

# Les anti-TNF : mode d'action

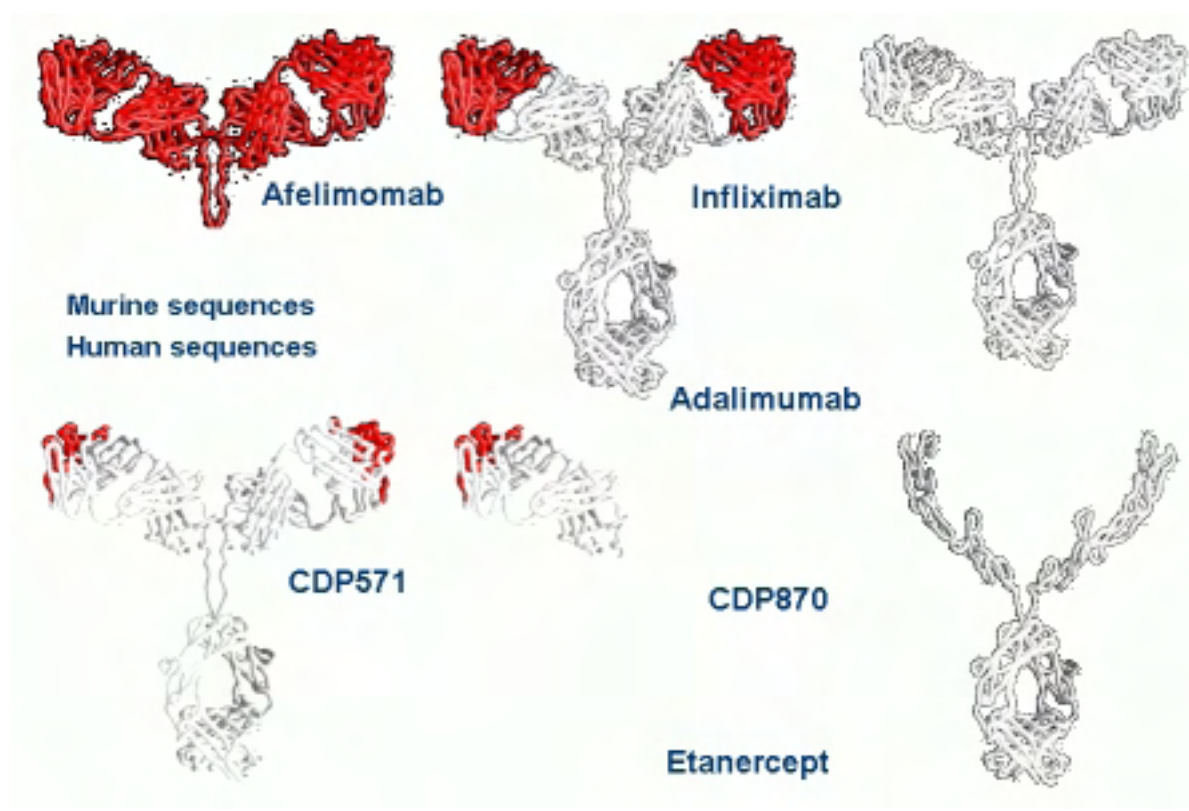
Matthieu Allez

Service de Gastroentérologie – INSERM U662

*Hôpital Saint-Louis, Paris*



# Molécules anti-TNF $\alpha$

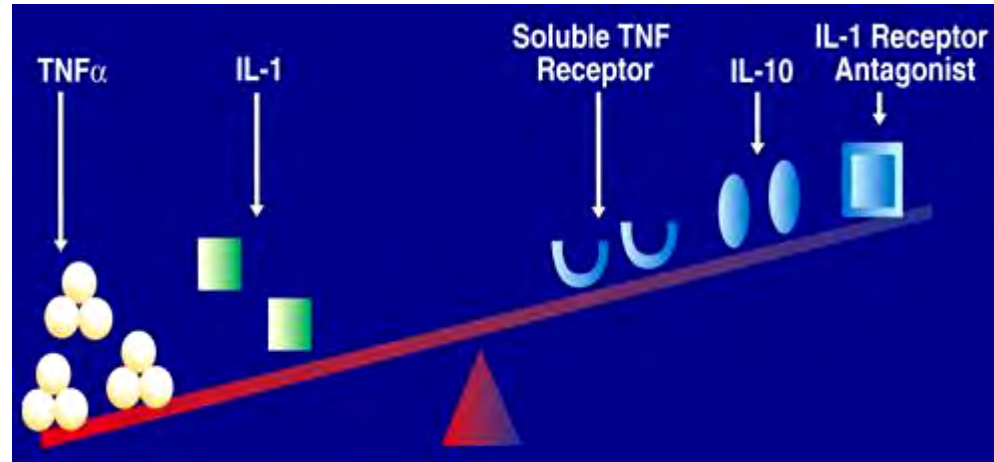


# Indications thérapeutiques

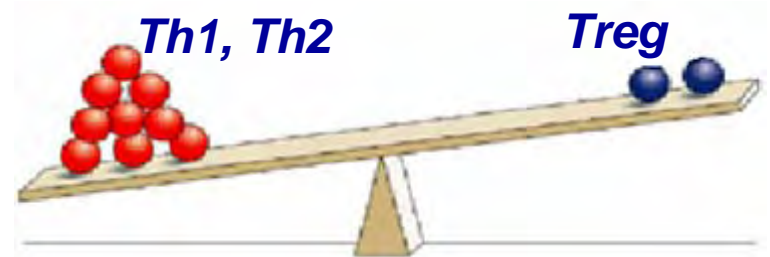
- **Maladie de Crohn**
- Rectocolite hémorragique
- Sarcoidose
- Wegener
- ...
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- Spondylarthrite ankylosante
- Psoriasis

# Activation locale du système immunitaire au cours des MICI

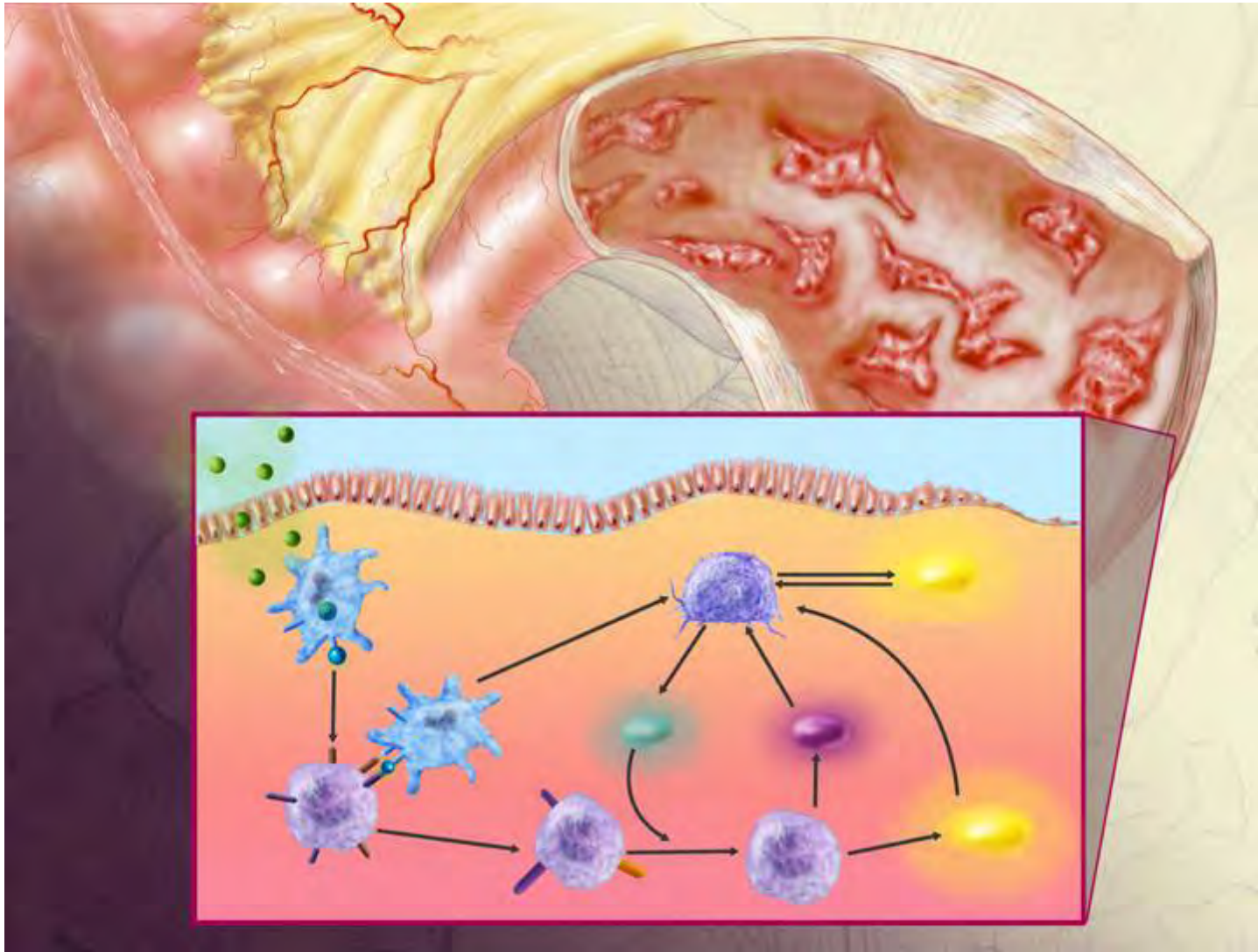
*Déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires*



*Déséquilibre entre cellules effectrices et régulatrices*

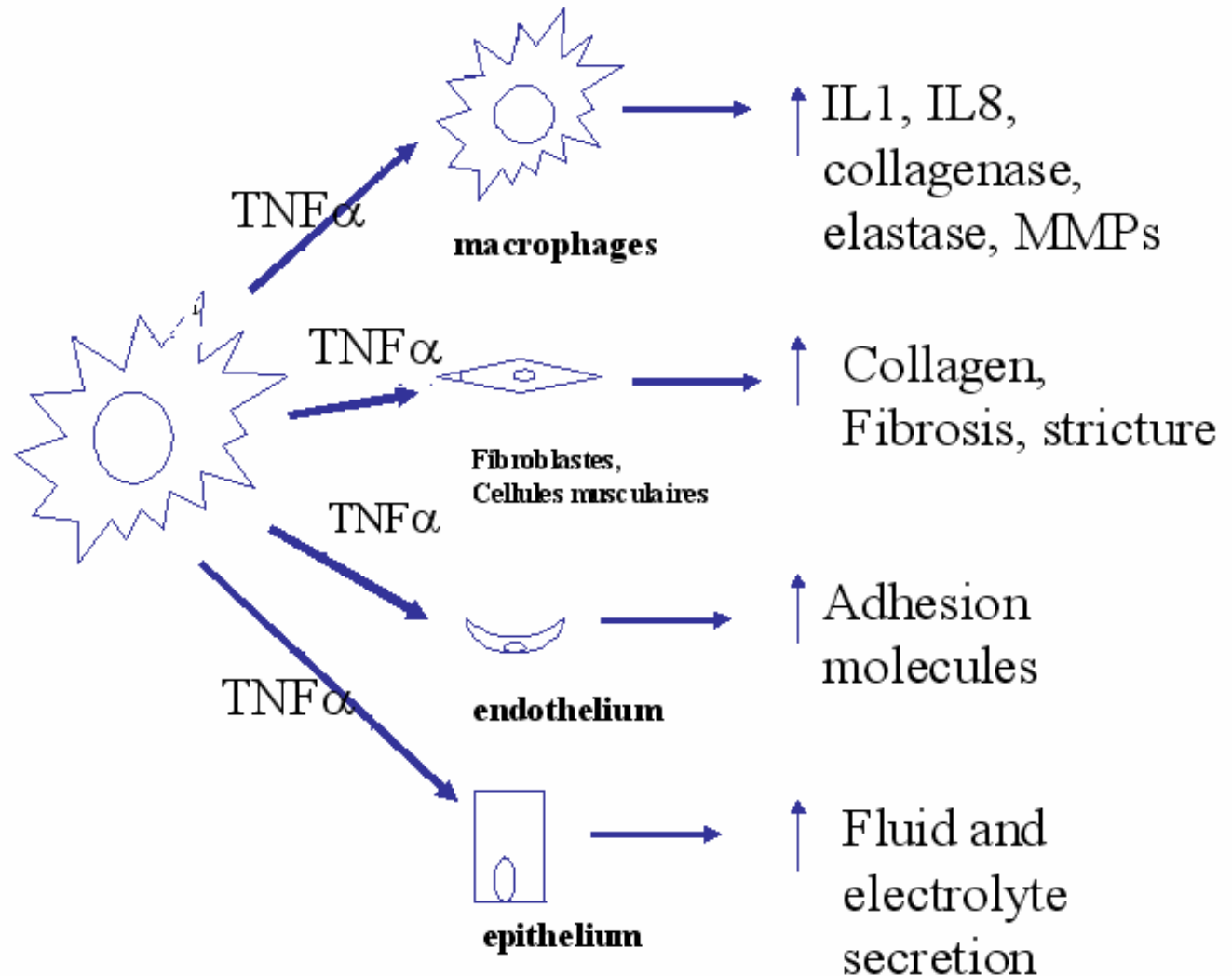


# Maladie de Crohn : cytokines Th1 et TNF $\alpha$



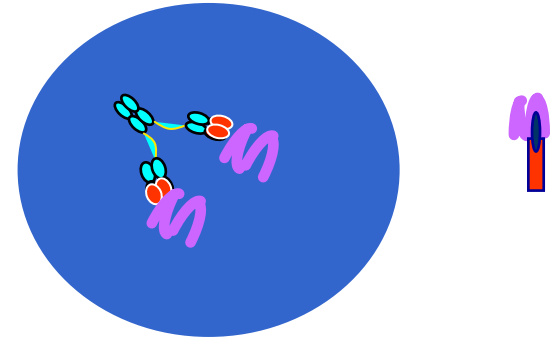
# Effets biologiques du $\text{TNF}\alpha$

Monocytes  
macrophages +++  
lymphocytes T



# Modes d'action présumés de l'Infliximab

## 1) Neutralisation du $\text{TNF}\alpha$ soluble



Mais, l'Infliximab induit une rémission prolongée (8-12 semaines)  
non expliquée par la pharmacocinétique ( $1/2$  vie # 8 j)

# Modes d'action présumés des anti-TNF

## 1) Neutralisation du $\text{TNF}\alpha$ soluble

Infliximab et Etanercept

## 2) Mort cellulaire

Fixation aux lymphocytes T  
activés: Infliximab >> Etanercept

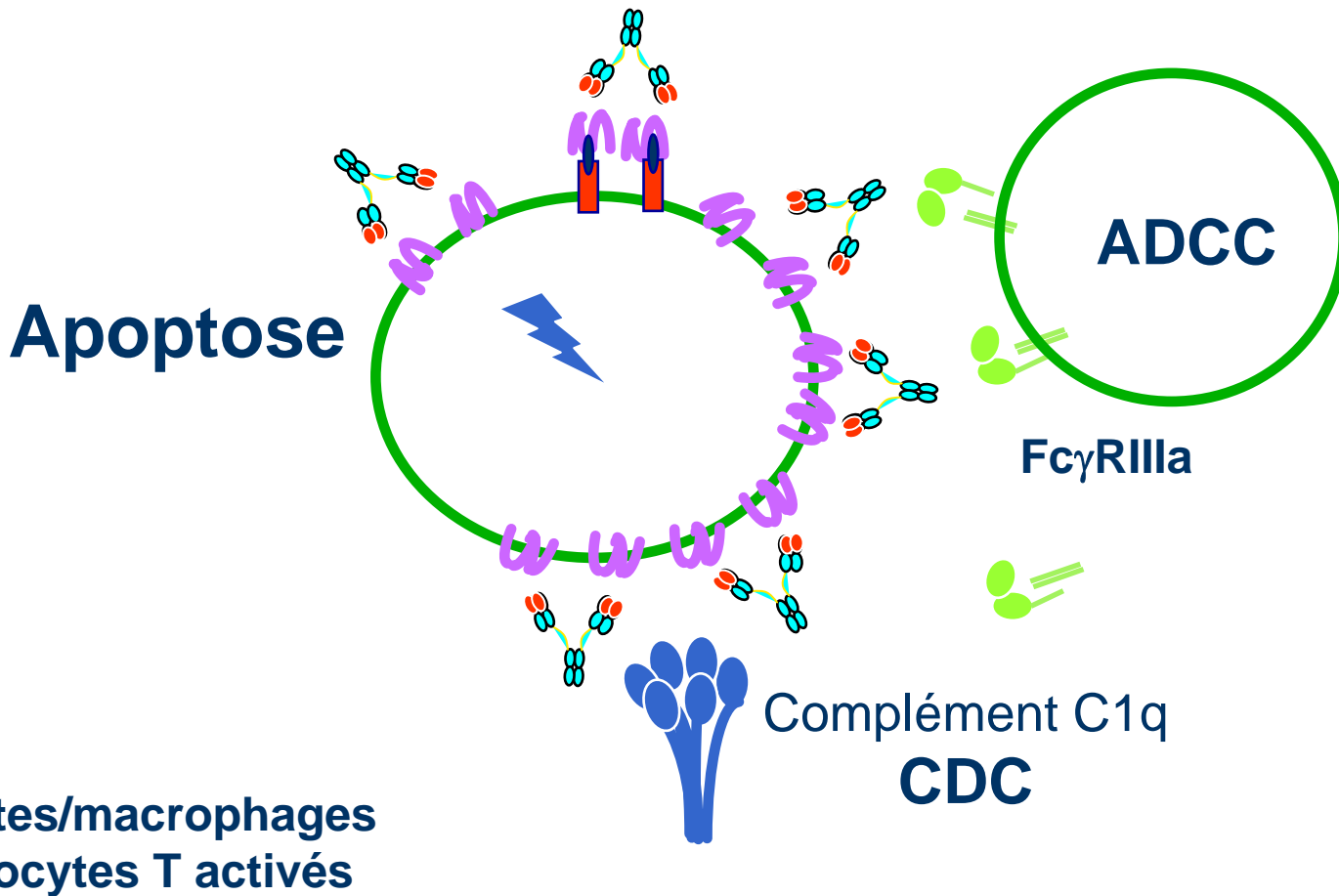
**Monocytes/macrophages**  
**Lymphocytes T activés**

Infliximab induit l'apoptose des  
LT activés, mais pas l'Etanercept

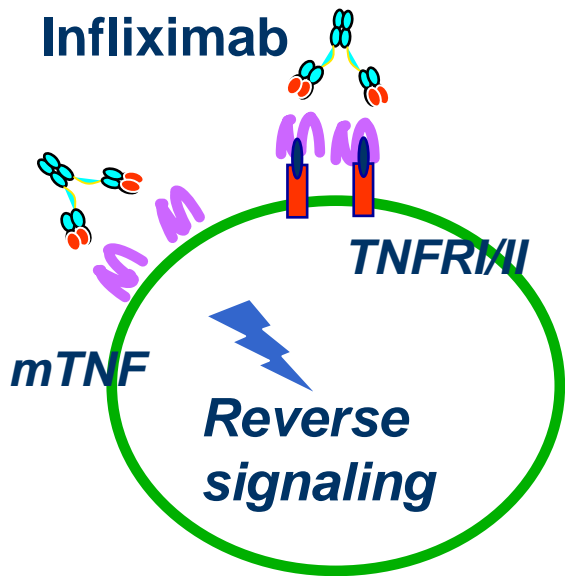
*Van Den Brande et al, Gastro 2003; 124: 1774-1785*  
*Di Sabatino et al, Gut 2004; 53: 70-77*

# Mort cellulaire et Infliximab

## Mécanismes possibles



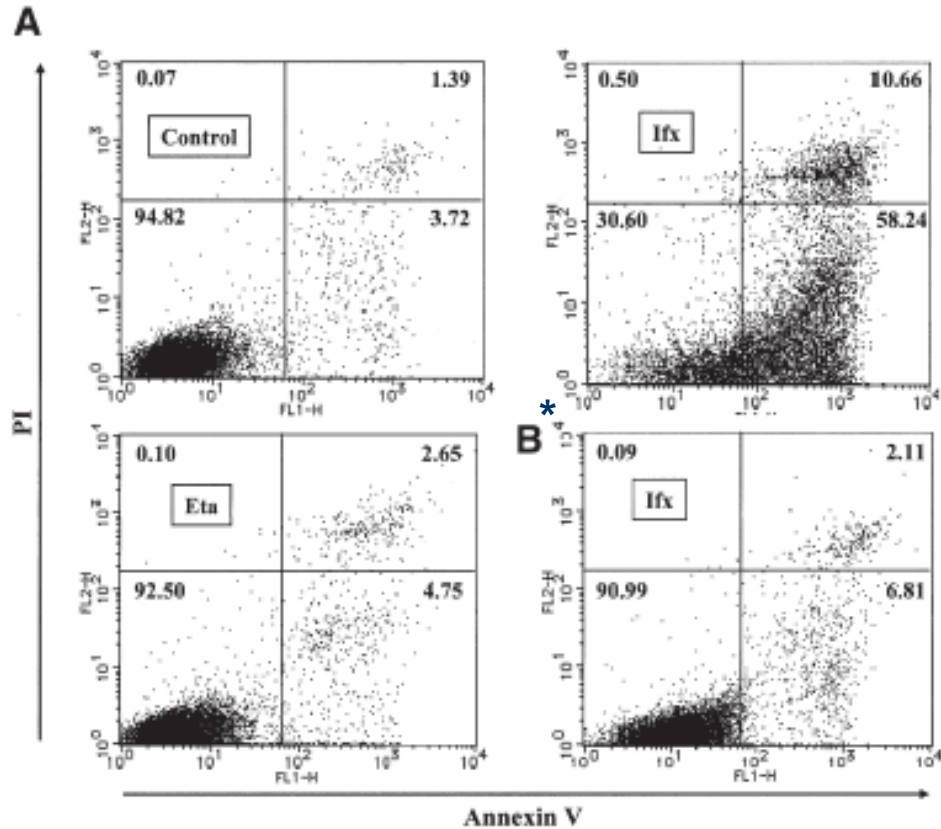
# Apoptose induite à travers le TNF membranaire (mTNF)



**Jurkat T cells:**

**mTNF transfectants  
no TNFR1/II**

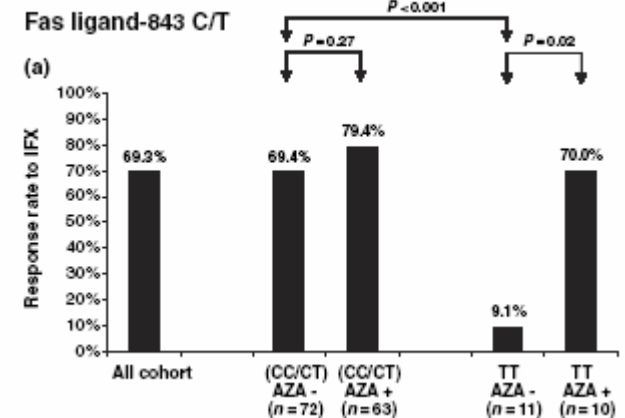
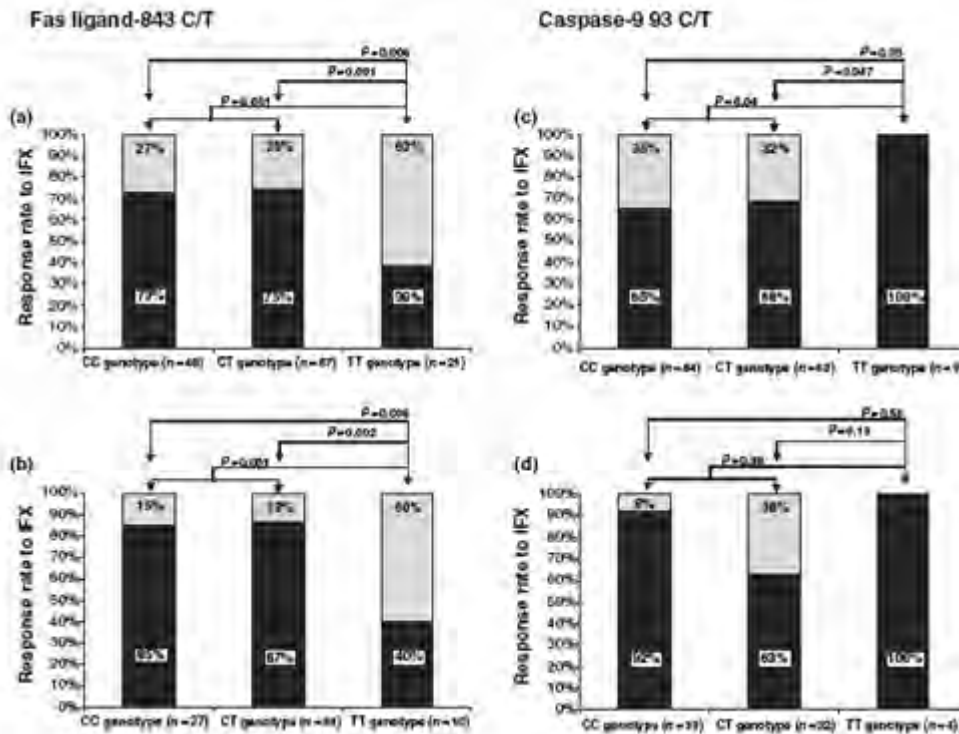
**\* mTNF mutants (Ser)**



**Mitoma et al, Gastro 2005; 128: 376-392**

# Apoptose et Infliximab: in vivo?

## Polymorphisme des gènes de l'apoptose

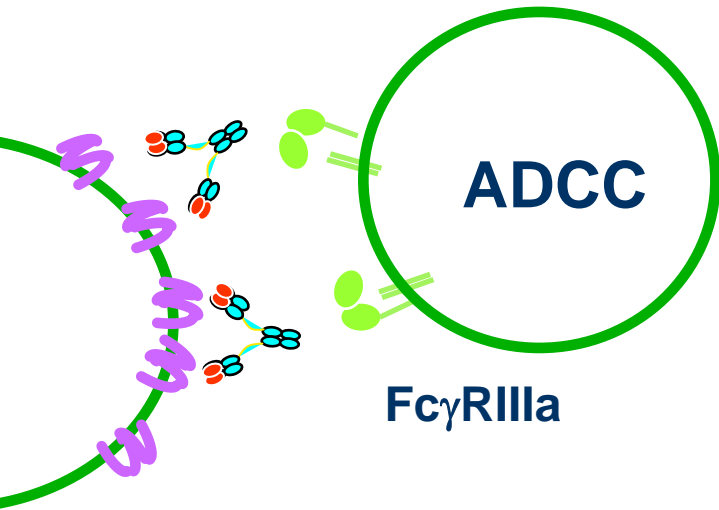


**Azathioprine**

⇒ Rôle de la voie FasL/Fas in vivo

# Mort cellulaire et Infliximab

## ADCC?

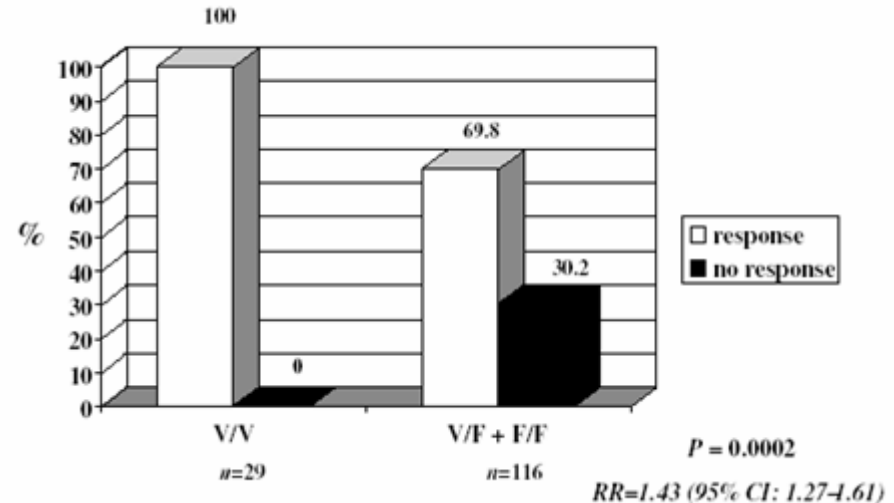


Monocytes/macrophages  
Lymphocytes T activés

*FcγRIIIa est exprimé par les macrophages et les cellules NK*

*Association entre polymorphisme du récepteur FcγRIIIa et la réponse biologique à l'Infliximab*

✓ *Affinité pour IgG1: FcγRIII 158V > FcγRIII 158F*



# ***Réactivation d'infections granulomateuses latentes: Infliximab > Etanercept***

Infection	No. of patients (no. of patients per 100,000 patients treated), by drug		P <sup>c</sup>
	Infliximab <sup>a</sup>	Etanercept <sup>b</sup>	
Aspergillosis	17 (8.63)	7 (6.19)	.243
Candidiasis	20 (10.15)	6 (5.31)	.061
Bartonellosis	1 (0.51)	0 (0)	.563
Coccidioidomycosis	11 (5.58)	1 (0.88)	.013
Cryptococcosis	10 (5.08)	8 (7.08)	.179
Histoplasmosis	37 (18.78)	3 (2.65)	<.0001
Legionellosis	1 (0.51)	0 (0)	.563
Leprosy	1 (0.51)	0 (0)	.563
Listeriosis	17 (8.63)	1 (0.88)	.0006
Nontuberculous mycobacterioses	22 (11.17)	7 (6.19)	.066
Nocardiosis	7 (3.55)	1 (0.88)	.090
Pneumocystosis	1 (0.51)	0 (0)	.563
Salmonellosis	0 (0)	2 (1.77)	.031
Toxoplasmosis	4 (2.03)	0 (0)	.101
<b>Tuberculosis</b>	<b>106 (53.81)</b>	<b>32 (28.32)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Total	255 (129.44)	68 (60.18)	<.0001

***From Wallis, CID 2004; 15:1254***

# Anti-TNF: apoptose Vs efficacité et risques

	Neutralisation TNF	Apoptose		Efficacité clinique		Infections granulom
		monocytes /macrophages	Lymphocytes T (LPL)	MC	PR	
<b>Infliximab</b>	Oui	Oui	Oui	++	++	++
<b>Etanercept</b>	Oui	Non	Non	-	++	+
Onercept	Oui	? Oui	? Oui	?	?	?
Adalimumab	Oui	Oui	? Oui	++	++	++
CDP571	Oui	?	?	+	?	?
CDP870	Oui	?	?	++	?	?

# Conclusions

- Mécanismes d'action des anti-TNF $\alpha$ :
  - Neutralisation du TNF $\alpha$  soluble
  - Apoptose des cellules exprimant mTNF (LT, M $\Psi$ )
  - Susceptibilité génétique (polymorphisme FasL-843)
  - Intérêt de l'association à l'Azathioprine
  - Cytotoxicité dépendante des anticorps (polymorphisme Fc $\gamma$ RIIIa)
- Les risques infectieux (TB, Histoplasmosse) semblent plus élevés avec les molécules inductrices d'apoptose