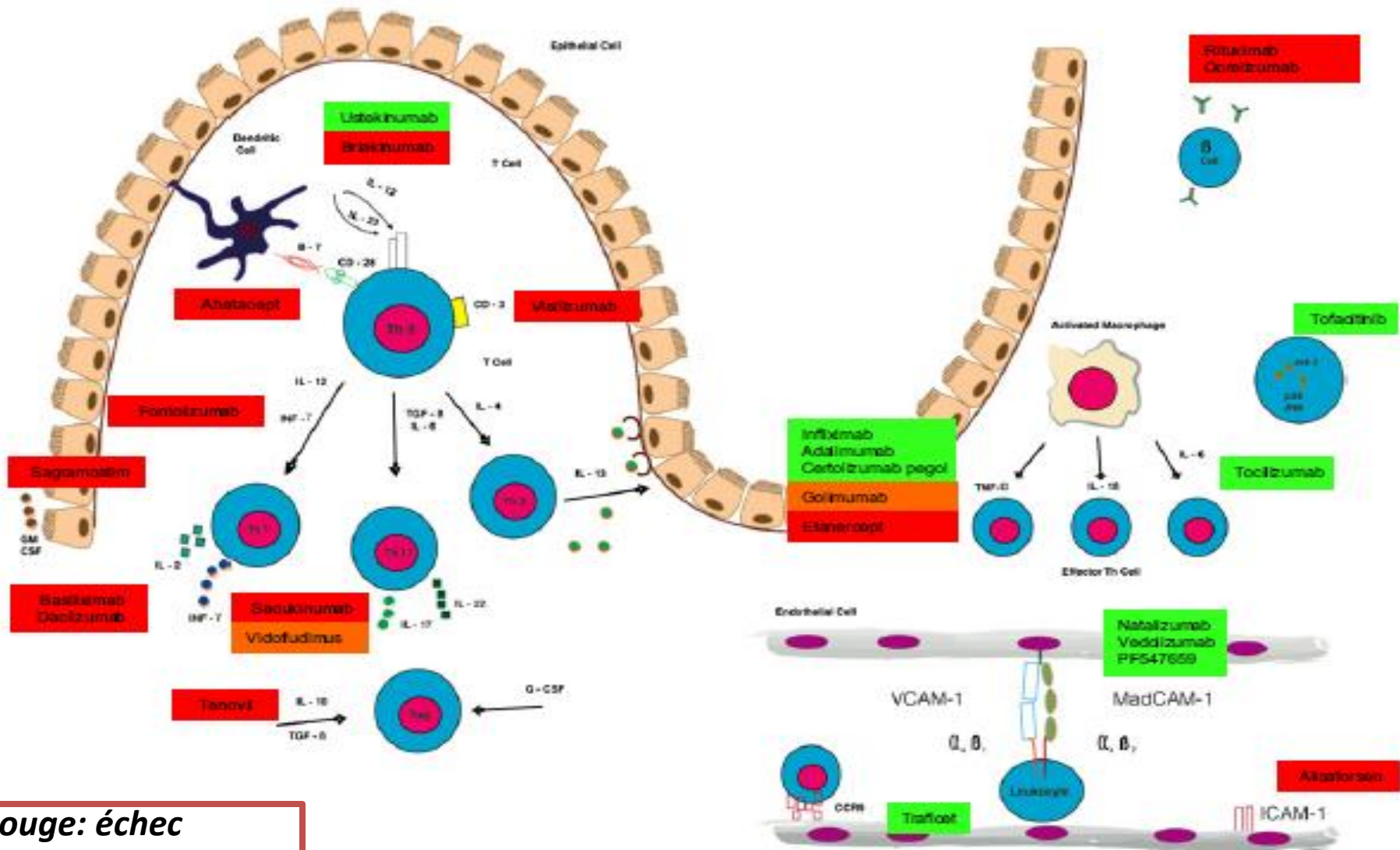
PDA-001 Human placenta-derived stem cells

- **Transplantation cellulaire (cellules souches mésenchymateuses ou hématopoïétiques) pour stimuler ou remplacer les cellules immunes aberrantes**
- **Manipulation de cellules ex-vivo (expansion de cellules régulatrices)**
- **Technique complexe et onéreuse**
- **Résultats prometteurs (cas difficiles)**

CONCLUSION

- ***Une meilleure connaissance de la physiopathologie des mici a conduit au développement de traitements spécifiques dirigés contre des étapes précises de la cascade de l'inflammation***
- ***Bien que leur mécanisme d'action soit variés et complexes, ils ont un but unique : moduler l'inflammation et cicatriser la muqueuse***
- ***Pas de « miracle », agissent sur l'inflammation muqueuse, dans l'avenir des traitements devront être envisagés pour les complications (sténoses et fistules).***
- ***Ces thérapeutiques sont en perpétuel progrès, et nous verrons probablement dans l'avenir de nouvelles molécules et des associations de traitements biologiques***

LES BIOTHERAPIES DANS LES MICI



Rouge: échec
Orange: prometteur
Vert: positif

Les Biothérapies de la maladie de Crohn

