



TNF Alpha : Origine, rôle, implication en physiopathologie et traitements

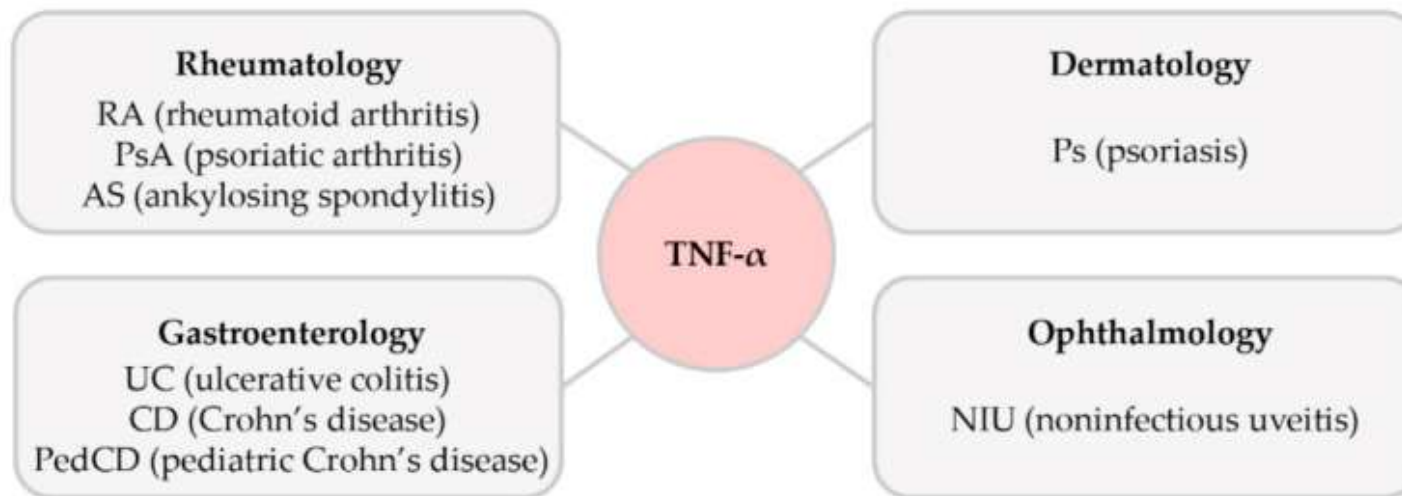


Définition

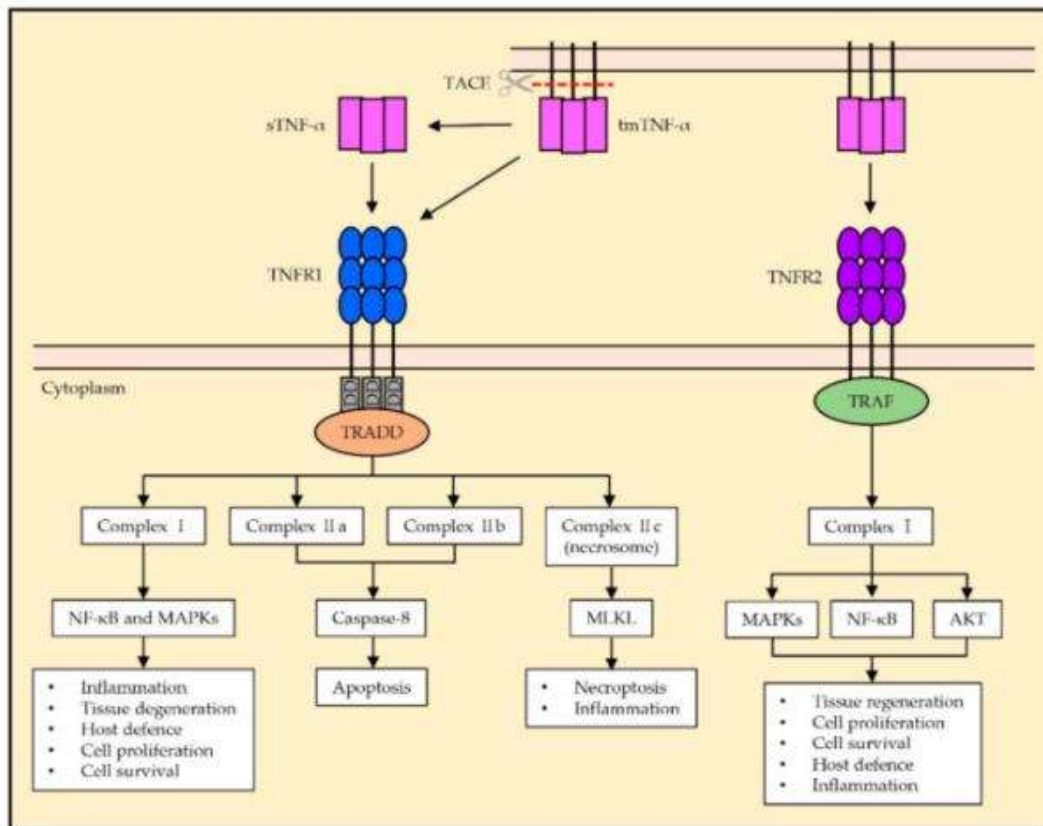
- Les cytokines sont des molécules protéiques de petit poids moléculaire assurant les communications intercellulaires. Certaines sont présentes dans le cytoplasme et sur les membranes, la plupart sont secrétées. Les cytokines fonctionnent rarement isolément mais plus souvent en réseau.
- Différents modes d'action : autocrine / paracrine/endocrine/intracrine

Origines

- Le TNF α a été isolé en 1975 par Carswell et al. sous forme d'un facteur soluble libéré par les cellules de l'hôte ayant provoqué la nécrose d'une tumeur transplantée, la « sarcome Meth A » d'où son nom, « facteur de nécrose tumorale »

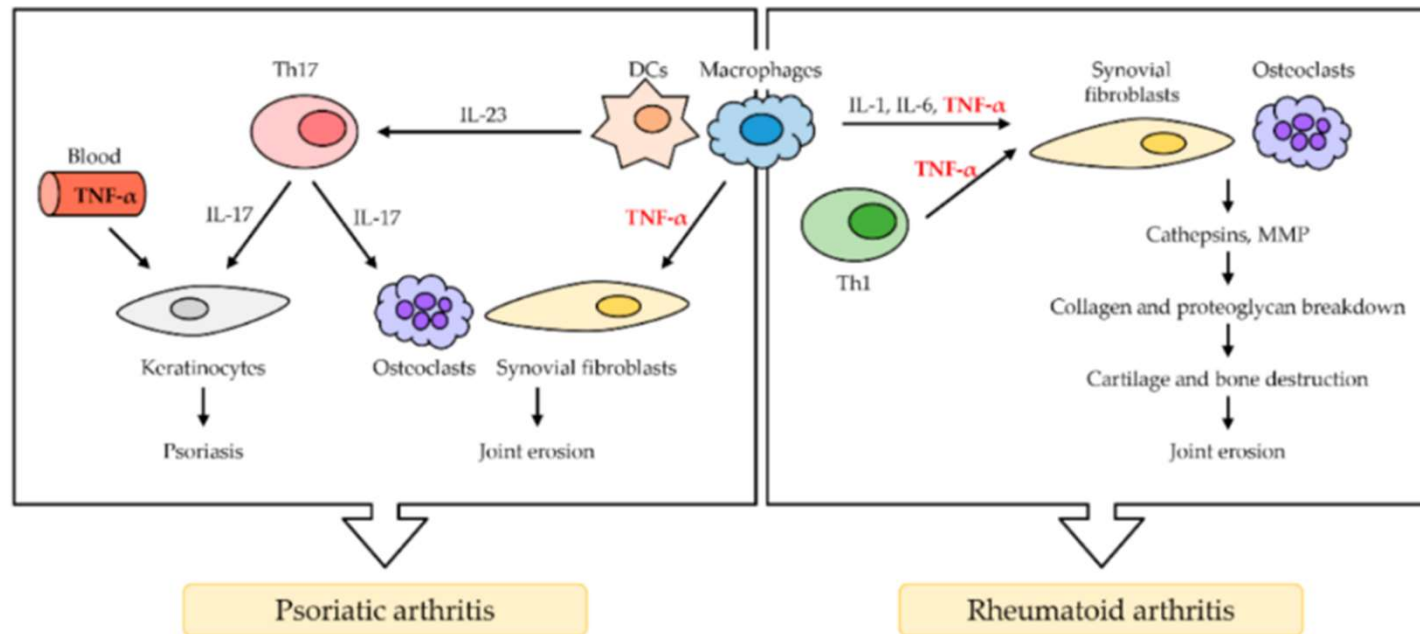


Physiopathologie



- Cytokines aux propriétés pro-inflammatoires
- Deux formes : Trans-membranaires et solubles
- Sécrétée majoritairement par les Lymphocytes TH1, macrophages et Nkcells.
- 2 récepteurs : TNFR1 et TNFR2
- Active différentes voies intracellulaires lors de la liaison au ligand
- La faible quantité produite est tamponnée et neutralisée par les inhibiteurs naturels, les récepteurs solubles du TNFα : sTNF-Rp55 et sTNF-Rp75.

Physiopathologie :



Première phase : immunité innée avec recrutement monocytes et macrophages dans la synoviale → TNF α , l'IL-1 et l'IL-6

Deuxième phase : Immunité adaptative (recrutement PNN et LT) → Réponse TH1 et TH17

Néoangiogénèse : augmentation facteurs de croissance VEGF

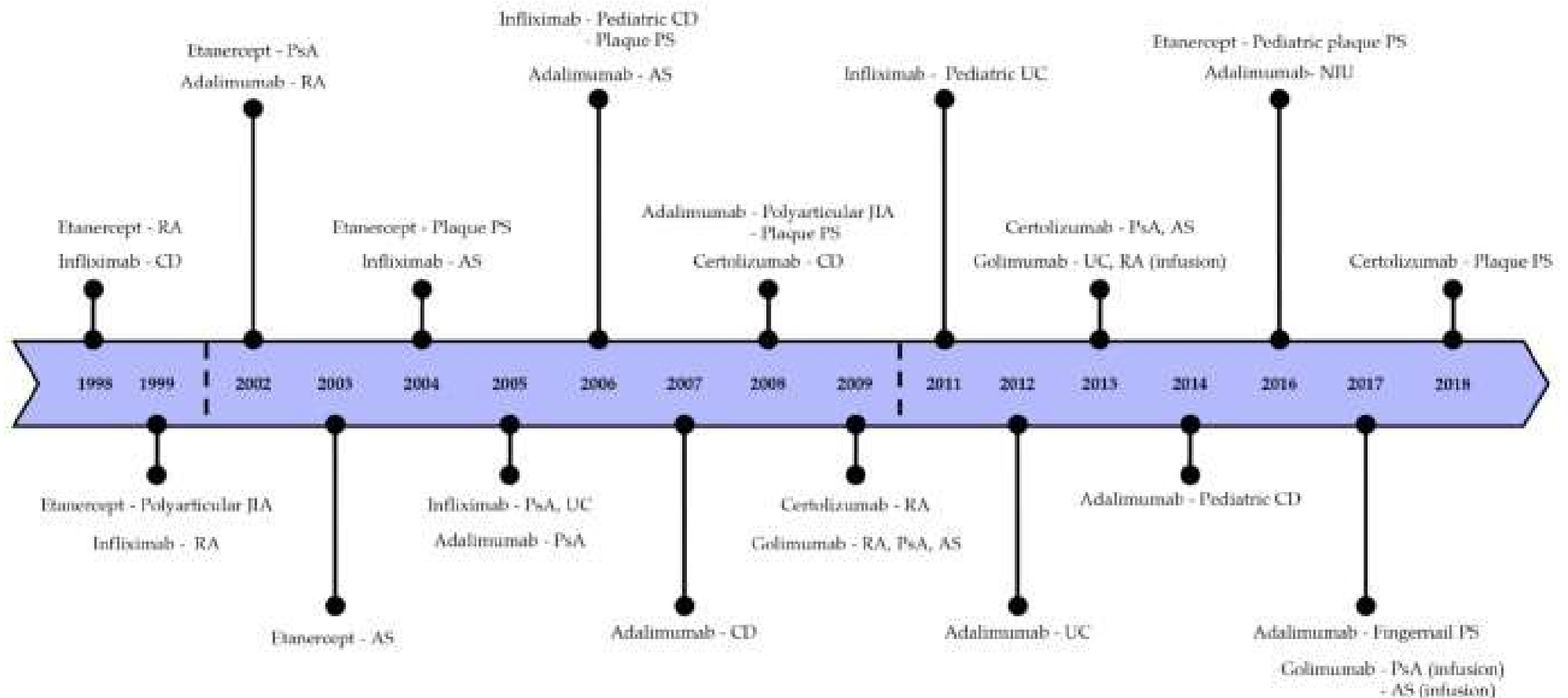
Destruction articulaire : synthèse de métalloprotéases et du ligand RANK

Rôles

Le TNF α a de multiples effets directs et indirects :

- Effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines IL-1 et IL-6.
- Effet **antitumoral et anti-infectieux** par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes
- Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité
- Effet procoagulant indirect (via les protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène)
- Effet pyrogène direct et indirect par induction d'autres cytokines pro-pyrogènes (IL-1, IL-6) qui aboutissent à la libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique induisant la fièvre.
- Effets complexes sur la production de radicaux libres. L'intensité de cet effet contribuerait aux effets vasoplégiques et dépresseurs cardiaques du TNF α (cas des chocs septiques)
- Effets sur le métabolisme : **hyperglycémie** ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides qui correspondent à un catabolisme intense (le TNF α a longtemps été appelé 'cachectine')
- Augmentation de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines... Le TNF et sa cascade d'effets pro-inflammatoire est un facteur de stress majeur.
- Sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation, notamment la protéine C réactive (CRP)
- Diminution de la concentration plasmatique de zinc et de fer qui sont captés par le foie.

TRAITEMENTS : Biothérapie



Biothérapies

70 000 patients/an

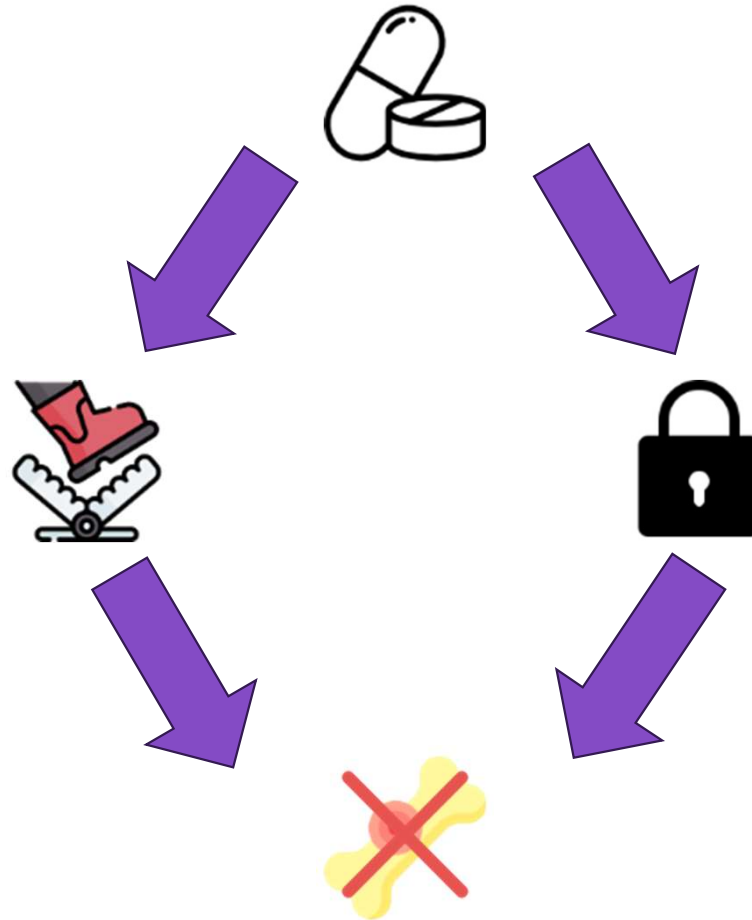


> 1 milliard d'euros

220 millions
d'€ pour la PR

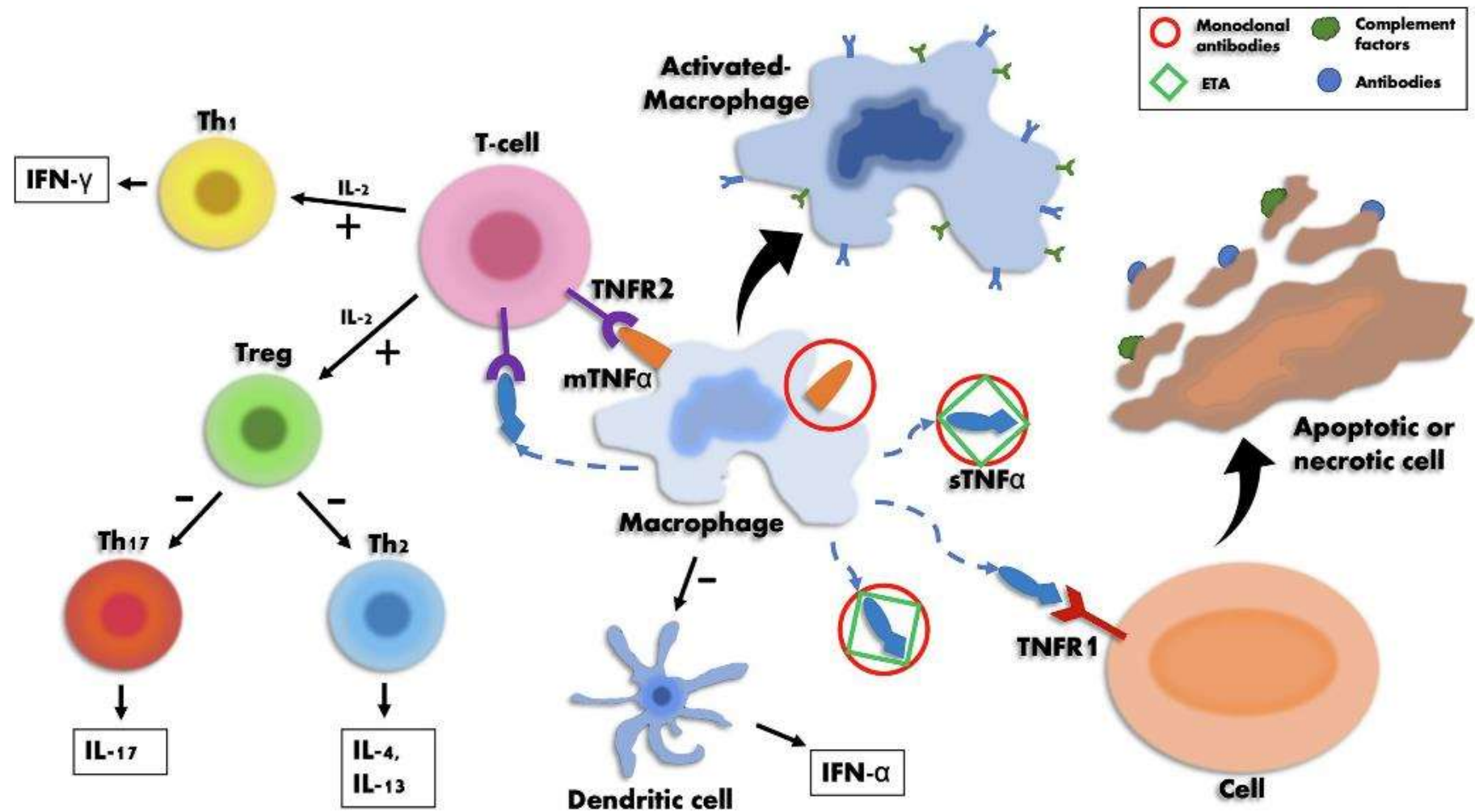
Mécanisme d'action des anti TNF alpha

Mime la cible le récepteur TNFR II
(c'est le cas de l'étanercept).

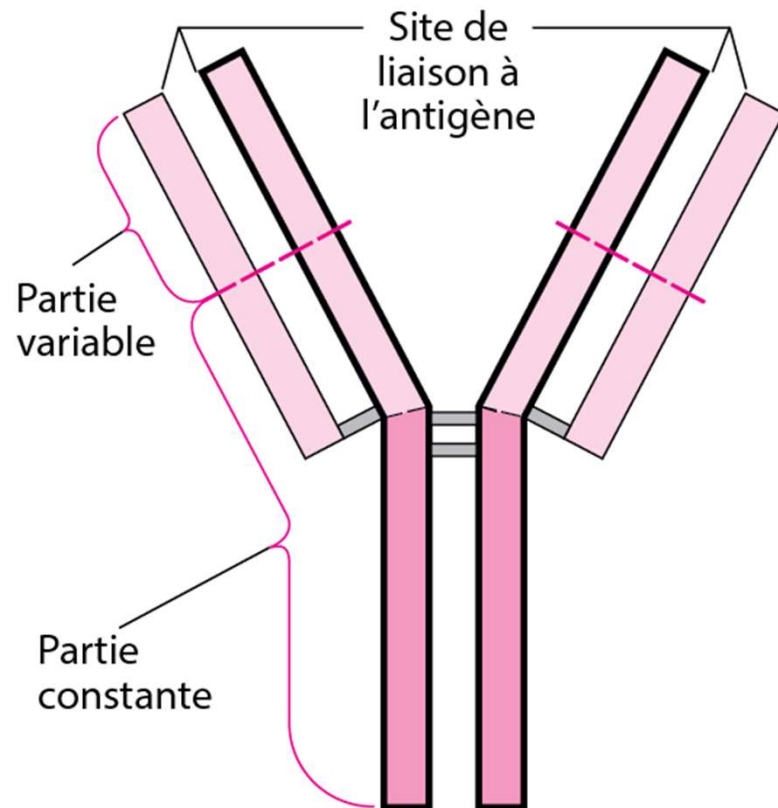


Neutralise directement le TNFalpha
(ac monoclonaux)

Mécanisme d'action des anti TNF alpha



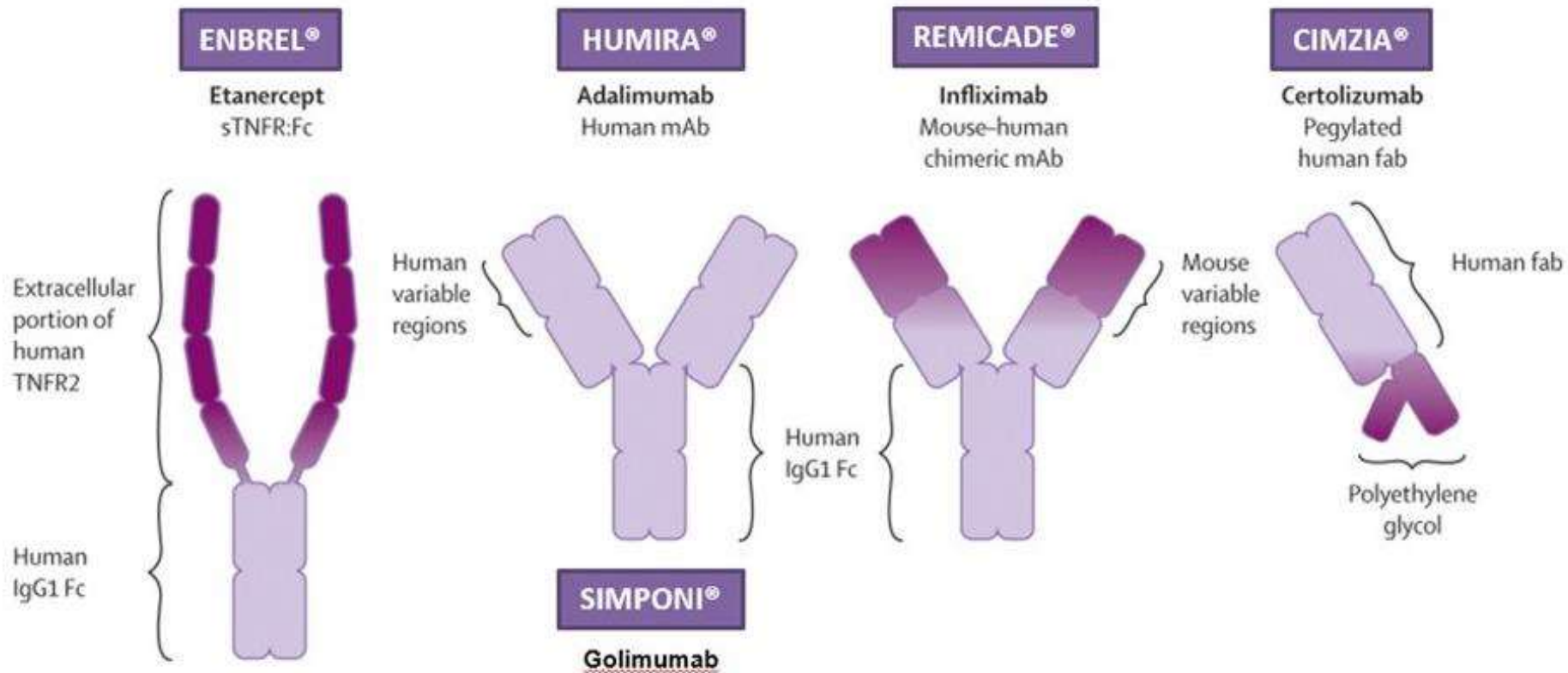
Rappel immunologie



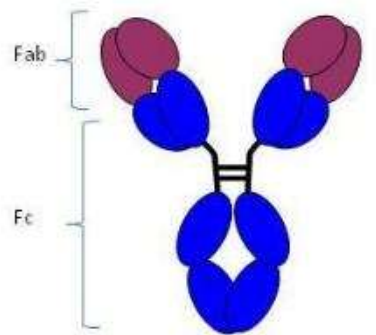
- Elle est constituée de 2 parties :
 1. Variable = chaînes légères. Varie d'un anticorps à l'autre, selon l'antigène ciblé. L'antigène se fixe à cette partie variable.
 - 2 zones de fixations = 2 antigènes ou TNFa fixés
 2. Constante = chaînes lourdes. Cette partie est l'une des cinq structures qui déterminent la classe de l'anticorps : IgM, IgG, IgA, IgE ou IgD. Elle est identique dans chaque classe.

Biothérapies

5

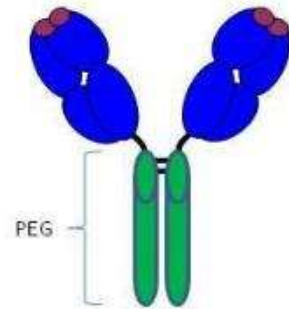


Anticorps monoclonaux



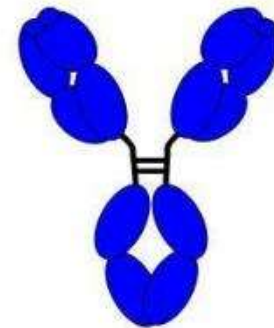
Anticorps chimériques
DCI -ximab
Infliximab

25% murin
75% humain



Anticorps humanisés
DCI -zumab
Certolizumab (pégylé)

10% murin
90 % humain



Anticorps humains
DCI -mumab
Adalimumab
Golimumab

100 % humain

- Anticorps de type IgG1
- Liaison aux mTNFa et sTNFa
- Liaison bivalente
- Action cytolytique des cellules productrices de TNFa médiée par la portion Fc (médiée par le système du complément (CDC) et par les anticorps (ADCC))

➤ Sauf Certolizumab

Humanisation



Anticorps monoclonaux humanisés



- Diminution du risque allergique et de l'immunogénicité
= Réduction des effets indésirables = meilleure tolérance

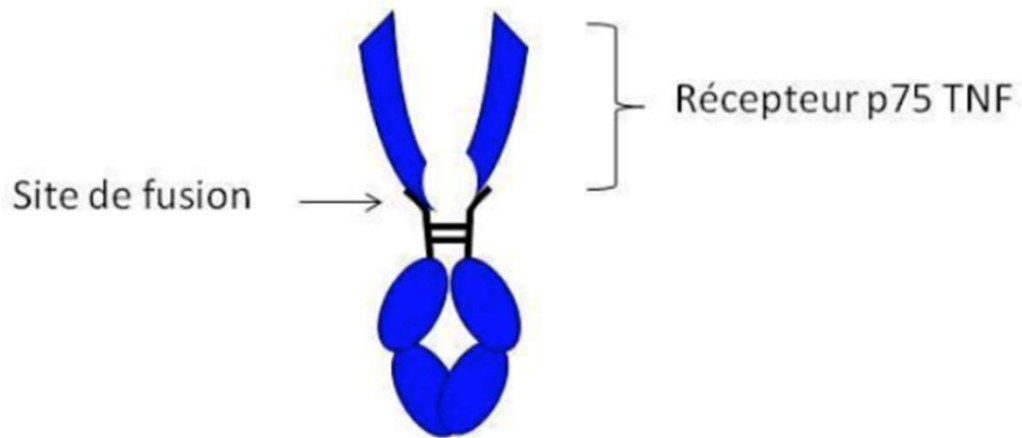


- Durée d'action prolongée grâce à leur caractère humain



- Efficacité accrue par une meilleure affinité et spécificité pour leur cible

Etanercept



Anticorps monoclonal
de fusion
Etanercept

Spécifique non seulement du $\text{TNF}\alpha$
mais aussi du $\text{TNF}\beta$

- Récepteur soluble du $\text{TNF}\alpha$
- $\text{TNFR2} = \text{p75} + \text{IgG1 humaine}$
- Inhibition compétitive de la liaison du $\text{TNF}\alpha$ avec les récepteurs membranaires

Biothérapies

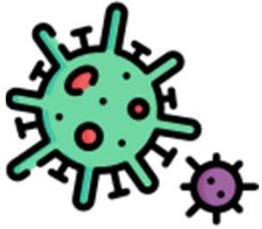
Molécule	Type d'anticorps	Mode d'administration et posologie	Formation d'anticorps anti-anticorps	Indications	Paramètres pharmacocinétiques		Effets indésirables
					Tmax	T _{1/2}	
Infliximab	IgG1 chimérique.	Intraveineuse	Oui (62% des patients)	PR, SA, RP, Crohn adulte et enfant, Psoriasis adulte, Rectocolite hémorragique adulte et enfant	NA	9-12 jours	- Infections bactériennes, en particulier infections respiratoires hautes (tuberculose) ; infections opportunistes - Hépatites ;
	Portion Fab murine	3-10 mg/kg, puis 3-5 mg/kg toutes les 8 semaines ;					
Adalimumab	IgG1 Humain recombinant	Sous-cutanée	Oui	PR, SA, RP, Crohn adulte et enfant, Psoriasis adulte et enfant, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Rectocolite hémorragique adulte, Uvéite, Hidrosadénite suppurée	5 jours	10-20 jours	- Syndromes démyélinisants; - Tumeurs solides et lymphomes ;
		40 à 80 mg / semaine					
Golimumab	IgG1 Humain recombinant	Sous-cutanée	Oui	PR, SA, RP, Rectocolite hémorragique adulte, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	2 à 6 jours	9 à 15 jours	- Réactions au site d'injection, dépendant du taux d'Ac-anti-anticorps ;
		50 mg 1 fois par mois					
Certolizumab	fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant conjugué au polyéthylène glycol	Sous-cutanée	Oui	PR, SA, RP	2 à 7 jours	14 jours	- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie ;
		400 mg 1 semaine sur 2					
Etanercept	Protéine de fusion recombinante	Sous-cutanée	Oui (16% de patients.	PR, SA, RP, psoriasis en plaques adulte et enfant, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	48h	3 jours	- Dépression, insomnie ;
	Récepteur soluble	25 mg x2 / semaine ou 50 mg/semaine	Sans incidence sur l'efficacité ou la toxicité)				



Effets indésirables



Effets indésirables



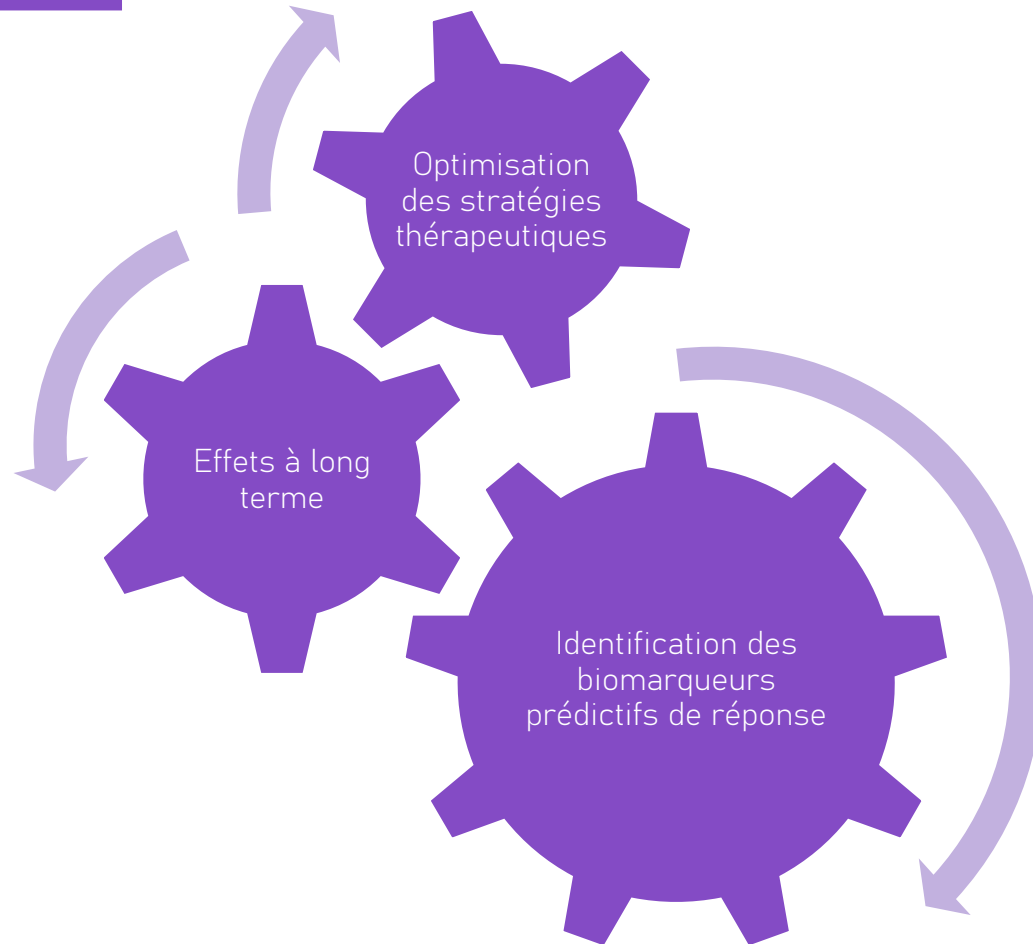
Littérature riche sur le sujet, augmenter avec l'Adalimumab, Certolizumab pegol et l'Infliximab

- Risque non significatif avec l'Etanercept
- Risque important en début de TTT (1^{ère} année +++)



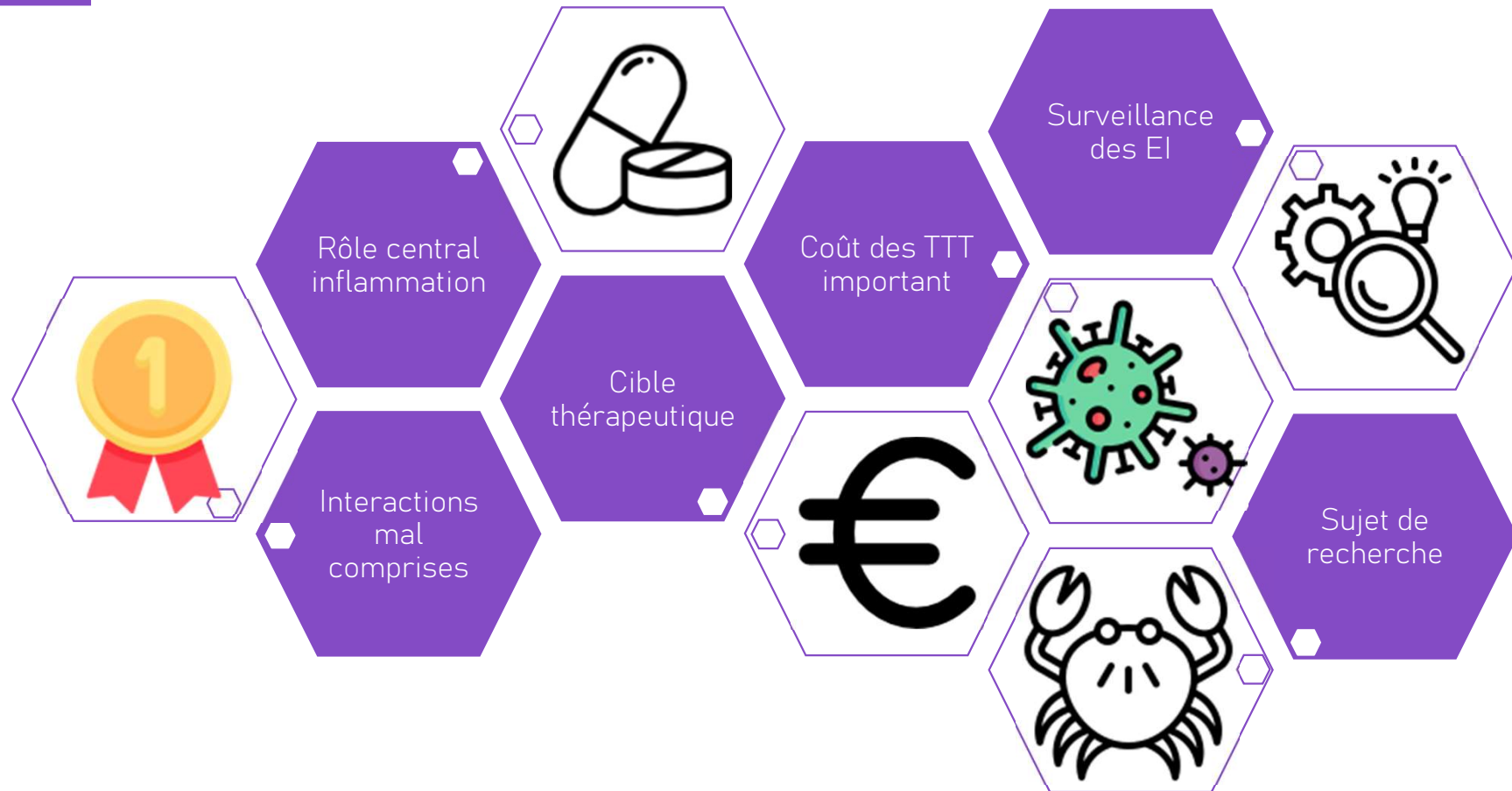
Tumeur lymphoïdes +++, leucémie, tumeurs malignes des organes solides, cancer de la peau autre que le mélanome (discuté)

Et pour la suite ...



- Etanercept ++, Infliximab
- Peu de données, sans résultat significatif

Take Home message



Bibliographie

- *Pharmacomédicale.org*
- De Stefano L, Pallavicini FB, Mauric E, Piccin V, Vismara EM, Montecucco C, Bugatti S. Tumor necrosis factor- α inhibitor-related autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023 Jul;22(7):103332. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103332. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37062440.
- Milka Maravic, Impact économique des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en France, *Revue du Rhumatisme*, Volume 77, Issue 5, 2010
- Ternant D, Pfister M, Le Tilly O, Mulleman D, Picon L, Willot S, Passot C, Bejan-Angoulvant T, Lecomte T, Paintaud G, Koch G. Infliximab Treatment Does Not Lead to Full TNF- α Inhibition: A Target-Mediated Drug Disposition Model. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Jan;61(1):143-154. doi: 10.1007/s40262-021-01057-3. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351609.
- Eng GP, Bouchelouche P, Bartels EM, Bliddal H, Bendtzen K, Stoltenberg M. Anti-Drug Antibodies, Drug Levels, Interleukin-6 and Soluble TNF Receptors in Rheumatoid Arthritis Patients during the First 6 Months of Treatment with Adalimumab or Infliximab: A Descriptive Cohort Study. *PLoS One.* 2016 Sep 8;11(9):e0162316. doi: 10.1371/journal.pone.0162316. PMID: 27606615; PMCID: PMC5016088.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2287-93. doi: 10.1002/art.10524. PMID: 12355475.
- Tzeyu L. Michaud, Young Hee Rho, Tatyana Shamliyan, Karen M. Kuntz, Hyon K. Choi, The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials, *The American Journal of Medicine*, Volume 127, Issue 12, 2014,
- Raval G, Mehta P. TNF- α inhibitors: are they carcinogenic?. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:241-247
- Ugo Fiocco, Leonardo Punzi, Quels sont les arguments en faveur d'une thérapie anti-TNF par voie intra-articulaire chez les patients atteints d'arthrites périphériques résistantes ?, *Revue du Rhumatisme*, Volume 78, Issue 3, 2011,