

Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Master Immunologie



Immunothérapie

Dr. Hadjidj Zeyneb

Programme

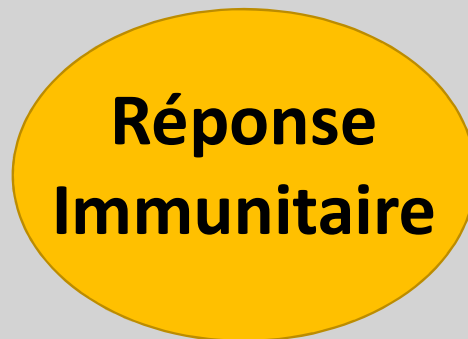
- I. Immunosuppresseurs et médicaments antiinflammatoires
- II. Traitement des maladies auto-immunes
- III. Immunité antitumorale
- IV. Immunothérapie des cancers

Introduction

IMMUNOTHÉRAPIES

Activation

Suppression



Introduction

Suppression de la réponse immunitaire

- Maladie dégénératives
- Maladies auto-immunes
- Inflammation
- Greffe

Introduction

Activation de la réponse immunitaire

- Maladie infectieuses
- Toxines
- Cancers

Introduction

IMMUNOTHÉRAPIES

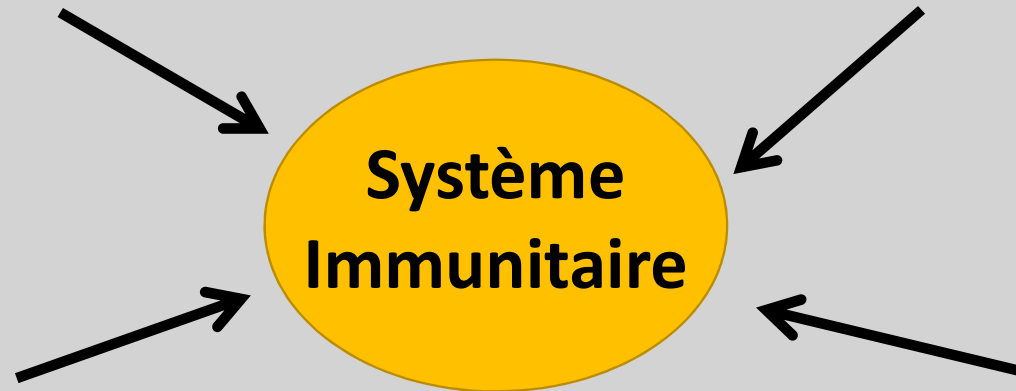
**Immunothérapie
cellulaire**

Immunomodulateurs

**Systeme
Immunitaire**

Immunoglobulines

Médicaments



Immunothérapie

- Traitement des maladies en stimulant le système immunitaire
- Rééquilibrer la balance
- Thérapie anticancéreuse
- Lutte contre les maladies auto-immunes
- Prévention du rejet des tissus
- Réservée principalement au laboratoires scientifique

Immunothérapie

I. Médicaments Anti-inflammatoires

1. Introduction

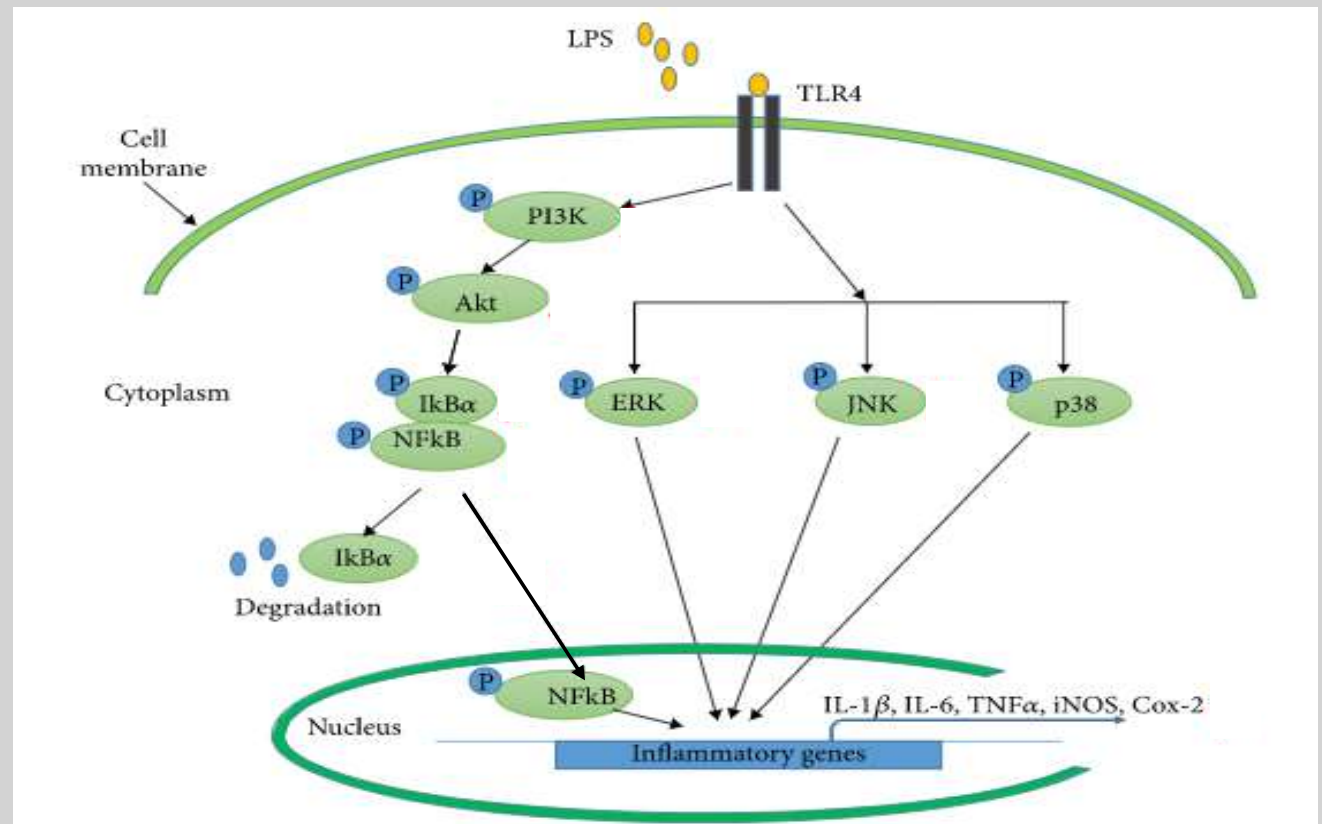
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes)

I. Médicaments Anti-inflammatoires

1. Introduction

- Signalisation de la réaction inflammatoire



I. Médicaments Anti-inflammatoires

1. Introduction

Cibles des médicaments anti-inflammatoires :

- Prostaglandines : cibles des anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Cytokines pro-inflammatoires : cibles des agents biologiques et des anti-inflammatoires stéroïdiens

Immunothérapie

I. Médicaments Anti-inflammatoires

1. Introduction

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes)

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.1. Généralités

- Médicaments les plus consommés sur ordonnance ou en vente libre
- Efficaces pour contrôler la douleur et les conditions inflammatoires
- Efficace pour les douleurs orthopédiques aiguës et chroniques (arthrose, spondylarthrite ankylosante et polyarthrite rhumatoïde) et post-chirurgicales
- Prévention d'Alzheimer, cancer et maladie de Parkinson.

1. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.1. Généralités

- Agents thérapeutiques symptomatiques
- Inhibition de cyclooxygénase (COX), enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines
- Effets secondaires (toxicité gastrique et rénale)

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.1. Généralités

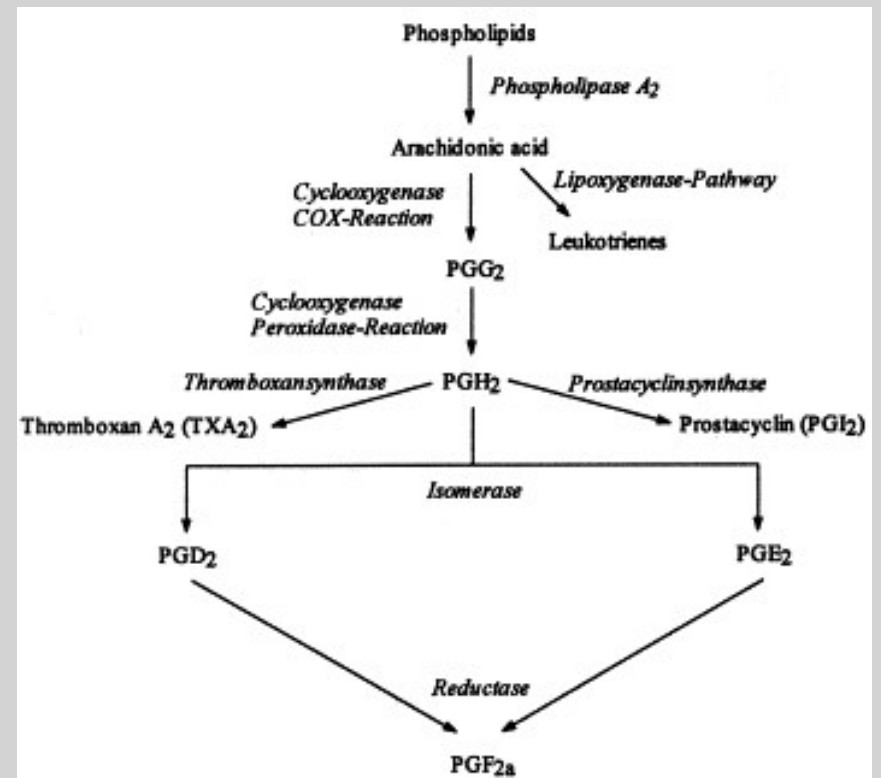
- Profils structurels et pharmacodynamiques divers avec un mode d'action similaire
- Regroupés en AINS aspirine et AINS non aspirine
- Mécanisme d'action et profils de toxicité parfois similaires
- Interagissent différemment avec l'enzyme cyclooxygénase

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.2. Cyclooxygénase

- Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation
- L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires par la phospholipase A2
- L'enzyme COX (PGHS: *Prostaglandine H Synthase*) catalyse la formation des prostaglandines et des thromboxanes à partir de l'acide arachidonique

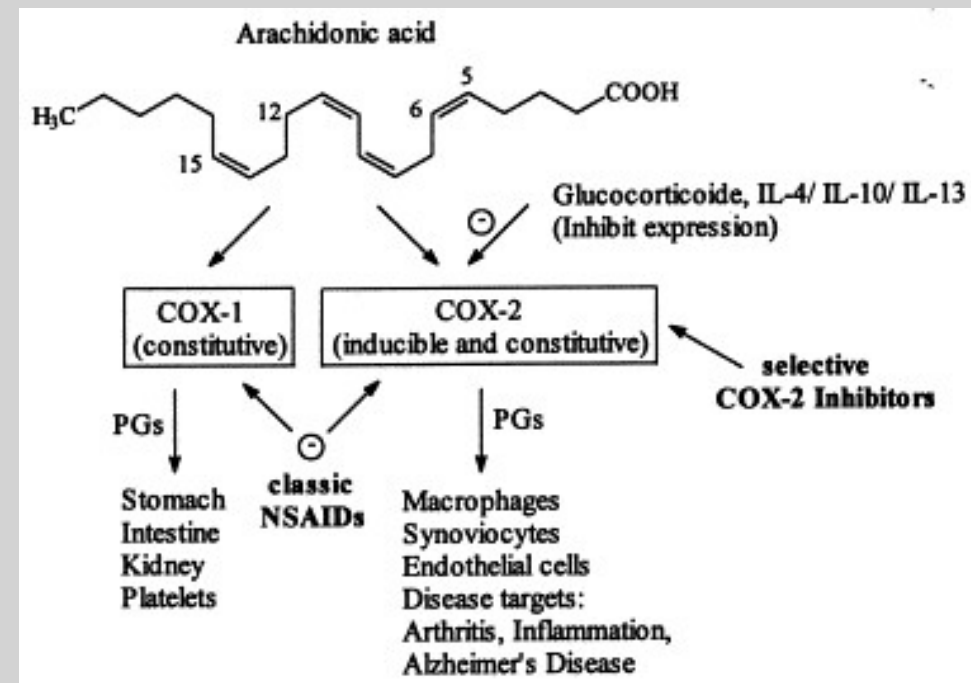


I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.2. Cyclooxygénase

- COX-1 : Cyclooxygénase constitutive impliquée dans la régulations de certains processus physiologiques (fonction protectrice endothéliale, rénale, gastrique..) et présente dans la plupart des tissus de l'organisme
- COX-2 : Cyclooxygénase induite pendant l'inflammaion



I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.3. classification chimique

Fondée sur le caractère acido-basique des molécules (composés à *caractère acide* et composés *non acides*)

- ***AINS à caractère acide*** :

- Molécules possédant une fonction acide carboxylique (AINS conventionnels) : Dérivés salicylés et anthraniliques, Dérivés arylacétiques, Dérivés arylpropioniques

- Molécules dépourvues de fonction acide carboxylique : Famille des OXICAMS

- ***AINS non acides*** : Famille des COXIBS

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.4. Classification en fonction de la sélectivité

- ***Non sélectifs (COX-1 + COX-2) :***

- La majorité des AINS utilisés en clinique.

- Petites molécules capables de se fixer sur les sites actifs de la COX-1 et la COX-2.

- ***Inhibiteurs sélectifs de COX-2 :***

- Molécules volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2.

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.5. Classification en fonction du mécanisme

- ***Inhibiteurs irréversibles :***

- Seule l'ASPIRINE possède la capacité d'inactiver de manière irréversible la COX-1 et la COX-2, par acétylation du site actif enzymatique

- ***Inhibiteurs compétitifs réversibles :***

- Forment avec la COX un complexe rapidement *dissociable* (Exemple : IBUPROFÈNE)

- ***Inhibiteurs réversibles dépendant du temps :***

- Forment avec l'enzyme un complexe *lentement dissociable* par des interactions ioniques avec le site enzymatique (Exemple : INDOMÉTACINE)

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.6. principales familles

- **Salicylates** : Aspirin (acetylsalicylic acid), Diflunisal (Dolobid), Salicylic acid, Salsalate (Disalcid)
- **Propionic acid derivatives** : Ibuprofen, Dexibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Flurbiprofen, Oxaprozin, Loxoprofen
- **Acetic acid derivatives** : Indomethacin, Tolmetin, Sulindac, Etodolac, Ketorolac, Diclofenac, Aceclofenac, Bromfenac, Nabumetone
- **Enolic acid (oxicam) derivatives** : Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam, Phenylbutazone
- **Anthranilic acid derivatives (fenamates)** : Mefenamic acid, Meclofenamic acid, Flufenamic acid, Tolfenamic acid
- **Selective COX-2 inhibitors (coxibs)** : Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib
- **Sulfonanilides** : Nimesulide

I. Médicaments Anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.7. Effets indésirables

- Réactions allergiques : bronchoconstriction, rhinite et asthme induits par les AINS
- Insuffisance rénale aiguë : baisse du flux sanguin rénal
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, ulcères
- Toxicité cardiovasculaire : causée par les inhibiteurs sélectifs de COX-2
- Insuffisance hépatique
- Infectieux : aggravation des infections et réveil des agents microbiens dormants

Immunothérapie

I. Médicaments Anti-inflammatoires

1. Introduction

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

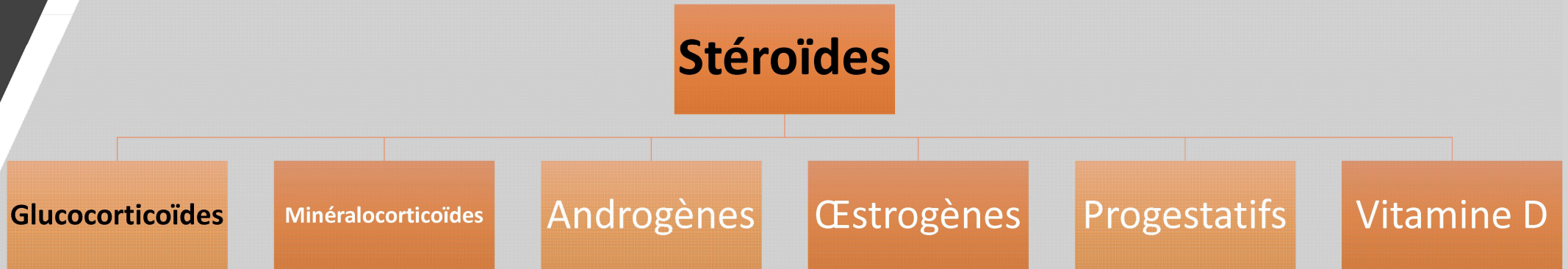
I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

- Hormones de stress qui se lient au récepteur GR
- Rôle important dans différents processus fondamentaux : l'homéostasie métabolique, la santé mentale, la prolifération cellulaire, la reproduction et l'inflammation
- Actions anti-inflammatoires et immunosuppressives

I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)



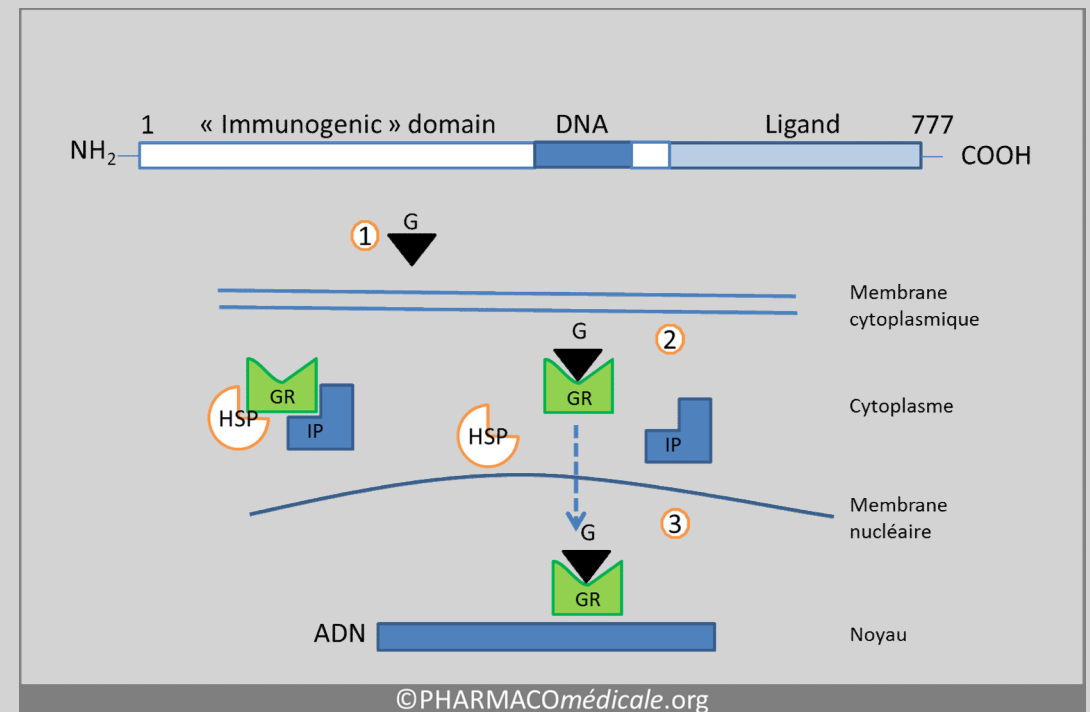
- Cortisone et cortisol
- Corticoïdes à effets courts
- Corticoïdes à effets intermédiaires
- Corticoïdes à effets prolongés

I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

3.1. Récepteurs des Glucocorticoïdes

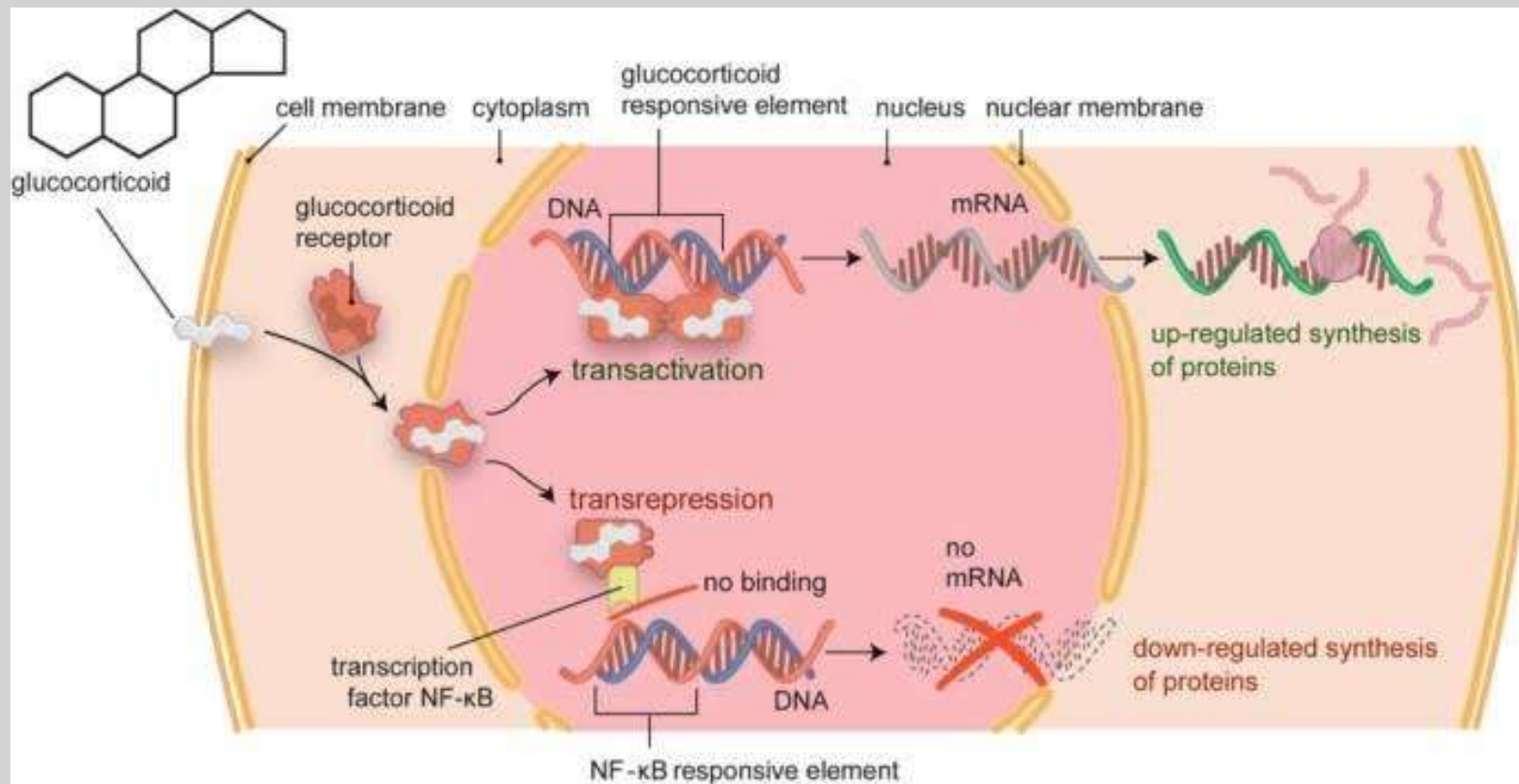
- Domaine spécifique du ligand
- Domaine de liaison à l'ADN
- domaine d'activation du gène



I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

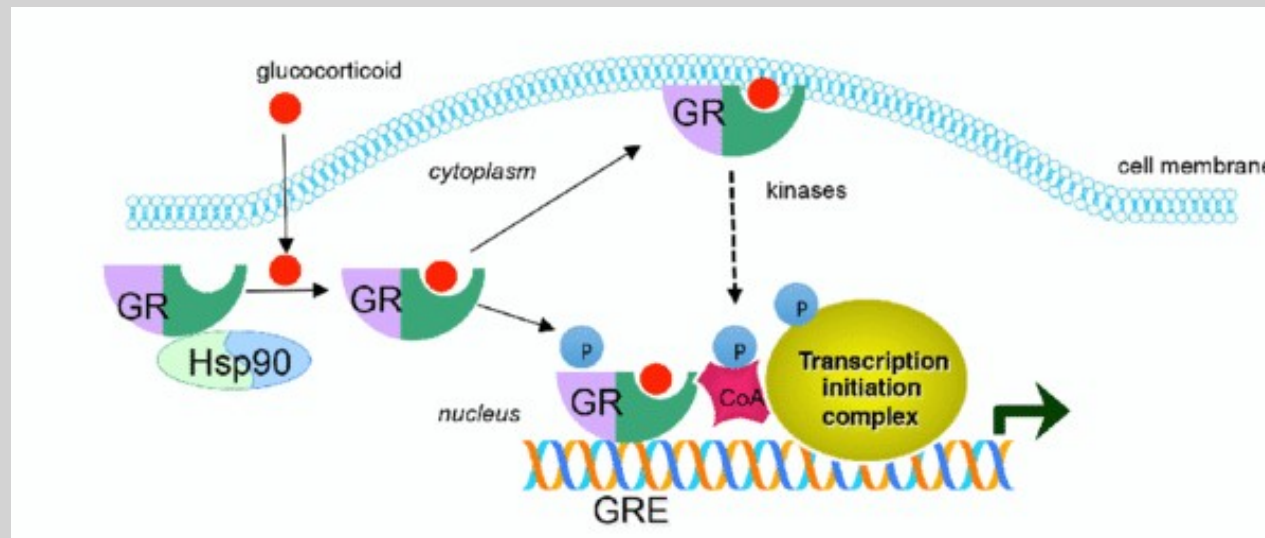
3.2. Mécanisme d'action



I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

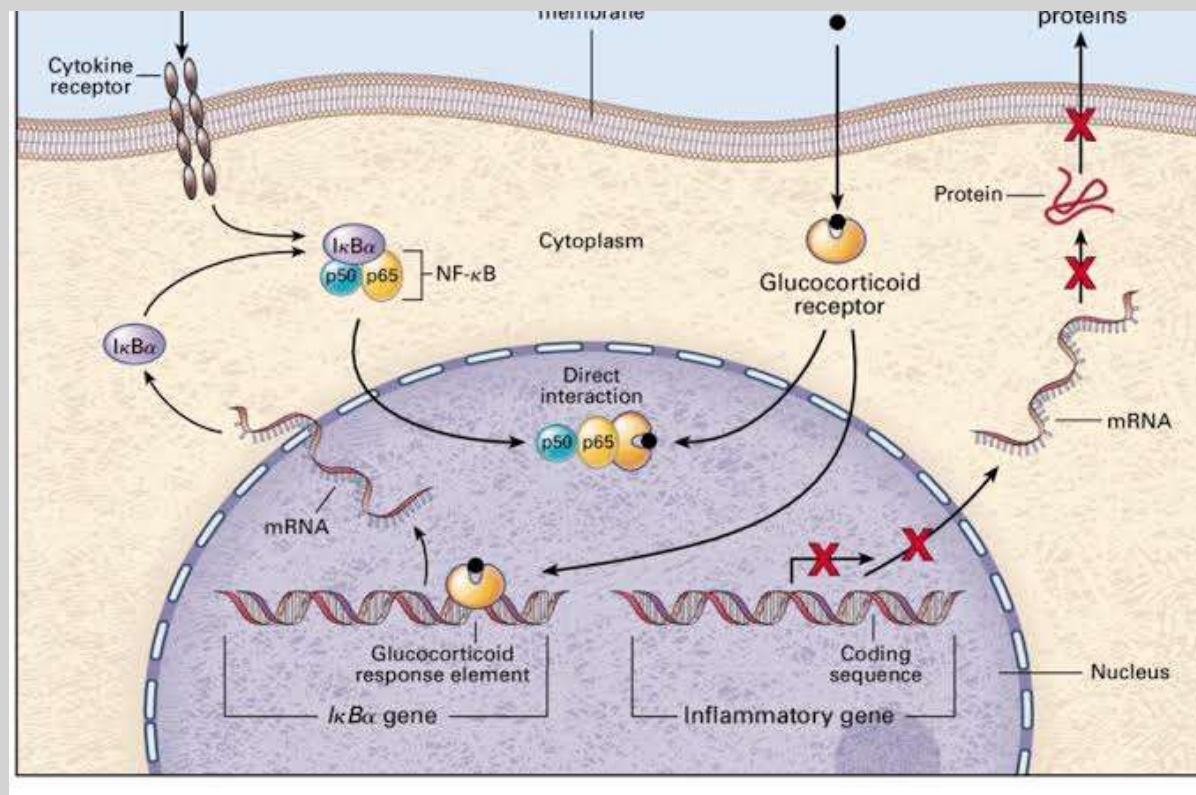
3.3. Régulation transcriptionnelle directe



I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

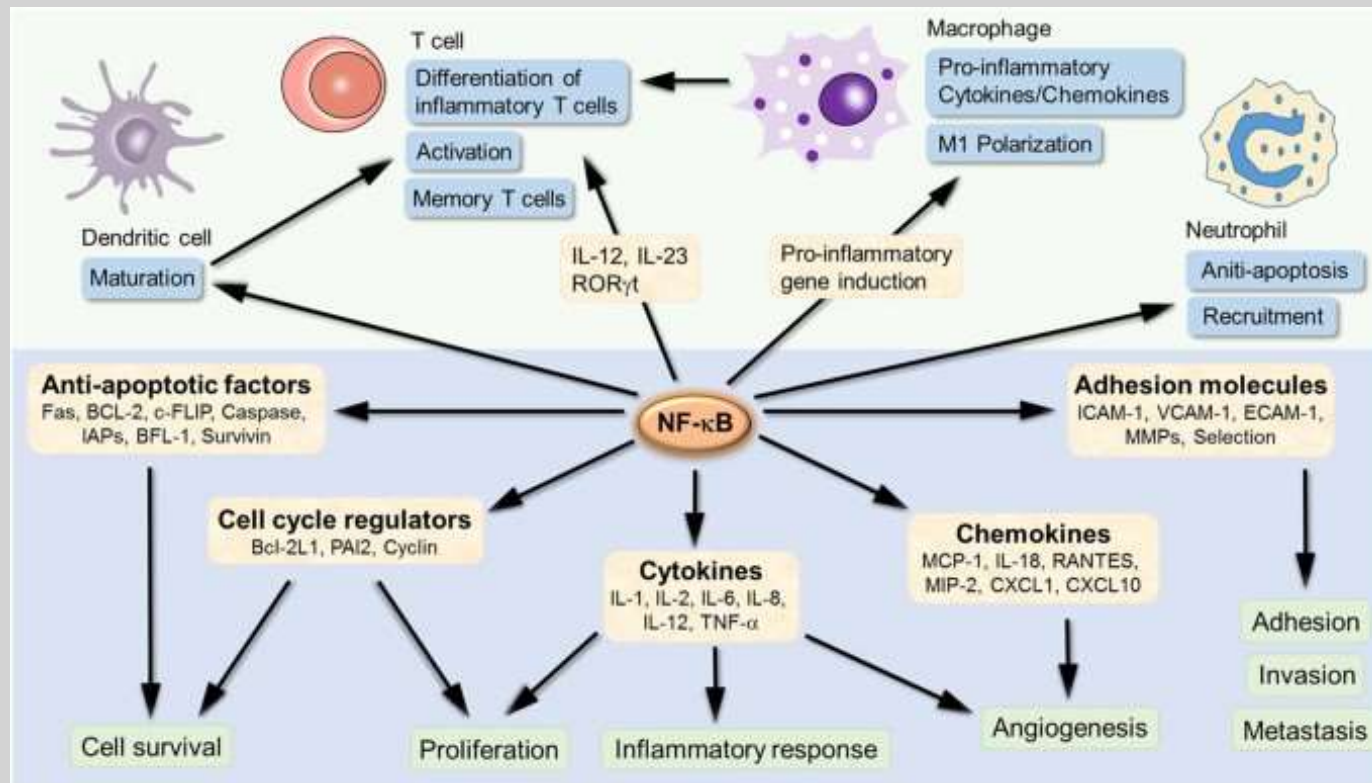
3.4. Régulation transcriptionnelle indirecte



I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

3.5. Fonction pro-inflammatoire du NF- κ B



I. Médicaments Anti-inflammatoires

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

3.6. Effets indésirables

- Infectieux : aggravation de l'infection et réveil des agents microbiens dormants,
- Digestifs : par augmentation de la sécrétion d'acides,
- Ostéoporose,
- hyperglycémie,
- Résistance à l'insuline,
- Hypertension,
- Atrophie musculaire.

I. Médicaments Anti-inflammatoires

Bibliographie

- <https://www.intechopen.com/books/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs/mechanism-of-action-of-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs>
- <https://doi.org/10.5326/0410298>
- <https://doi.org/10.2174/187152312803476255>
- <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y>
- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
- <https://doi.org/10.1177/1941874412458678>

Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Médicaments d'immunothérapie pour les maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

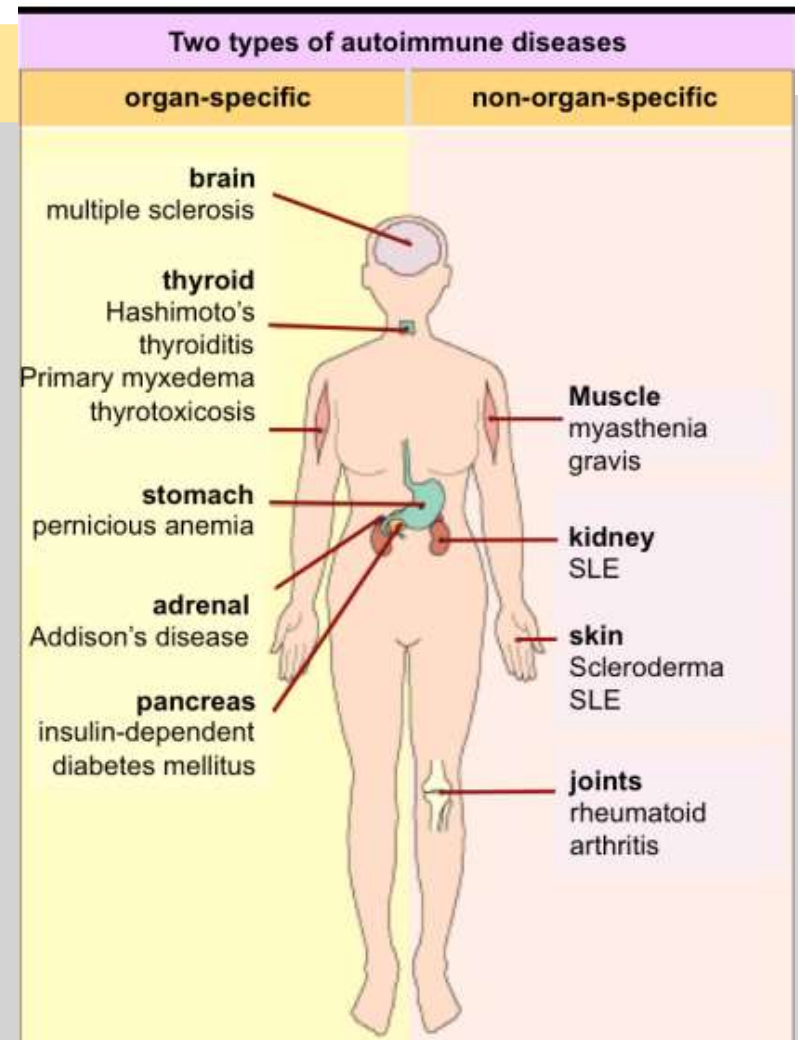
6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

- Autoréactivité des lymphocytes T et B dirigée contre des auto-antigènes
- Cause: Prédilection génétique, genre et environnement.
- Autoréactivité spécifique ou non spécifique.
- Endommagement des tissus.



Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

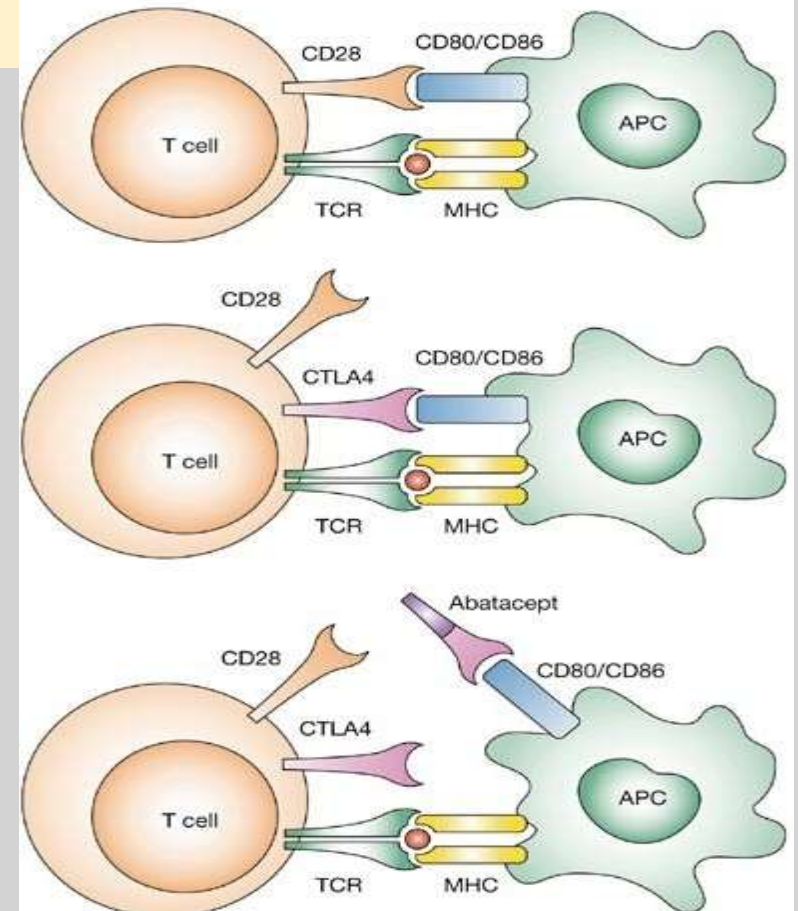
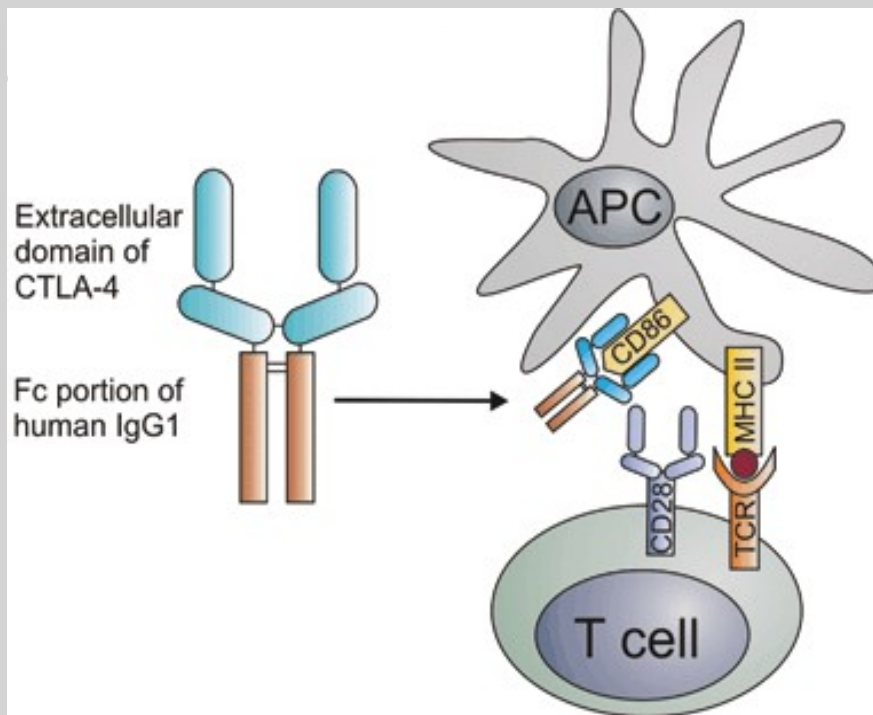
2. Traitement par agents biologiques

- Sont appelés `` agents biologiques '', ou `` produits biologiques '', les **anticorps monoclonaux** et les **protéines de fusion modifiées**.
- Commencent à devenir des traitements standard pour l'autoimmunité.
- Interviennent dans l'auto-immunité par le **blocage des cytokines**, la déplétion **des lymphocytes T ou B** et l'**immunomodulation**.

II. Traitement des maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

2.1. Traitement antigénique non spécifique



II. Traitement des maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

2.1. Traitement antigénique non spécifique

- **Cytokines :**

- Utilisation des anticorps monoclonaux anti cytokines cibles,

Exemples : Anticorps anti-TNF (infliximab et adalimumab), anticorps anti IL-15,

II. Traitement des maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

2.1. Traitement antigénique non spécifique

- **Cytokines**

- Utilisation d'antagoniste de cytokines et blocage des récepteurs des cytokines

Exemples : Blocage des récepteurs de TNF (étanercept; Enbrel), antagoniste de l'IL-1 (anakinra)

II. Traitement des maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

2.2. Traitement spécifique à l'antigène

- l'antigène est introduit par voie orale ou sous forme soluble
- Sert à diminuer les réponses immunitaires ultérieures à cet antigène.
- Des extraits d'allergènes sont utilisés pour traiter les maladies allergiques,
- Approche potentielle pour traiter les maladies auto-immunes.
- Permet aux cellules immunitaires protectrices de rester intactes et de maintenir leurs fonctions normales de surveillance immunitaire, tout en ciblant spécifiquement les cellules considérées comme responsables de la pathogenèse de la maladie.

II. Traitement des maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

2.2. Traitement spécifique à l'antigène

- Concept exploré dans le DT1, dans lequel les auto-antigènes candidats « acide glutamique décarboxylase » et « l'insuline » sont efficaces dans le traitement du diabète chez les souris NOD.
- L'administration de ces auto-antigènes candidats n'a jusqu'à présent pas réussi à prévenir ou à inverser le DT1 chez l'homme, bien qu'une amélioration modeste des taux du peptide C ait été observée après l'administration d'un codant plasmide pour la proinsuline au cours du DT1.

Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

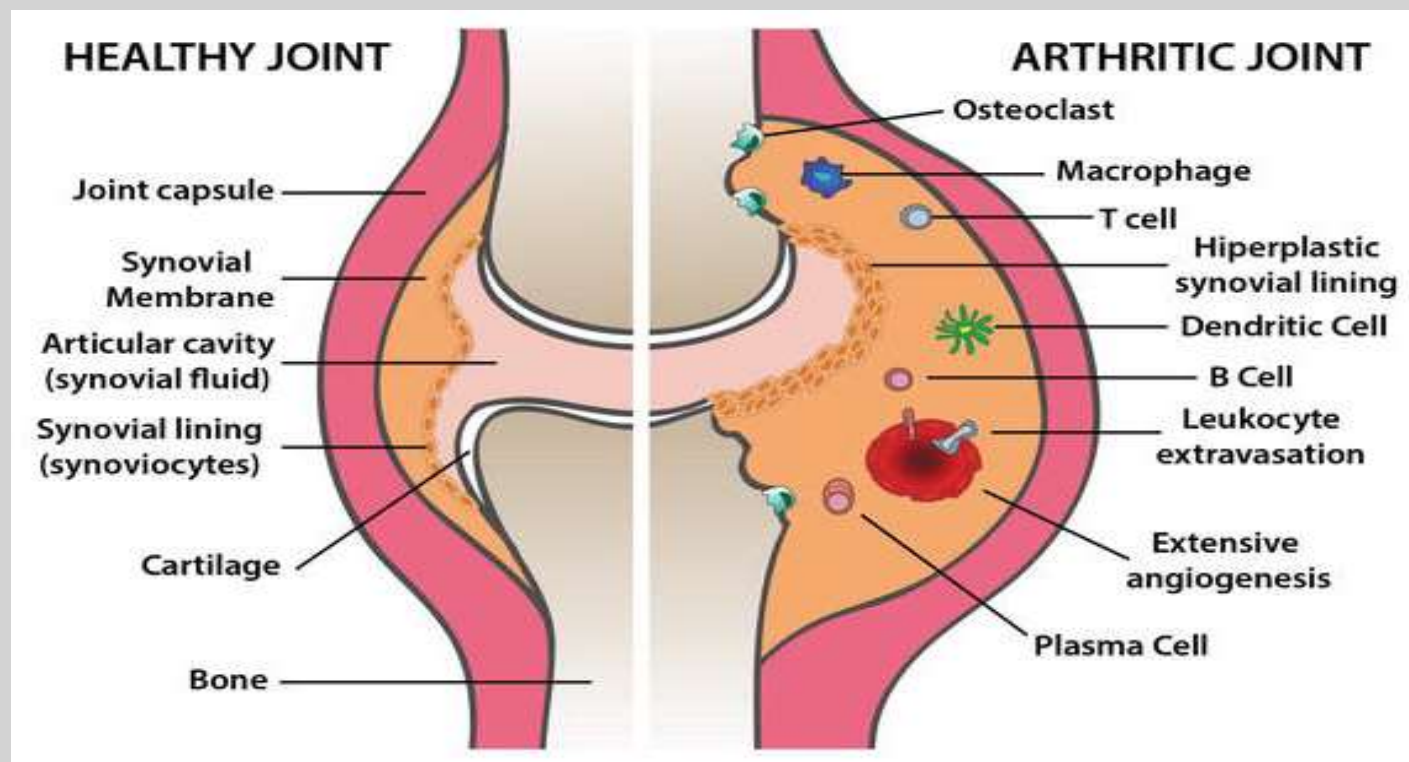
6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

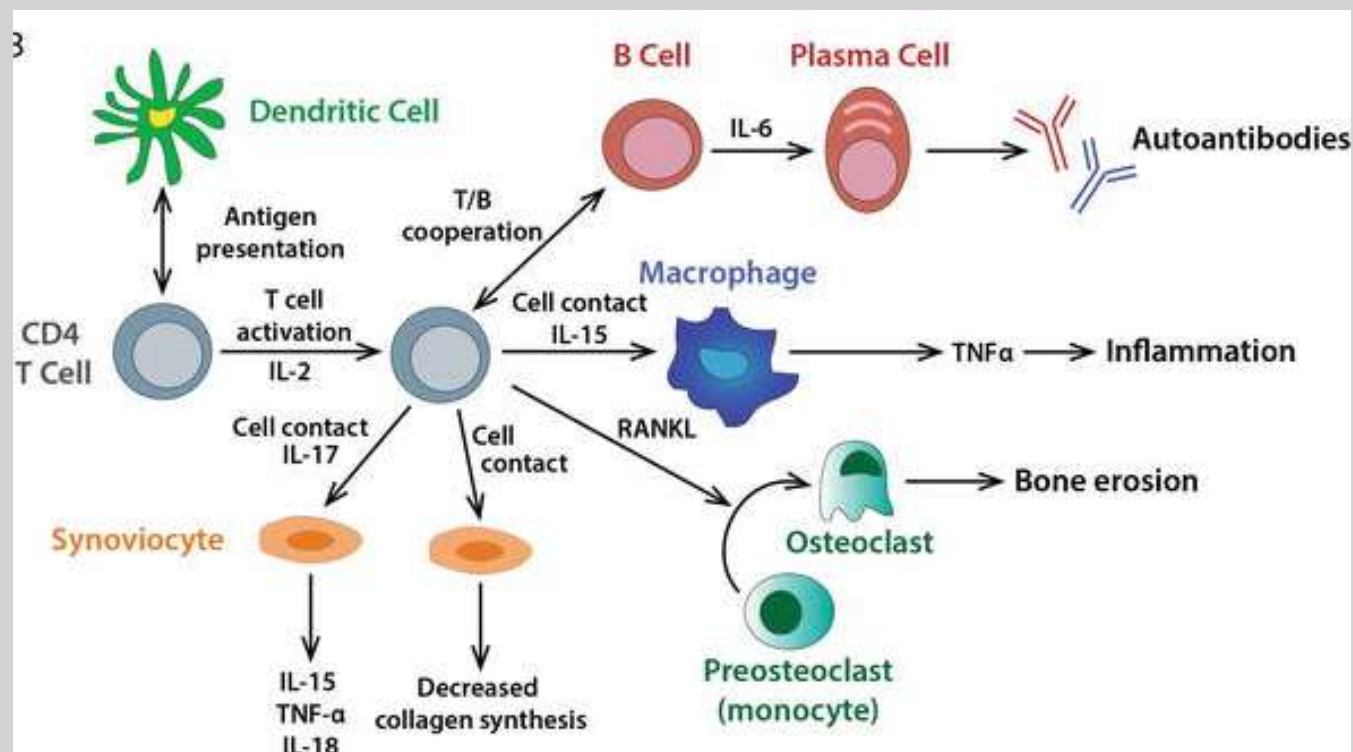
- Rôle pathologique des lymphocytes T CD4



II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

- Rôle pathologique des lymphocytes T CD4



II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

- **Rôle pathologique des cytokines**

Cytokine	Rôle pathologique
TNF- α	<ul style="list-style-type: none">• Activation des leucocytes, fibroblastes synoviaux, cellules endothéliales et ostéoclastes• Induit la production de cytokines inflammatoires• Suppression des Treg
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none">• Augmente la présentation antigénique• Activation des macrophages• Augmente la sécrétion de chimiokine
IL-1	<ul style="list-style-type: none">• Active les leucocytes, les fibroblastes synoviaux, les cellules endothéliales et les ostéoclastes
IL-6	<ul style="list-style-type: none">• Active les leucocytes et les ostéoclastes• Stimule la production d'anticorps

II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.1. Inhibiteurs de TNF

- **Etanercept:**

- Protéine soluble, de fusion, humaine recombinante
- Récepteur compétitif de TNF- α

- **Infliximab:**

- Anticorps monoclonal chimérique murin-humain IgG1 anti-TNF- α , qui se lie au TNF- α circulant et transmembranaire.

II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

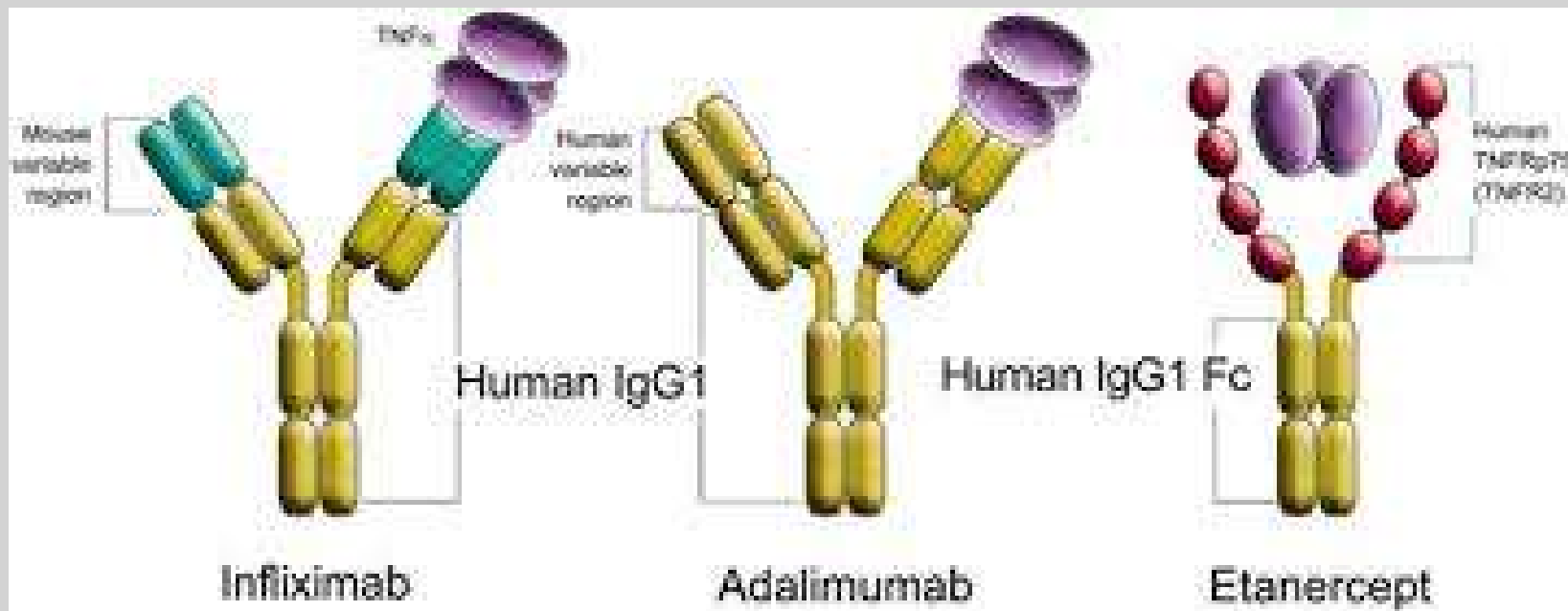
3.1. Inhibiteurs de TNF

- **Adalimumab:**
 - Anticorps monoclonal humain anti-TNF- α
 - Intervalle d'injection moins fréquent : toutes les deux semaines.

II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.1. Inhibiteurs de TNF

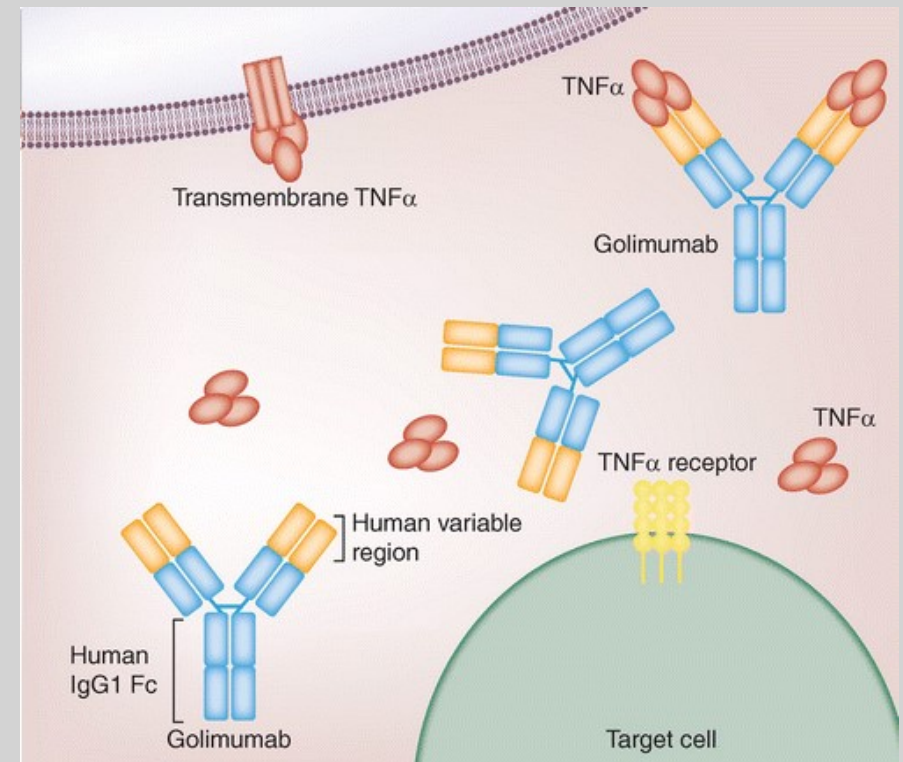


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.1. Les inhibiteurs de TNF

- **Golimumab:**
 - Injection sous-cutanée mensuelle
 - Traitement de la PR modérée à sévère.
 - Anticorps monoclonal humain anti-TNF- α d'une demi-vie d'environ 2 semaines,
 - Se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α

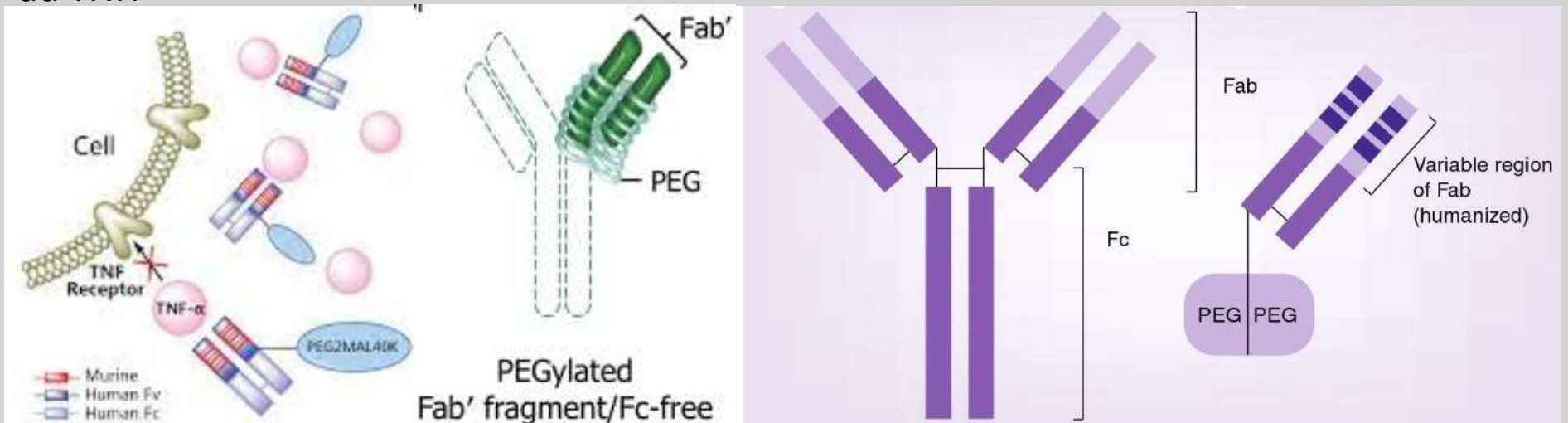


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.1. Les inhibiteurs de TNF

- **Certolizumab pegol:**
 - Fragment Fab humanisé anti-TNF et sans fragment Fc,
 - Mécanisme d'action différent et une efficacité plus élevée par rapport aux autres inhibiteurs du TNF.

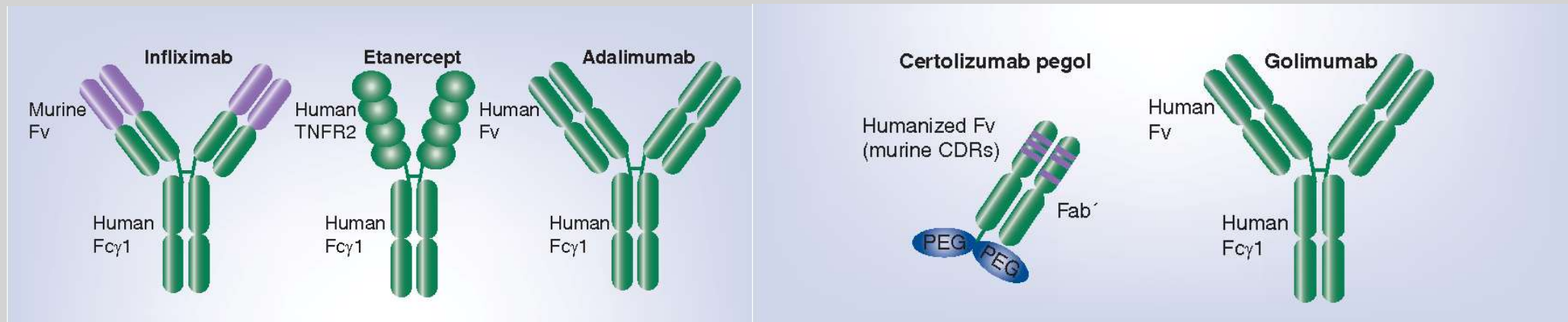


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.1. Les inhibiteurs de TNF

- Certolizumab pegol:

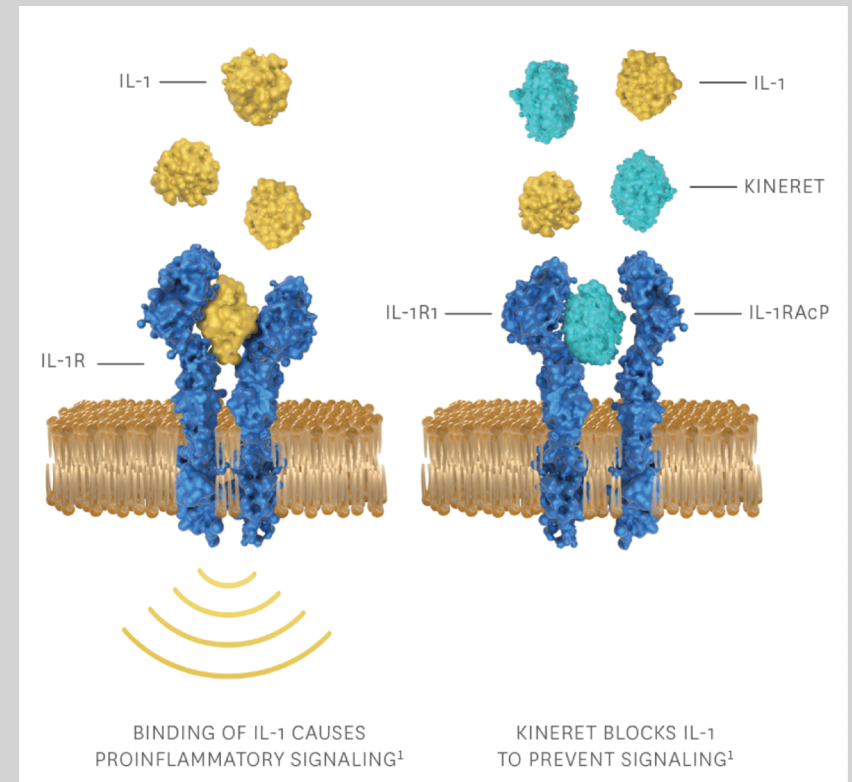


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.2. Inhibiteurs d'interleukines

- **Anakinra**
 - Inhibiteur de l'IL-1
 - Antagoniste recombinants de l'IL-1,
 - Seul traitement de la polyarthrite rhumatoïde qui cible l'IL-1.

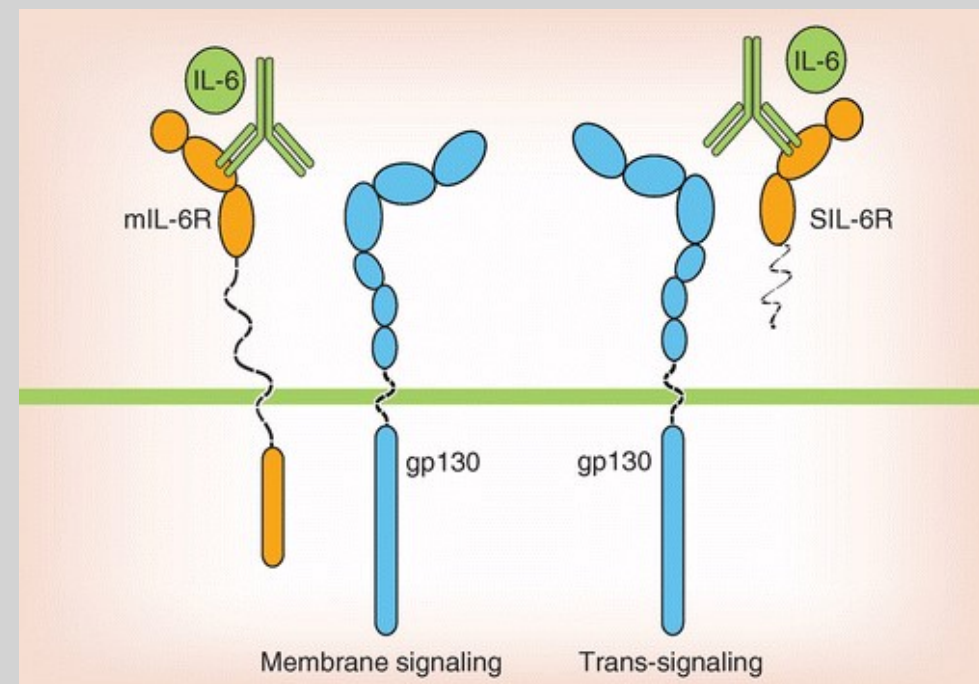


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.2. Inhibiteurs d'interleukines

- **Tocilizumab**
- Inhibiteur des récepteurs de l'IL-6.
- Anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé se liant aux récepteurs d'IL-6 solubles et membranaires.
- Administré en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

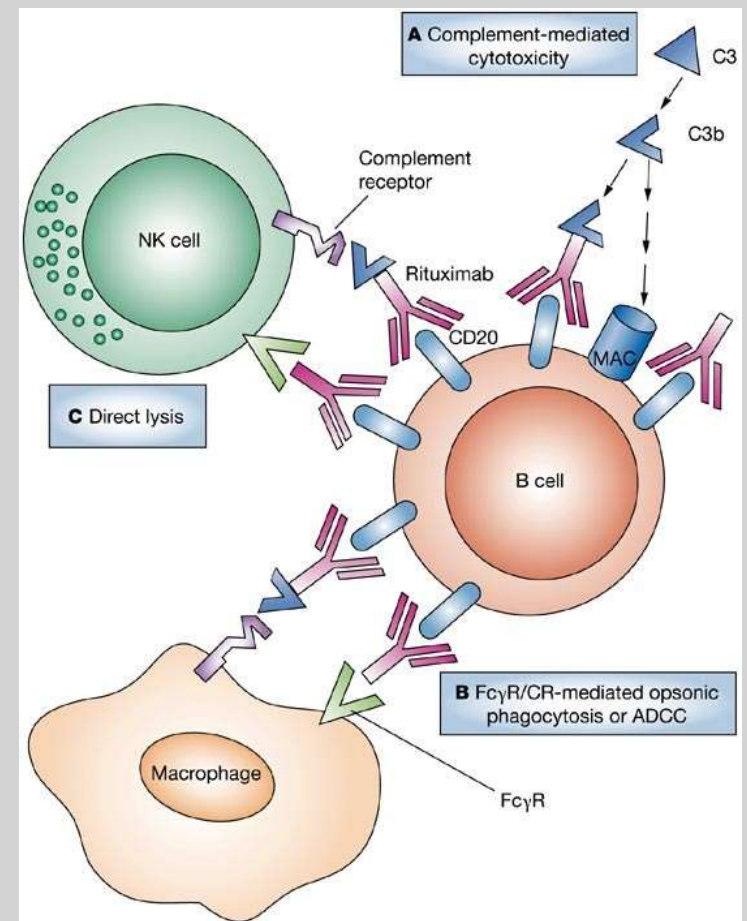


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.3. Agents ciblant les lymphocytes B et T

- **Rituximab:**
 - Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20
 - Utilisé chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement par antagonistes du TNF.

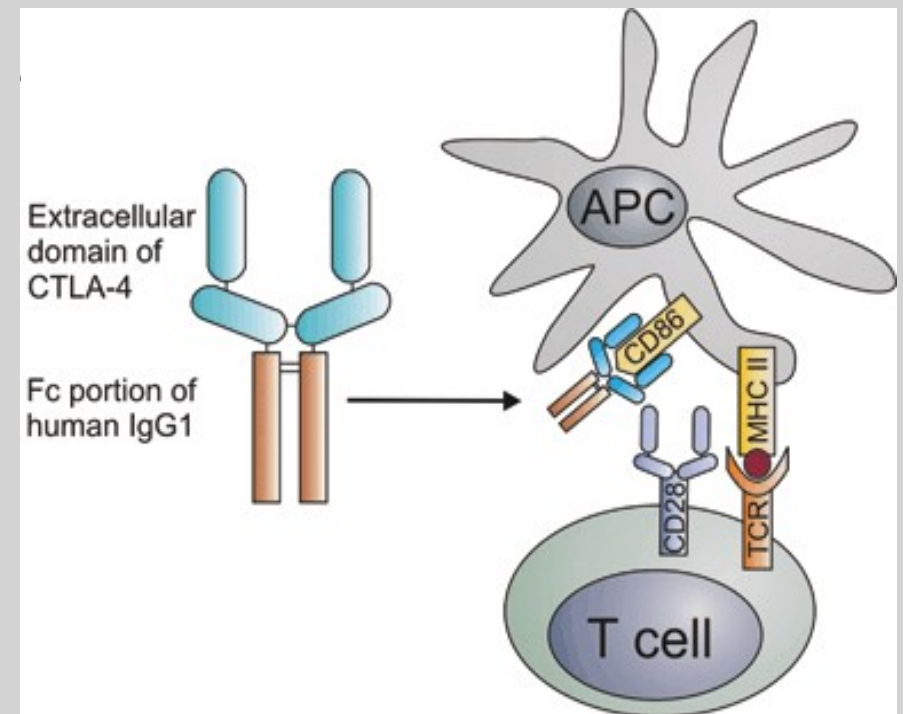


II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde

3.3. Agents ciblant les lymphocytes B et T

- **Abatacept:**
 - Composé du domaine extracellulaire du CTLA-4 humain et d'un domaine Fc de l'IgG1 humaine.
 - Module sélectivement la costimulation des lymphocytes T en inhibant l'interaction entre CD80 / CD86 les CD28 exprimé par les cellules T.



II. Traitement des maladies autoimmunes

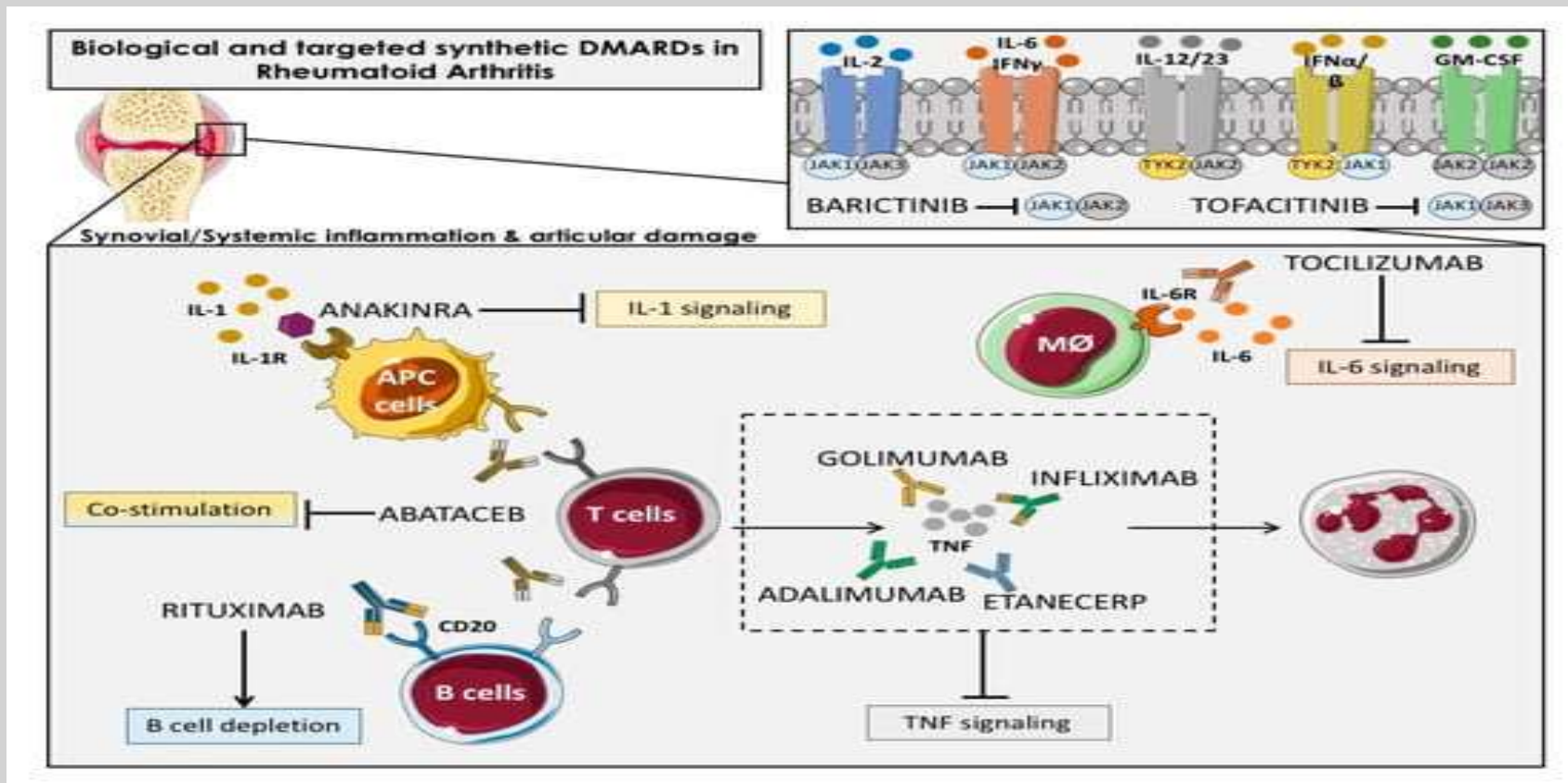
3. Polyarthrite rhumatoïde

3.3. Agents ciblant les lymphocytes B et T

- **Abatacept:**
 - Administré par injection sous-cutanée (une fois par semaine) ou perfusion intraveineuse (toutes les 4 semaines).
 - Utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments non biologiques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée et sévère.

II. Traitement des maladies autoimmunes

3. Polyarthrite rhumatoïde



Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

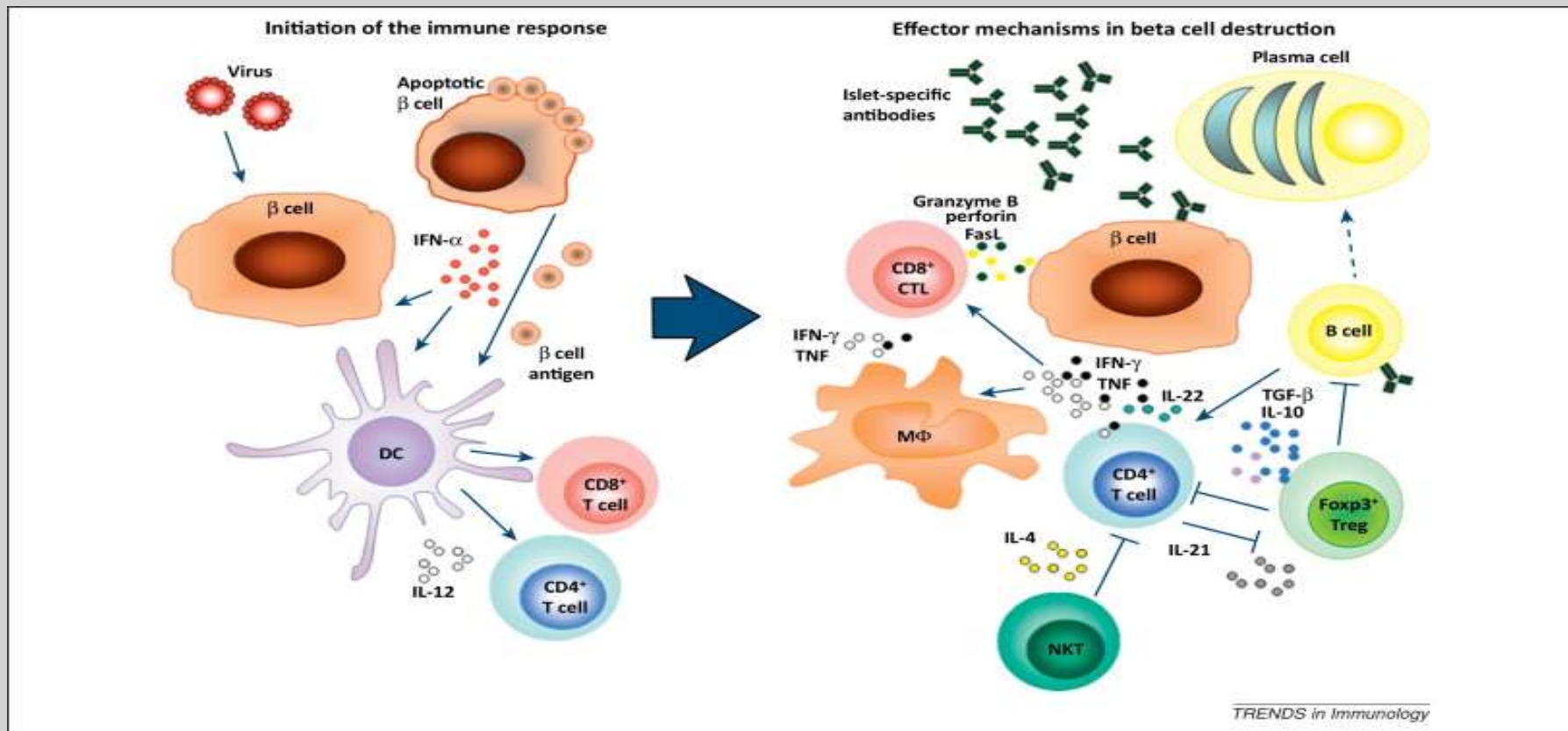
II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1

- Destruction spécifique des cellules β
- Hyperglycémie
- Caractérisé par la présence de lymphocytes T autoréactifs et Présence d'autoanticorps

II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1



II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1

4.1. Thérapies spécifiques à l'antigène

- **DPT-1** (Diabetes Prevention Trial–Type 1)
 - Traitement préventif
 - Administration d'insuline compatible à des individus avec des autoanticorps positifs
- **ENDIT**
 - L'administration d'insuline issu des parents du premier et deuxième degré par voie orale à d'individus atteints de DT1 ou à haut risque génétique de développer un DT1

II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1

4.4. Thérapies ciblant les cytokines

- **Etanercept :**
 - Protéine recombinante soluble
 - Récepteur de TNF- α ,
 - Administré chez les enfants nouvellement diagnostiqués.
 - Diminution significative de l'HbA1c observé après 24 semaines de traitement

II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1

4.4. Thérapies ciblant les cytokines

- En raison de la redondance des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'apparition et le maintien de la maladie, cibler une cytokine à part ne guérit probablement pas le DT1,

II. Traitement des maladies autoimmunes

4. Diabète de type 1

4.4. Thérapie cellulaire

- **aHSCT (allogeneic haematopoietic stem cell therapy)**
 - Seul traitement avec un taux de rémission satisfaisant
 - Approche combinatoire qui sert à réinitialiser le système immunitaire des personnes atteintes de DT1.
 - Reconstitution d'une population équilibrée de cellules Treg fonctionnelles
 - Baisse des taux de peptide C après 15 mois de traitement
 - Effets indésirables diffus nécessitant une amélioration de cette approche avant d'être généralisé

Immunothérapie

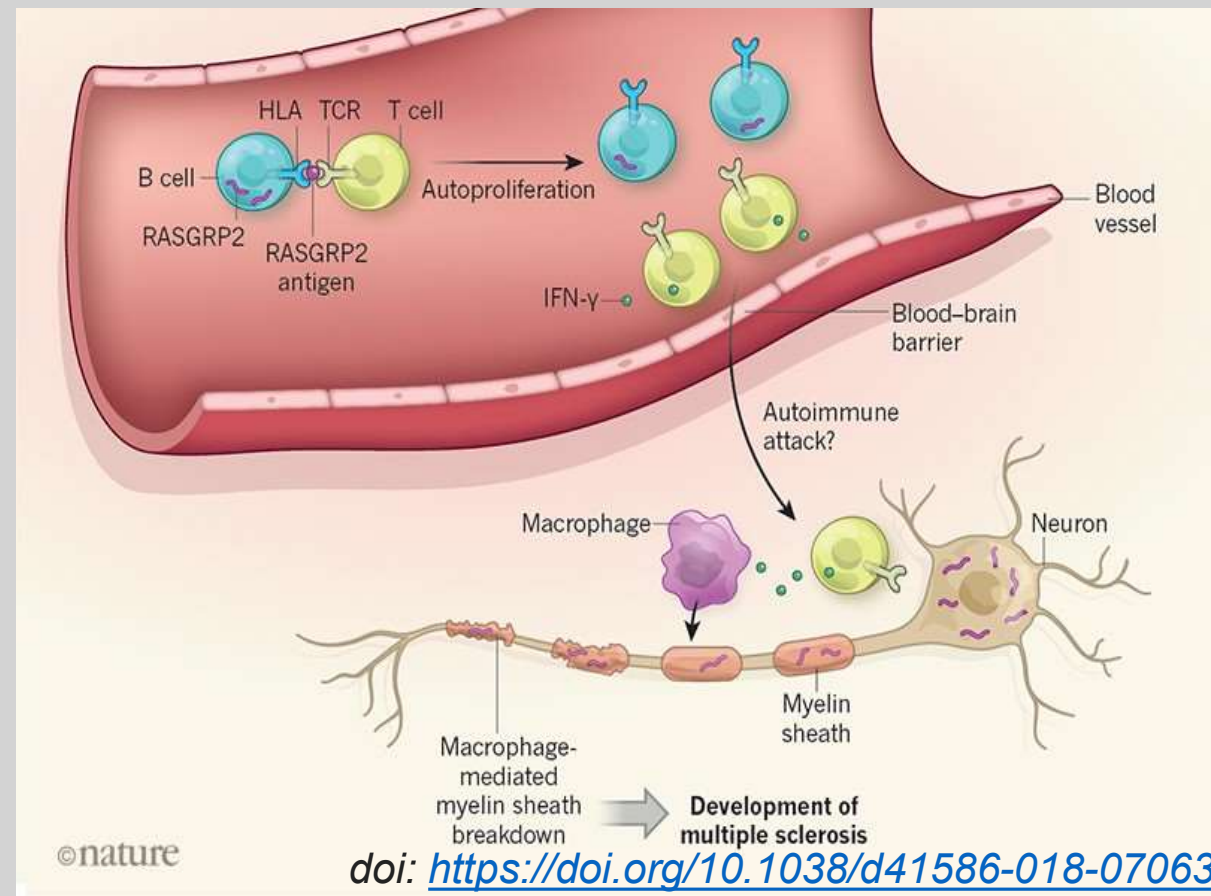
II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes
2. Traitement par agents biologiques
3. Polyarthrite rhumatoïde
4. Diabète de type 1
- 5. sclérose en plaques**
6. Psoriasis
7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

- Maladie autoimmune neuro-inflammatoire chronique
- Démyélinisation et atteinte axonale des neurones



II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

- Aucune thérapie ne s'est révélée totalement efficace pour la sclérose en plaques.
- Les médicaments ciblant le TLR ne présentent pas d'effets secondaires et de toxicité importants par rapport aux médicaments couramment utilisés.

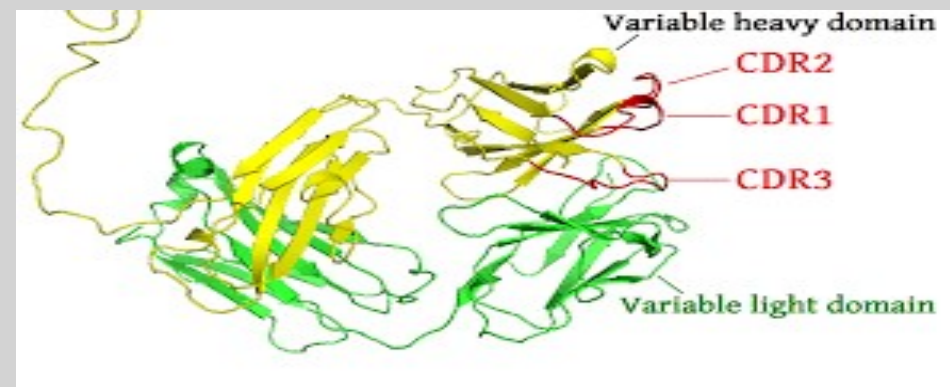
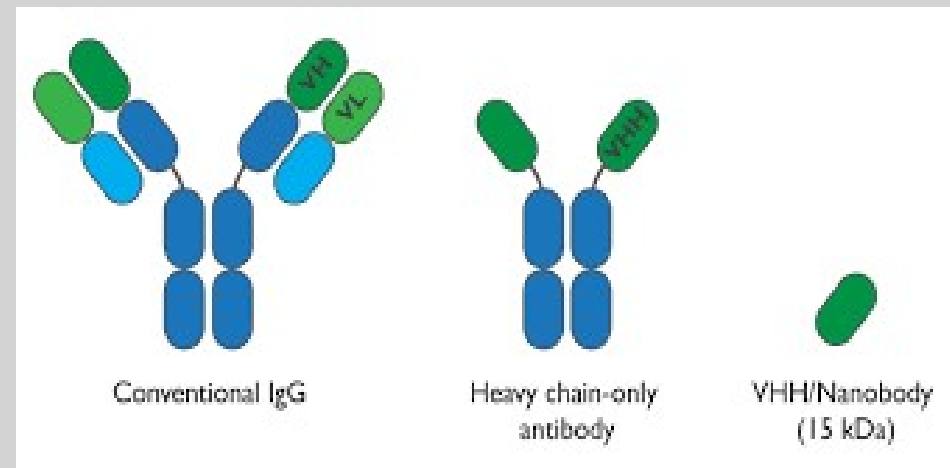
II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

5.1. Antagonistes de TLR

- **Nanobodies**

- Domaines variables simples à base de VHH avec de très longues régions déterminantes complémentaires 3 (CDR3),
- Anticorps murins, humanisés et recombinants
- Capables d'inhiber efficacement différents antigènes protéiques.



II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

5.1. Antagonistes de TLR

- **Nanobodies**

- Petite taille (12-15 kDa),
- Extrêmement stables face aux changements de température et d'environnement chimique, et la résistants aux pH extrêmes.
- Peuvent pénétrer les tissus et les cellules plus rapidement que les anticorps conventionnels,
- Sont capables de franchir la barrière sanguine cérébrale.

II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

5.1. Antagonistes de TLR

- D'autres antagonistes de récepteurs sont représentés par des molécules mimétiques de courtes séquences d'acides aminés, capables d'empêcher l'interaction entre le TLR et son ligand.
- Les antagonistes de TLR3 sont parmi les immunothérapies les plus prometteuses pour le traitement de la sclérose en plaques.

II. Traitement des maladies autoimmunes

5. Sclérose en plaques

5.2. Antagonistes du TLR

- **Ampligen®**
 - Molécule d'ARN double brin non appariée
 - Une spécificité élevée de liaison à TLR3,
 - Une activation sélective ultérieure des gènes codant pour les IFN, et la protéine kinase (p68).

Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

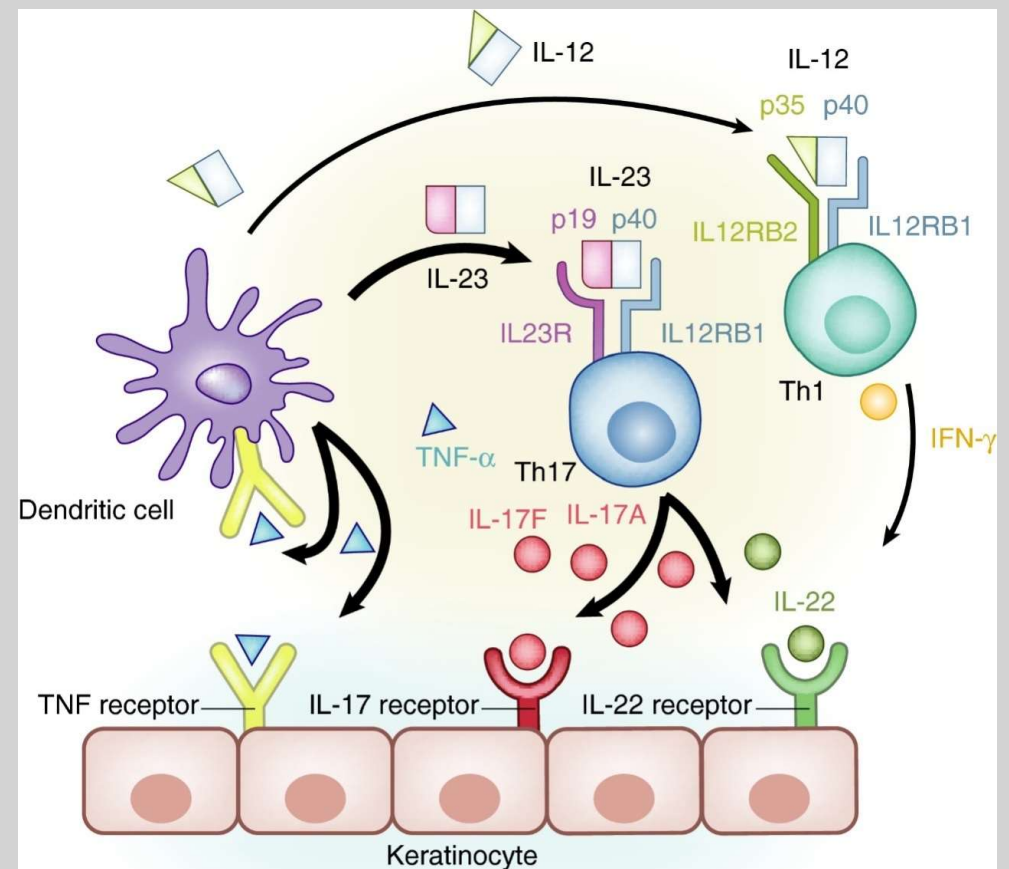
6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

- Maladie inflammatoire chronique de la peau.
- Origine plurifactorielle.
- Dérégulation des fonctions cellulaires et immunologique des kératinocytes



II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

- L'immunothérapie ciblée, en particulier pour les cytokines, a joué un rôle important dans l'immunothérapie du psoriasis, tels que Les antagonistes du TNF qui se sont avérés très efficaces pour le traitement du psoriasis.

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.1. antagonistes du TNF

- **Infliximab**
 - Anticorps monoclonal neutralisant chimérique
 - Utilisé pour le traitement de psoriasis modéré et sévère
- **Adalimumab**
 - Anticorps monoclonal IgG1 entièrement humanisé
- **Etanercept**
 - Protéine de fusion recombinante comprenant un domaine Fc d'anticorps monoclonal IgG1 humain lié à au récepteur soluble du TNF α (TNFR2, P75)

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.2. Agents ciblant l'IL-12 et l'IL-23

- **Ustékinumab (Stelara®)**
 - Anticorps monoclonal humanisé approuvé par la FDA
 - Neutralise la sous-unité p40 commune à l'IL-23 et à l'IL-12.
 - Empêche la liaison de l'IL-23 et l'IL-12 à leurs récepteurs, inhibant ainsi les voies de signalisation T17 et Th1.

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

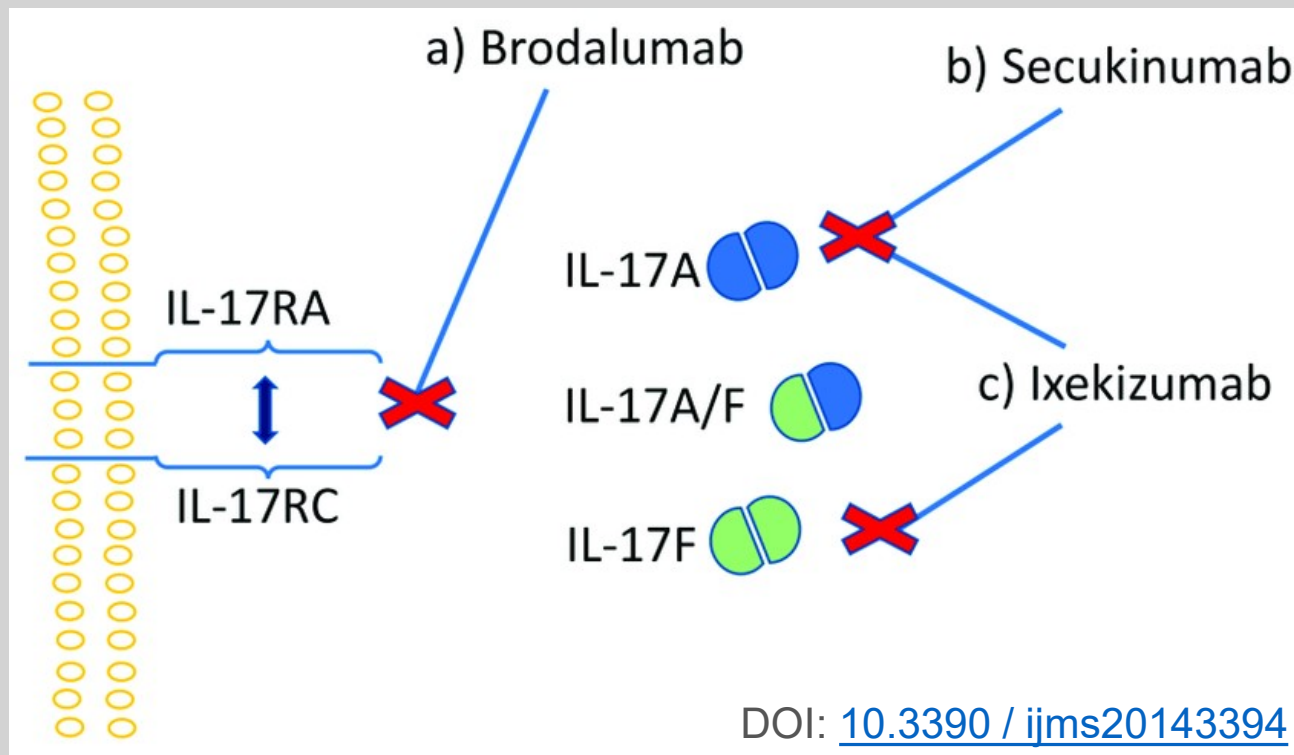
6.3. Inhibiteurs de l'IL-17

- **Secukinumab et ixekizumab**
 - Anticorps monoclonaux humanisés (IgG4 et IgG1, respectivement) qui se lient à l'IL-17A et l'IL-17F
 - Approuvé pour le traitement du psoriasis modéré et sévère
- **Brodalumab (Kyntheum®)**
 - Anticorps monoclonaux humanisés qui se lient à la sous-unité A du récepteur de l'IL-17.
 - Champ d'action potentiellement plus large car il antagonise le récepteur qui se lie aux hétérodimères IL-17A, IL-17F et IL-17A / F.

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.3. Inhibiteurs de l'IL-17



II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

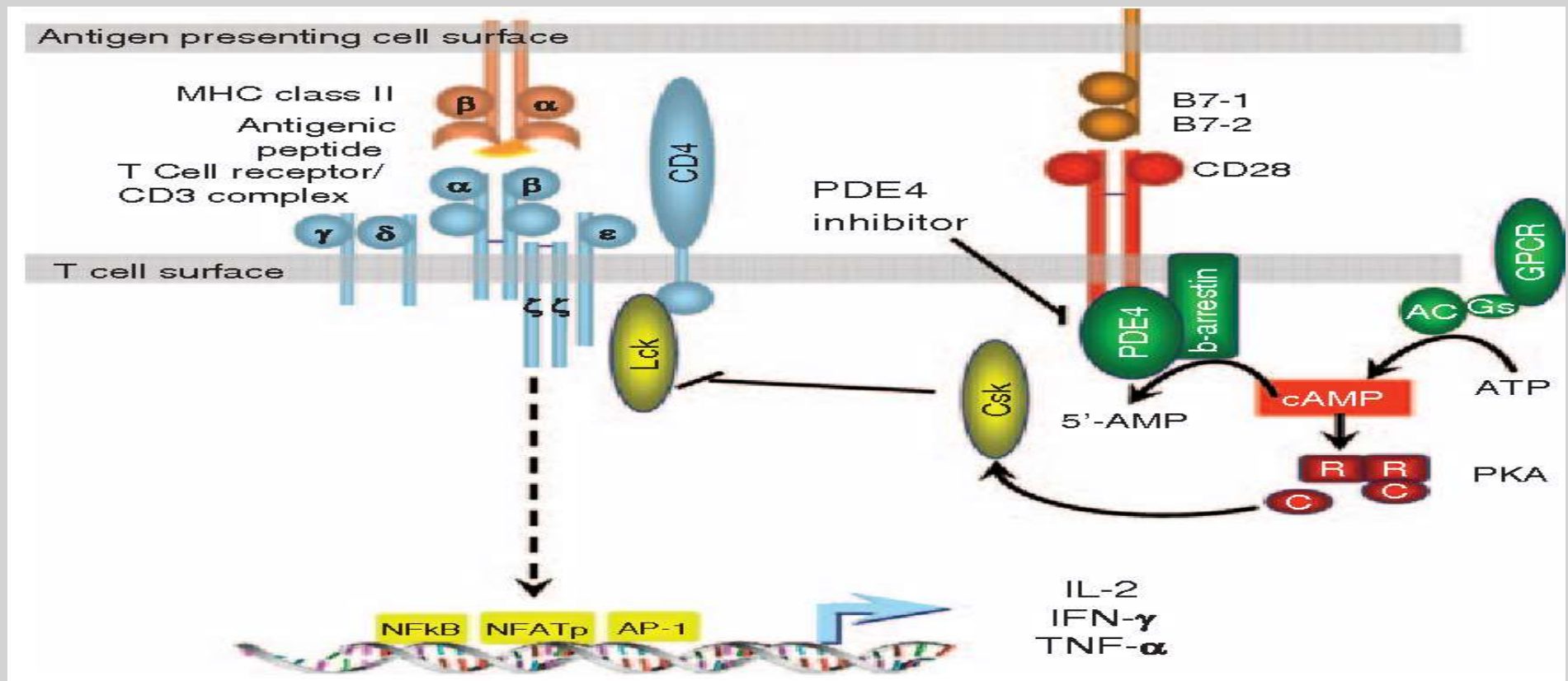
6.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4

- **Aprémilast (Otezla®)**
 - Inhibiteur oral de la phosphodiesterase de type 4 (PDE-4)
 - Empêche la conversion de l'adénosine 3'-5'- monophosphate cyclique (AMPC) en AMP.
 - Son effet bénéfique est donc attribuable à des niveaux accrus d'AMPC, qui réduisent l'inflammation en régulant à la baisse les cytokines telles que le TNF α et l'IL-23 et également à la hausse la production de molécules anti-inflammatoires telles que l'IL-10.

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase



II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.5. Inhibiteurs de Janus kinase

- Les Janus kinases (JAK) sont des protéines tyrosine kinases cytoplasmiques qui interviennent dans l'activation des protéines STAT.
- La signalisation intracellulaire JAK / STAT régule l'expression des gènes pro-inflammatoires, la prolifération, l'activation et la survie des lymphocytes T
- Les IFN de type I et III et l'IL-23, utilisent la voie JAK / STAT

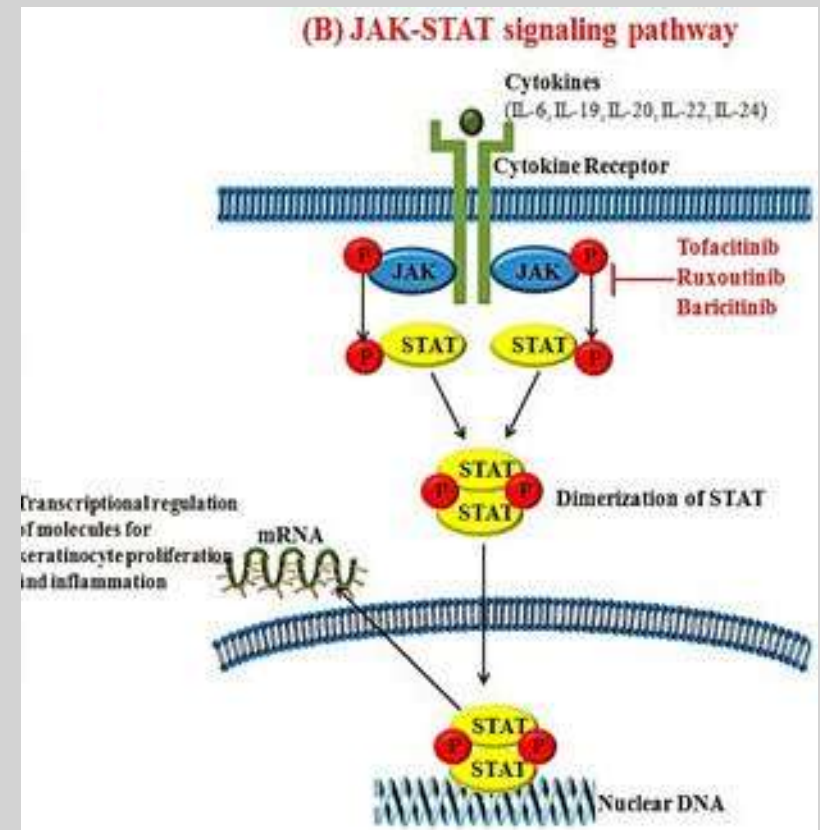
II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.5. Inhibiteurs de Janus kinase

- **Tofacitinib**

- De nombreuses cytokines qui sont régulées à la hausse dans les lésions cutanées psoriasiques et impliquées dans la prolifération, l'activation et la survie des lymphocytes T, comme les IFN de type I et III et l'IL-23, utilisent la voie JAK / STAT; cependant, il existe quelques exceptions, notamment le TNF α et l'IL-17.



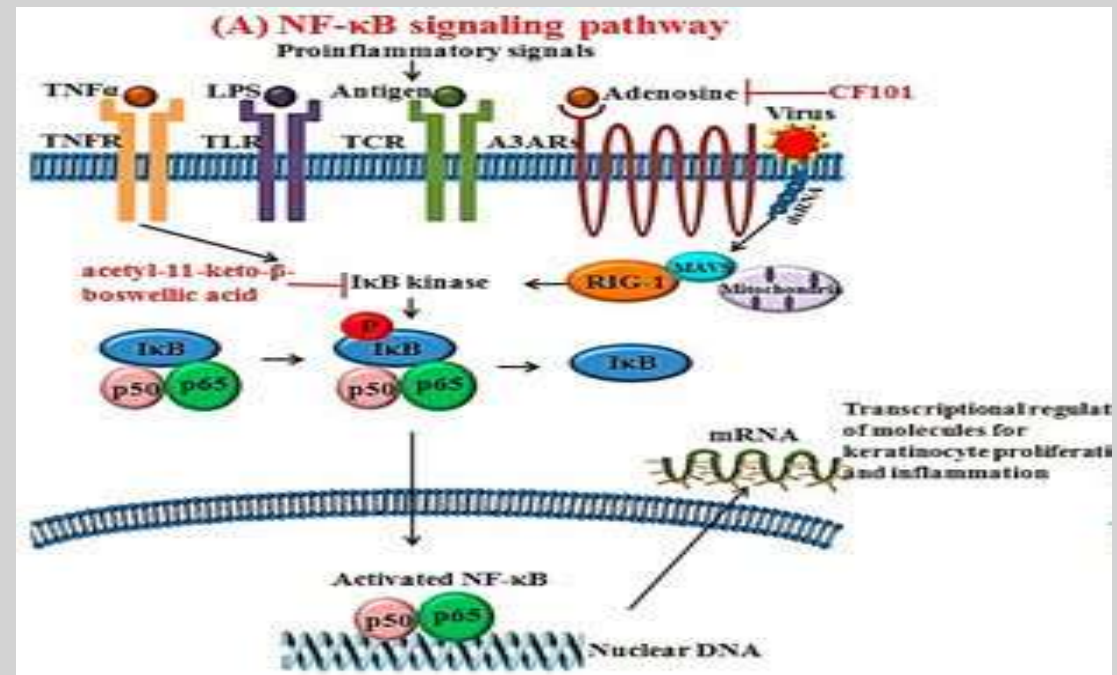
<https://doi.org/10.3390/ijms18122684>

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.6. Agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine

- Les récepteurs A3 de l'adénosine (A3AR) sont des récepteurs couplés aux protéines G qui se lient à l'adénosine.
- Ils sont hautement exprimés dans les cellules mononucléées du sang périphérique de patients atteints de psoriasis.



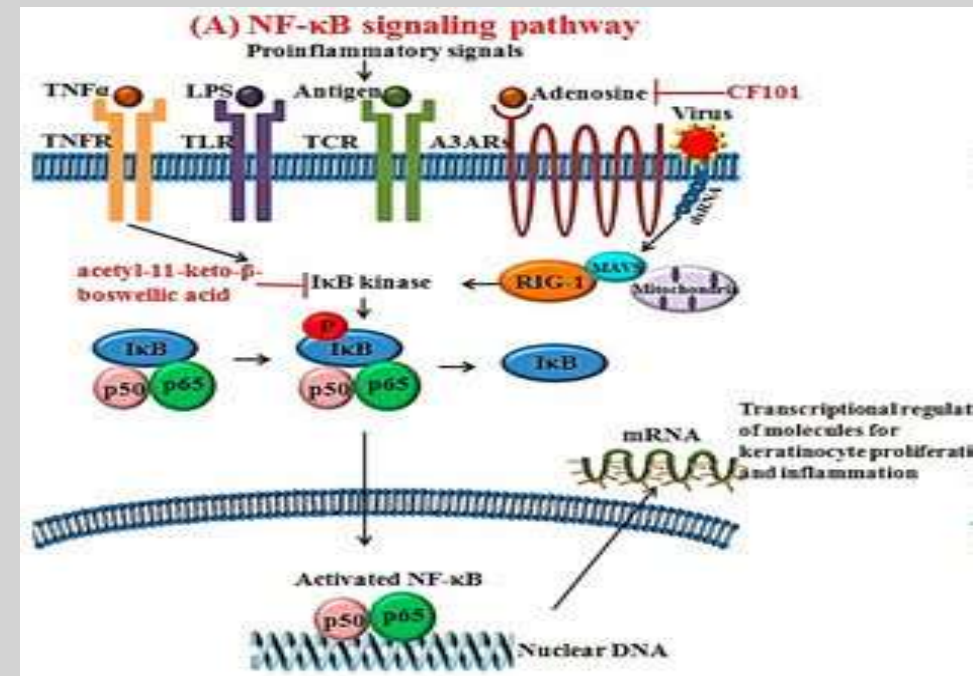
<https://doi.org/10.3390/ijms18122684>

II. Traitement des maladies autoimmunes

6. Psoriasis

6.6. Agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine

- **CF101**
 - L'activation de A3AR par l'agoniste CF101 réduit la signalisation NF- κ B et favorise l'apoptose des cellules inflammatoires.
 - Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-12 sont également régulées à la baisse.



Immunothérapie

II. Traitement des maladies autoimmunes

1. Maladies autoimmunes

2. Traitement par agents biologiques

3. Polyarthrite rhumatoïde

4. Diabète de type 1

5. sclérose en plaques

6. Psoriasis

7. Lupus érythémateux disséminé

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

- Syndrome auto-immun attaquant les tissus conjonctifs présent dans tout l'organisme : peau, yeux, tendons, muscles, organes..
- Autoanticorps dirigés contre des nucléosomes, des spliceosomes ou des complexes ribonucléoprotéiques cytoplasmiques.
- Dépôts de complexes antigènes-anticorps qui sont responsables d'inflammation locale (par activation du système du complément) dans les tissus tels que la peau et les muqueuses.

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

Les nouvelles immunothérapies avec différents mécanismes d'action actuellement en cours de développement comprennent:

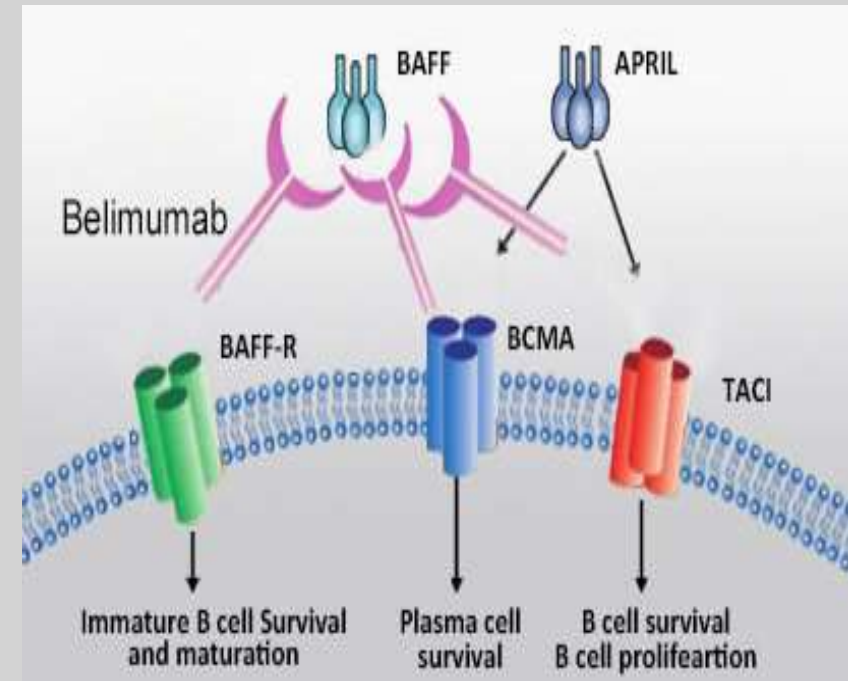
- Les thérapies cellulaires
- Les thérapies peptidiques
- Les agents biologiques ciblant les molécules de cotimulation, les cytokines ou leurs récepteurs, les molécules de signalisation, les lymphocytes B

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.1. Agents ciblant BAFF

- **Belimumab (Benlysta®)**
 - Anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie aux cytokines BAFF (Facteur de survie qui régule la différenciation des cellules B, la maturation et la production des anticorps)
 - Premier produit biologique approuvé par la FDA dans le traitement du lupus érythémateux systémique.



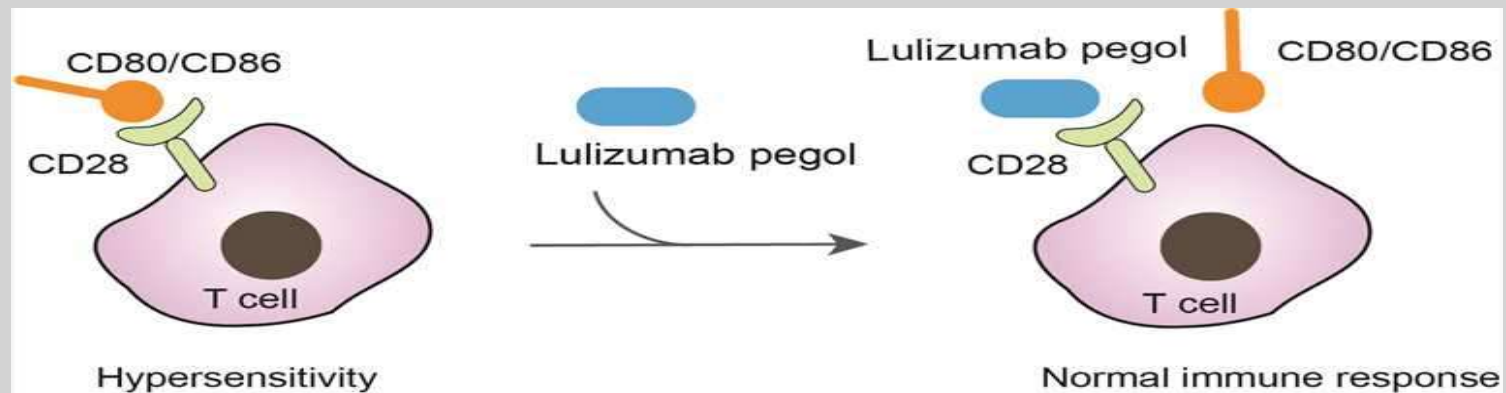
II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.2. Agents ciblant les molécules de costimulation

- **Lulizumab**

- Anticorps Anti-CD28 humain
- Lié à un domaine de polyéthylène glycol permettant l'extension de sa demi-vie in vivo.
- Résultats préliminaires encourageants après l'essai de phase II évaluant son innocuité et son efficacité sur 24 semaines dans le traitement du LED.

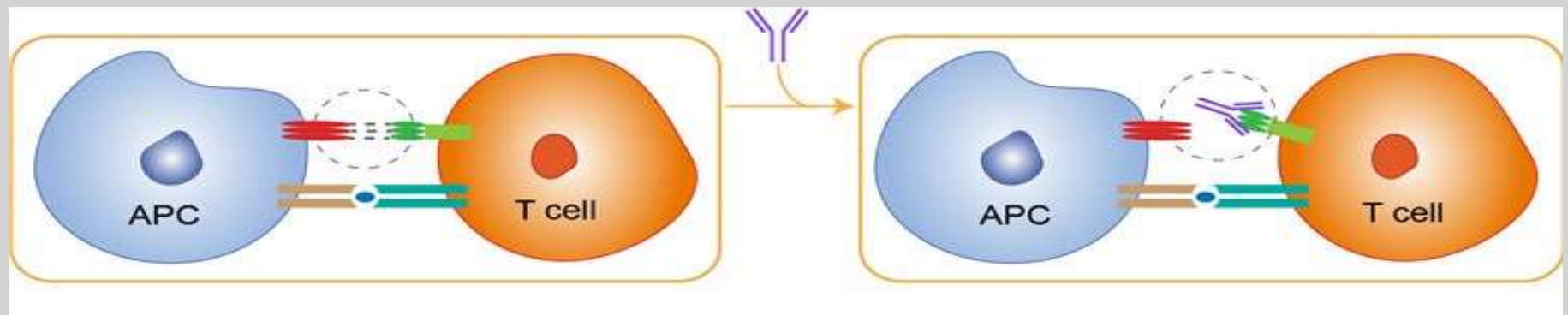


II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.2. Agents ciblant des molécules de costimulation

- **Dapirolizumab Pegol**
 - Anticorps Anti-CD40L
 - Un fragment d'anticorps Fab monovalent lié au polyéthylène glycol
 - Un essai récent sur le Dapirolizumab Pegol s'est avéré sûr dans une étude de phase I.

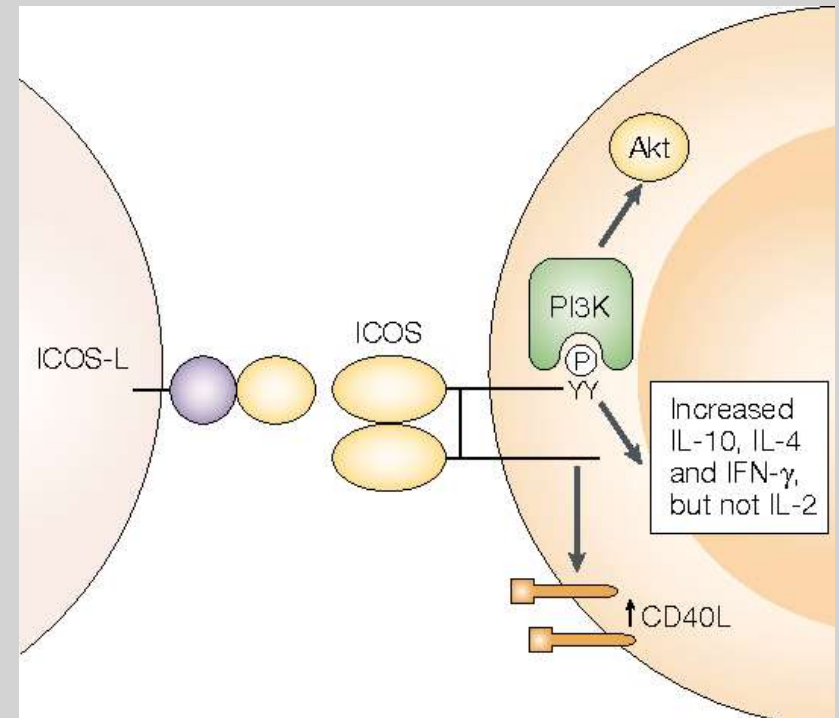


II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.2. Agents ciblant des molécules de costimulation

- Le costimulateur inductible (ICOS) est exprimé par les lymphocytes T activés
- ICOSL, également appelé peptide-1 lié à B7 (B7RP-1, B7H2) est exprimé par les cellules B et favorise la maturation des cellules B et la production d'auto-anticorps .



II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.2. Agents ciblant des molécules de costimulation

- Anticorps IgG2 humanisé anti-ICOSL
- Essai de phase I chez des patients atteints de LED avec des manifestations cutanées et articulaires.

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.3. Agents ciblant les cytokines

- De nombreuses cytokines pro et anti-inflammatoires sont élevés dans le sérum de ces patients et sont encore plus élevés chez ceux qui présentent une maladie active.
- Les cytokines ou leurs récepteurs deviennent des cibles biologiques pour une nouvelle thérapie
- Cytokines ciblées : IL-10, IL-12, IL-18 et cytokines impliquées dans la voie IL-23 / IL-17

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.3. Agents ciblant les cytokines

- **BT-063**
 - Anticorps monoclonal humanisé anti-IL10

- **Sifalimumab**
 - Anticorps monoclonal humain anti-IFN- α
 - Suppression de l'expression du gène IFN de type I chez les patients traités

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.3. Agents ciblant les cytokines

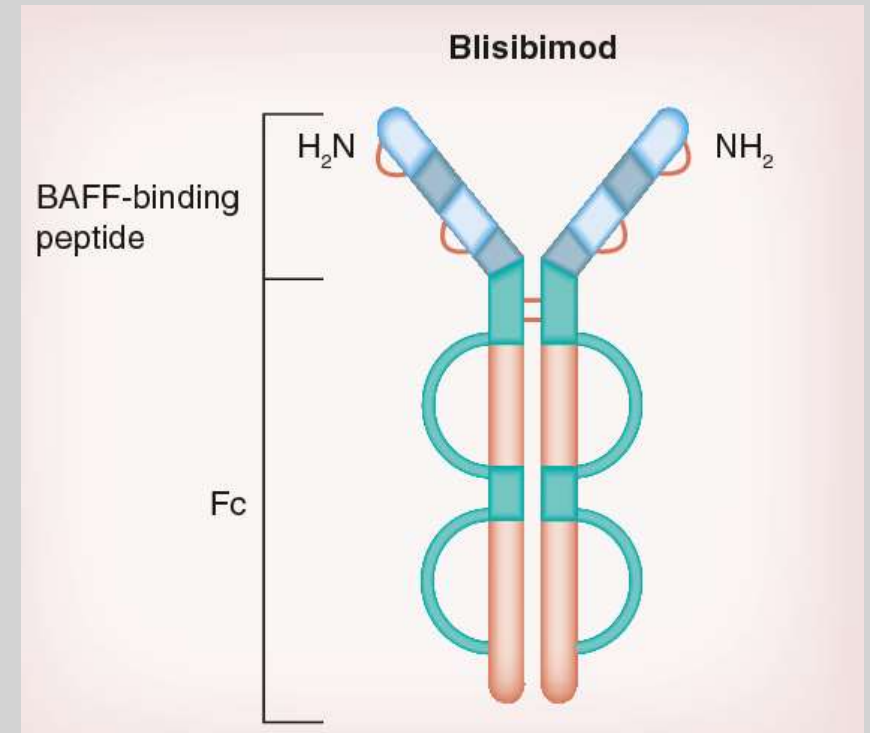
- **AMG 811**
 - Anticorps anti-IFN- γ
 - Biologiquement actif avec une modulation dose-dépendante de l'expression des gènes associée à la signalisation IFN- γ
 - Etude interrompue car elle ne répond pas aux critères d'efficacité

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.4. Agents ciblant les lymphocytes B

- **Blisibimod**
 - Anticorps humain de liaison au BAFF
 - Réduction des cellules B,
 - Amélioration du taux des anticorps dans le sang



II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.4. Agents ciblant les lymphocytes B

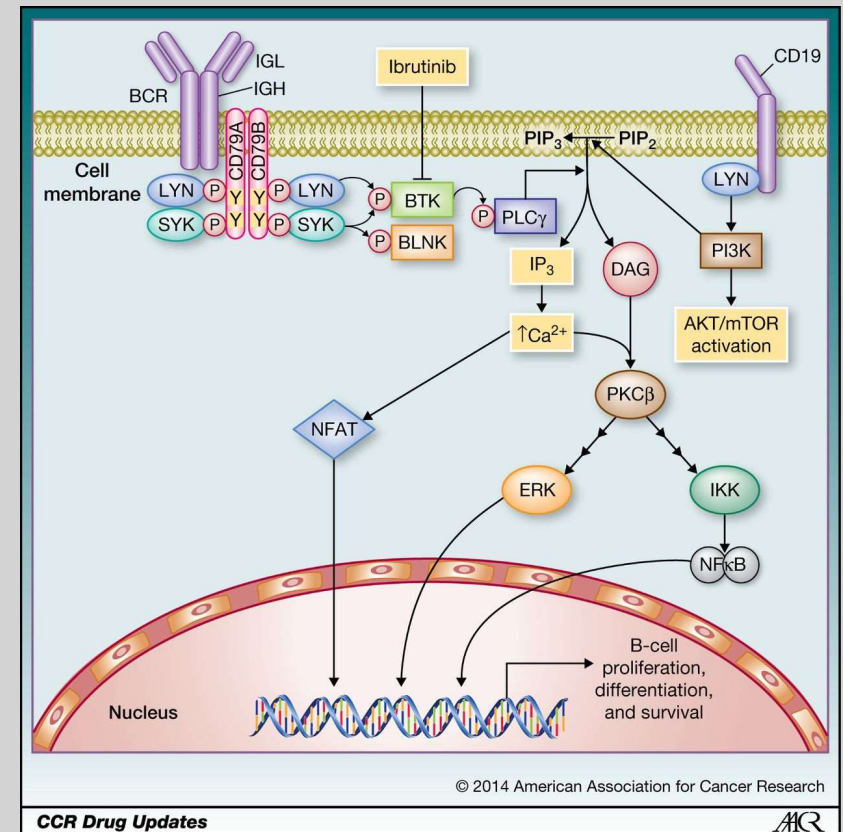
- **Epratuzumab**
 - Anticorps monoclonal humanisé Anti-CD22
 - Conduisant à l'internalisation et la phosphorylation du CD22
 - Provoque une déplétion des lymphocytes B
 - Cible majoritairement les lymphocytes B naïfs et transitionnels.

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.5. Inhibiteurs des molécules de signalisation

- **Ibrutinib**
- Inhibiteur ciblant Btk
- A montré une réduction du taux d'anticorps anti-ADNdb
- Diminue la protéinurie dans le modèle de lupus murin.



II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.6. Thérapie cellulaire

- **Transplantation de cellules souches hématopoïétiques**
 - Reconstitution immunitaire
 - Stratégie prometteuse dans le traitement du LED

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.6. Thérapie cellulaire

- **Greffe de cellules souches mésenchymateuses**
 - Transplantation des CSM allogéniques dérivés de moelle osseuse
 - Transplantation des CSM dérivés de sang du cordon ombilical

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.6. Thérapie cellulaire

- **Cellules dendritiques tolérogènes**
 - Les cellules dendritiques dérivés de monocytes mises en co-culture avec des cellules apoptotiques et opsonisées par iC3b acquièrent une certaine tolérogénicité
 - Faible efficacité.

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.6. Thérapie cellulaire

- **Lymphocytes T régulateurs**
 - Chez les patients atteints de LED le nombre des cellules Treg fonctionnelles circulants peut être inférieur à la normale
 - Expansion des Treg en *ex-vivo*

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

7.7. Thérapie peptidique

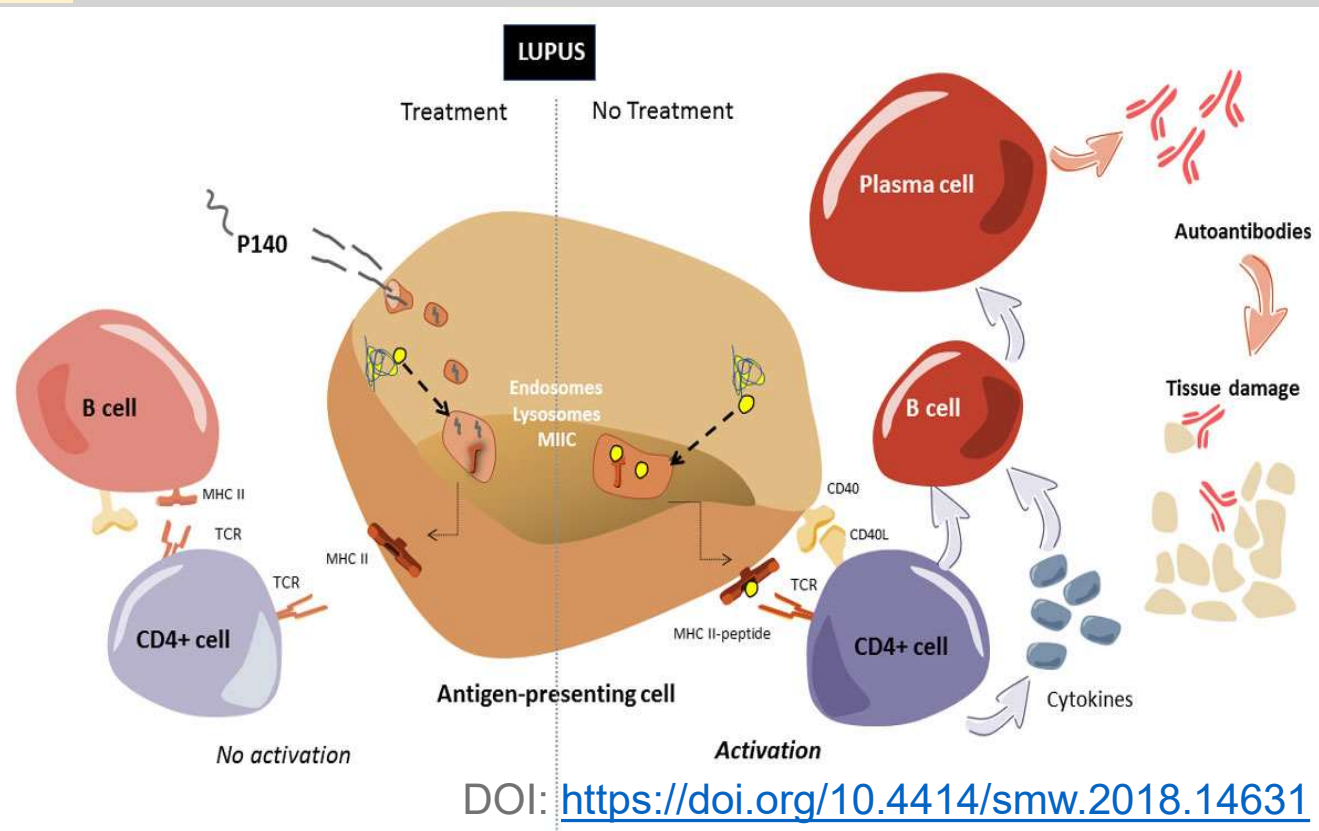
- Nouvelle stratégie dans le traitement du LED.
- Haute spécificité en ce qui concerne l'induction de la tolérance périphérique pour atteindre l'homéostasie immunitaire
- Pourrait théoriquement offrir une efficacité plus favorable et moins d'effets secondaires.

II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé

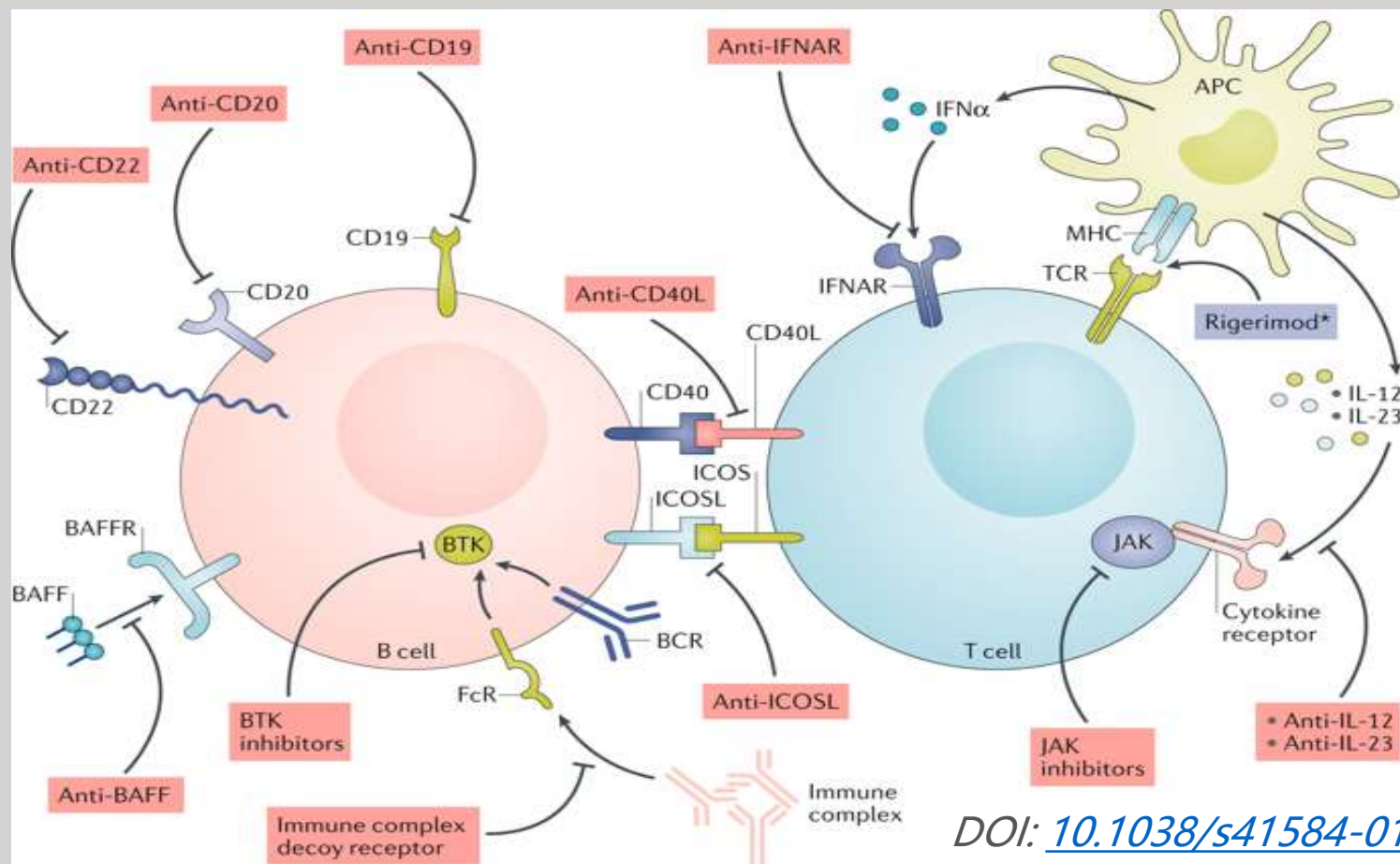
7.7. Thérapie peptidique

- Peptide spliceosomique:
 - Peptide P140
 - Un essai de phase II
 - Bonne tolérance et amélioration significative



II. Traitement des maladies autoimmunes

7. Lupus érythémateux disséminé



DOI: [10.1038/s41584-019-0235-5](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0235-5)

Immunothérapie

III. Immunité antitumorale

1. Suppression des tumeurs

2. Microenvironnement tumoral

3. Immuno-édition des cancers

III. Immunité antitumorale

1. Suppression des tumeurs

1.1. Suppression intrinsèque

- Réponse au:
 - Stress cellulaire
 - Manque de signal de survie
 - Altération de l'intégrité mitochondriale

III. Immunité antitumorale

1. Suppression des tumeurs

1.1. Suppression intrinsèque

- Récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFR)
- Récepteur TRAIL-R2 du Ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAIL)
- Récepteur Fas/CD95

III. Immunité antitumorale

1. Suppression des tumeurs

1.2. Suppression extrinsèque

- Immunité antivirale
- Résolution de l'inflammation
- Détection et élimination des cellules tumorales naissantes

Immunothérapie

III. Immunité antitumorale

1. Suppression des tumeurs

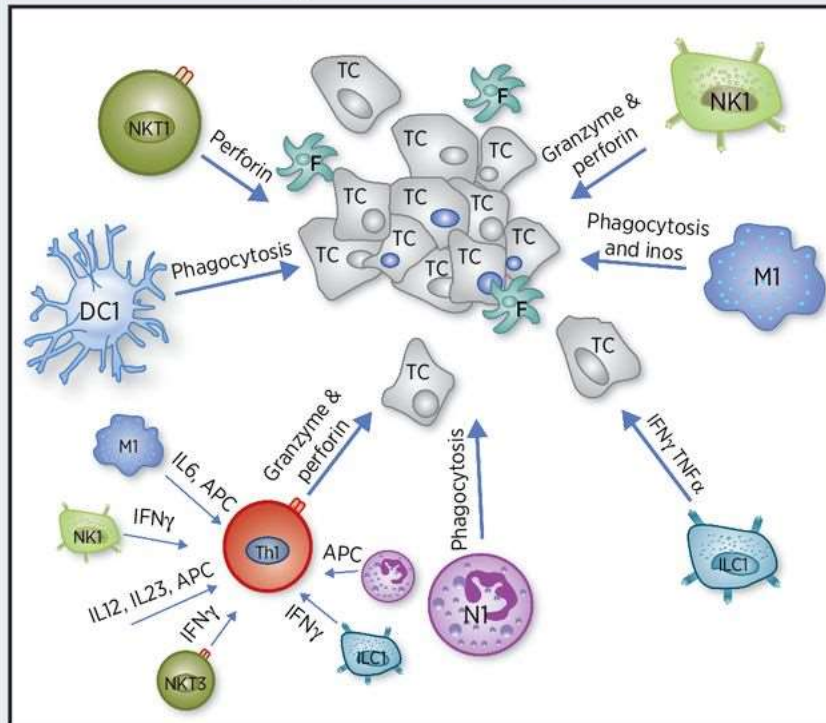
2. Microenvironnement tumoral

3. Immuno-édition des cancers

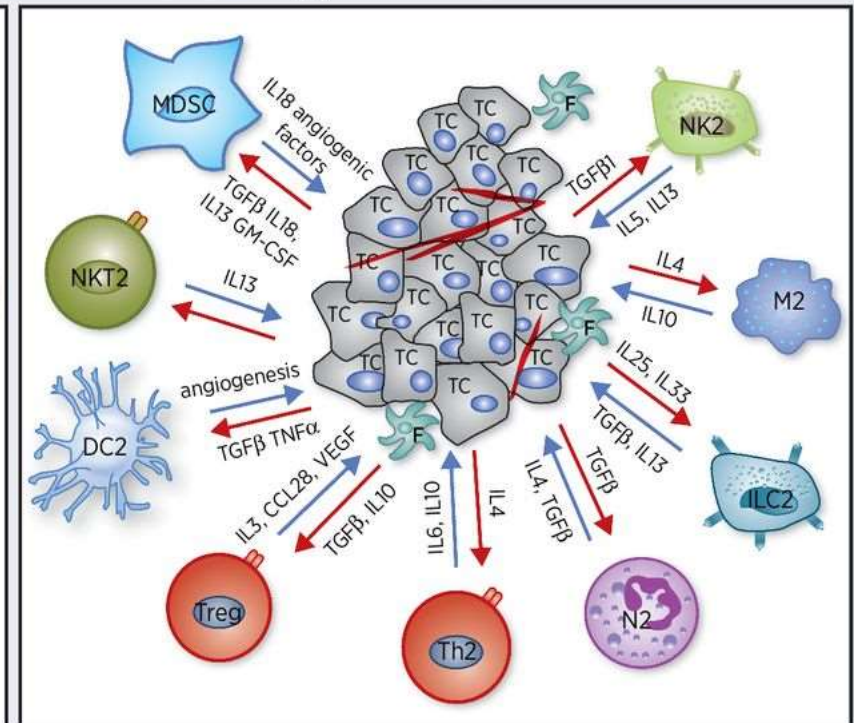
III. Immunité antitumorale

2. Microenvironnement tumoral

A Tumor-killing immune microenvironment



B Immune suppressive microenvironment



© 2019 American Association for Cancer Research

Immunothérapie

III. Immunité antitumorale

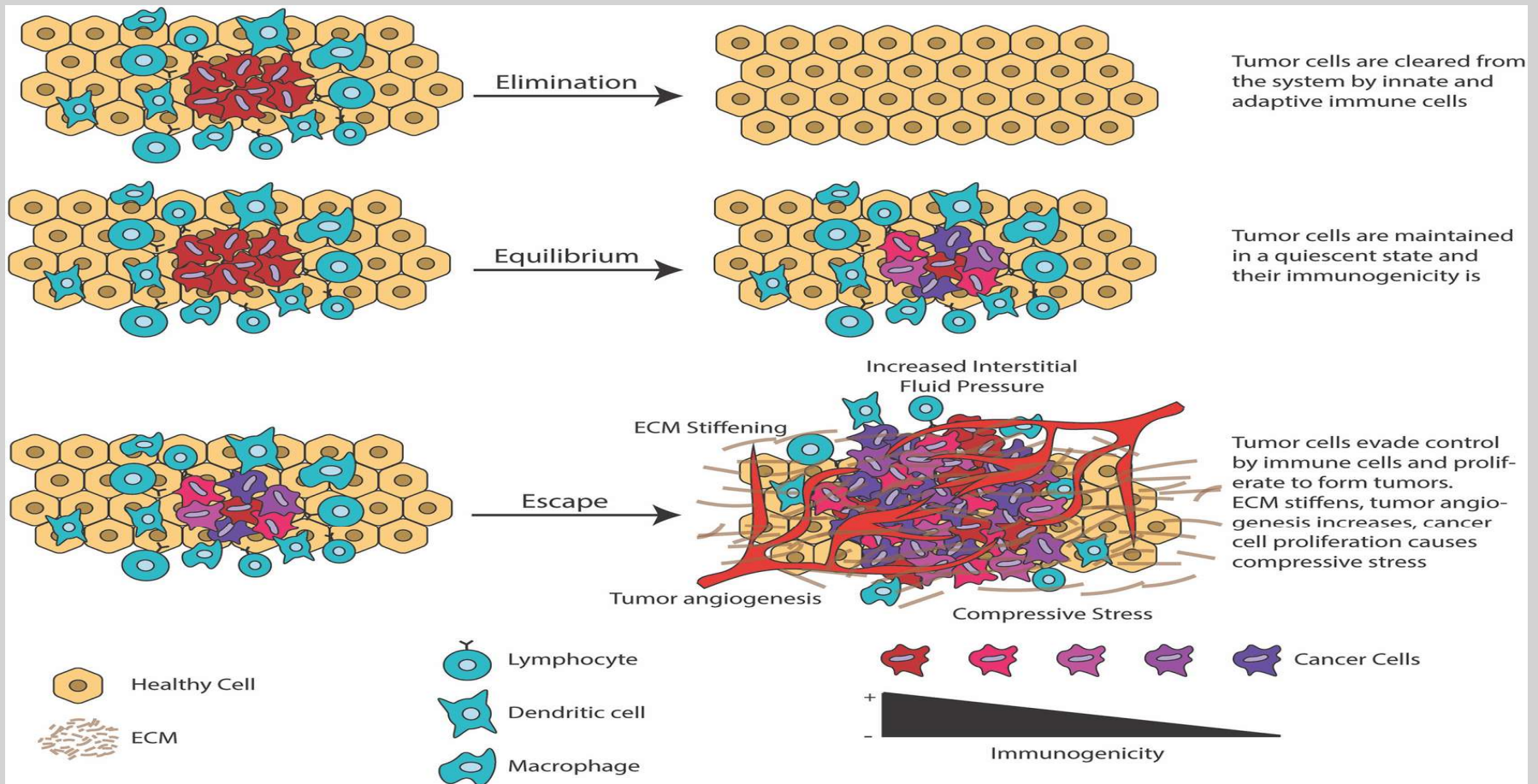
1. Suppression des tumeurs

2. Microenvironnement tumoral

3. Immuno-édition des cancers

III. Immunité antitumorale

3. Immuno-édition des cancers



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

- Traitements basé sur l'action du système immunitaire.
- Approches utilisées :
 - Cytokines
 - Anticorps monoclonaux
 - Modulation immunitaire
 - Vaccination
 - Immunothérapies adoptives

Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Checkpoints

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

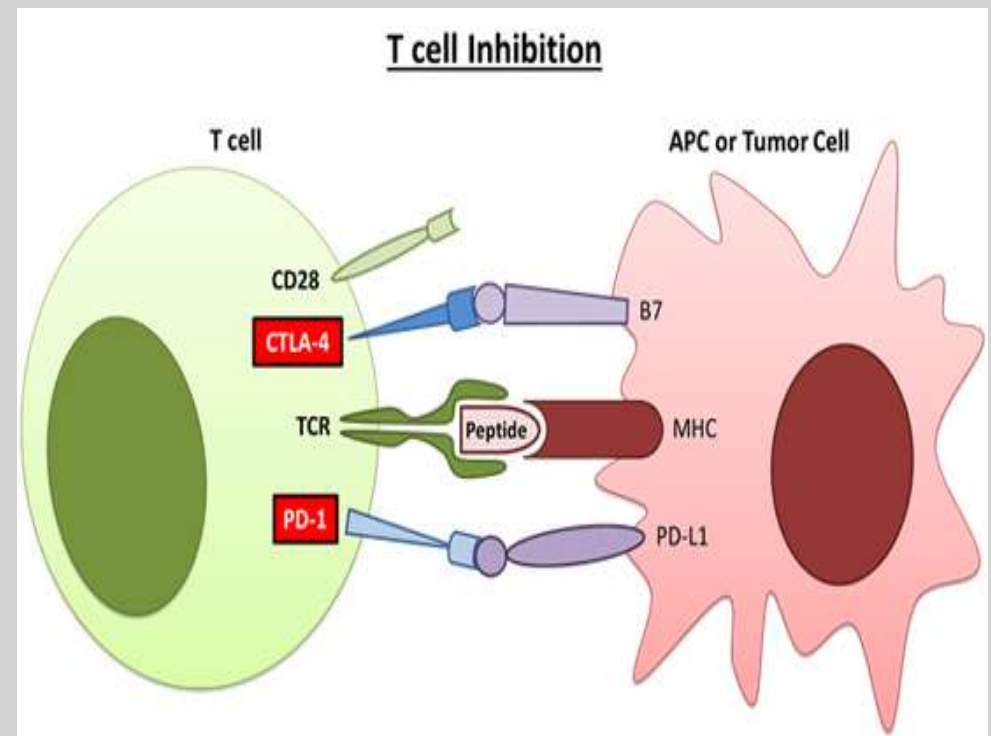
6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

2. Checkpoints

- Renforcement de l'immunité antitumorale par des anticorps inhibiteurs des récepteurs.
- Agonistes des signaux co-stimulants ou antagonistes des signaux inhibiteurs:
 - protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD1 / PDCD1 / CD279)
 - CTLA-4 / CD152



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

3. Immunomodulation

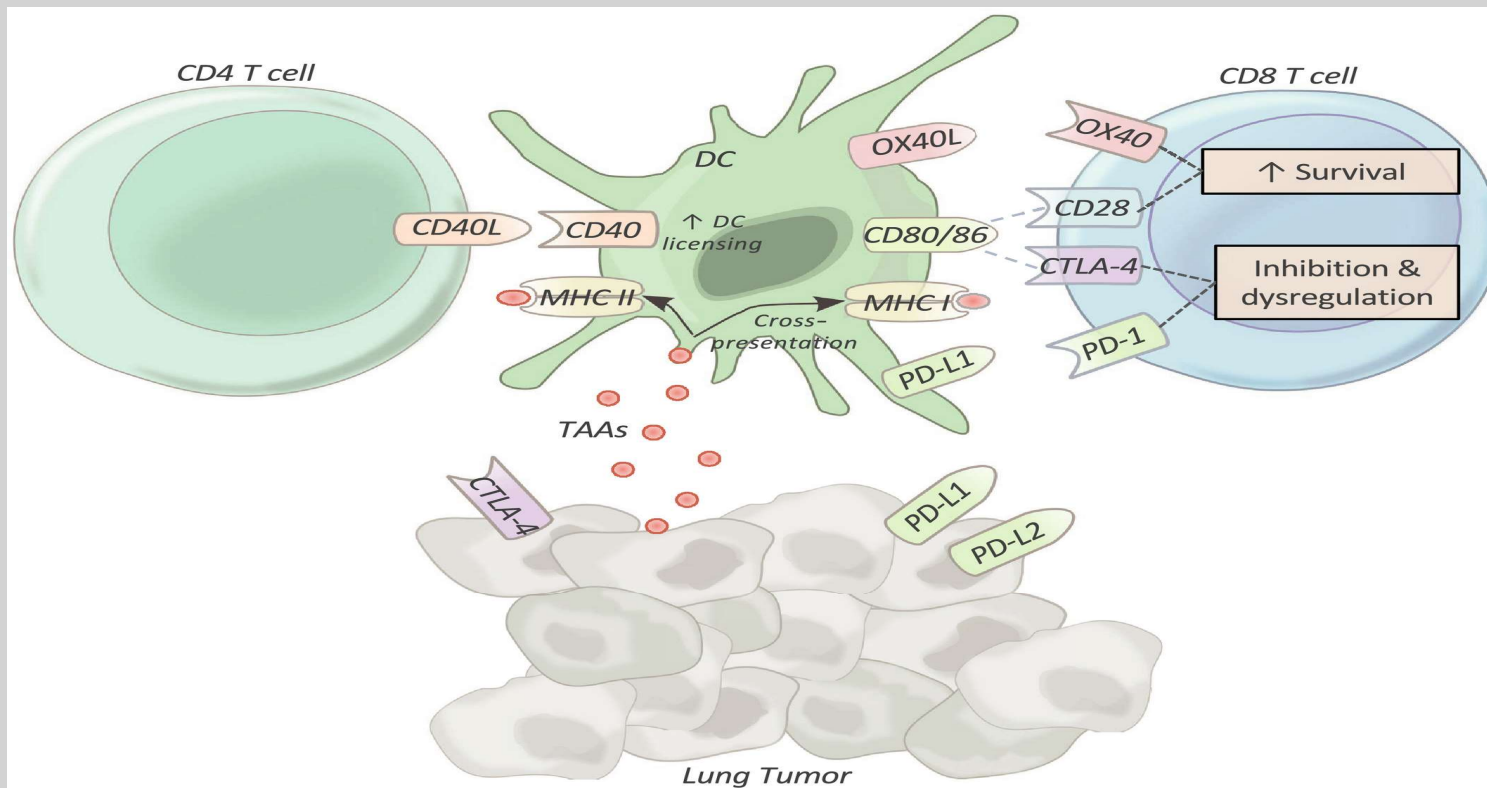
3.1. Cytokines

- Injection des cytokines:
 - Interleukine-2
 - IFN- α
 - TNF- α
 - CXCL10 et XCL1
 - GM-CSF

IV. Immunothérapie des cancers

3. Immunomodulation

3.2. Checkpoints



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

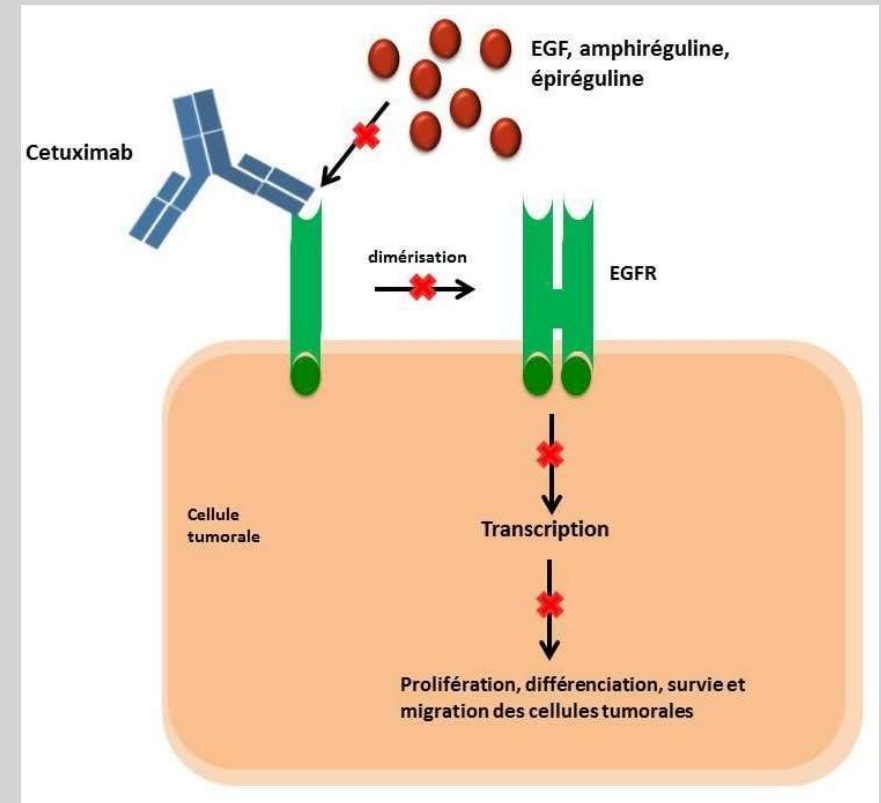
6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

4. Anticorps monoclonaux

- Élimination directe des cellules tumorales: blocage des récepteurs et induction d'apoptose (cétuximab, anticorps chimérique anti-EGFR).
- Immunomodulation des mécanismes de cytotoxicité (CDC, ADCC, agonistes de CD40).
- Effet sur la vascularisation tumorale (bévacizumab, anti-VEGFA)



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

6. Immunothérapie adoptive

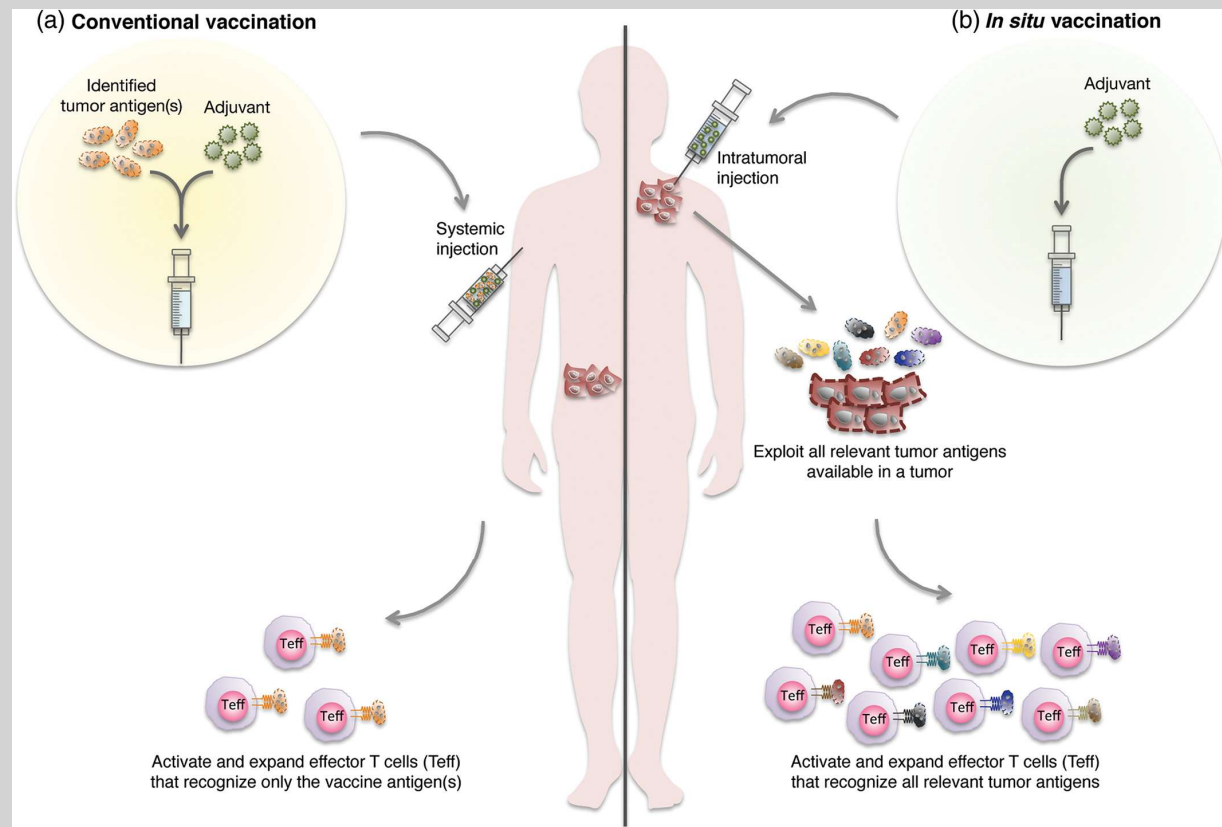
7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

5. Vaccination

5.1. Vaccins antigénique

- Peuvent se présenter sous une forme peptidique, protéique ou de vecteurs génétiquement modifiés.

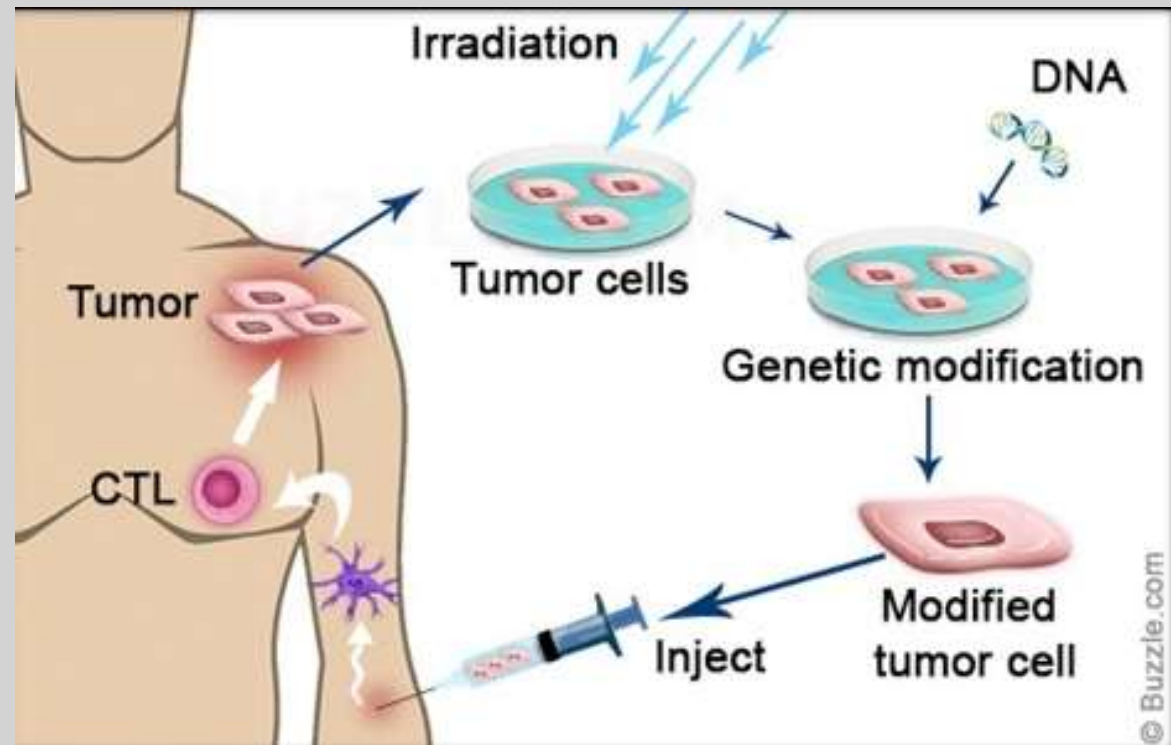


IV. Immunothérapie des cancers

5. Vaccination

5.2. Cellules tumorales

- Vaccins anticancéreux à cellules tumorales entières
- Stratégies à cellules autologues ou transduction rétrovirale ou adénovirale de cellules tumorales

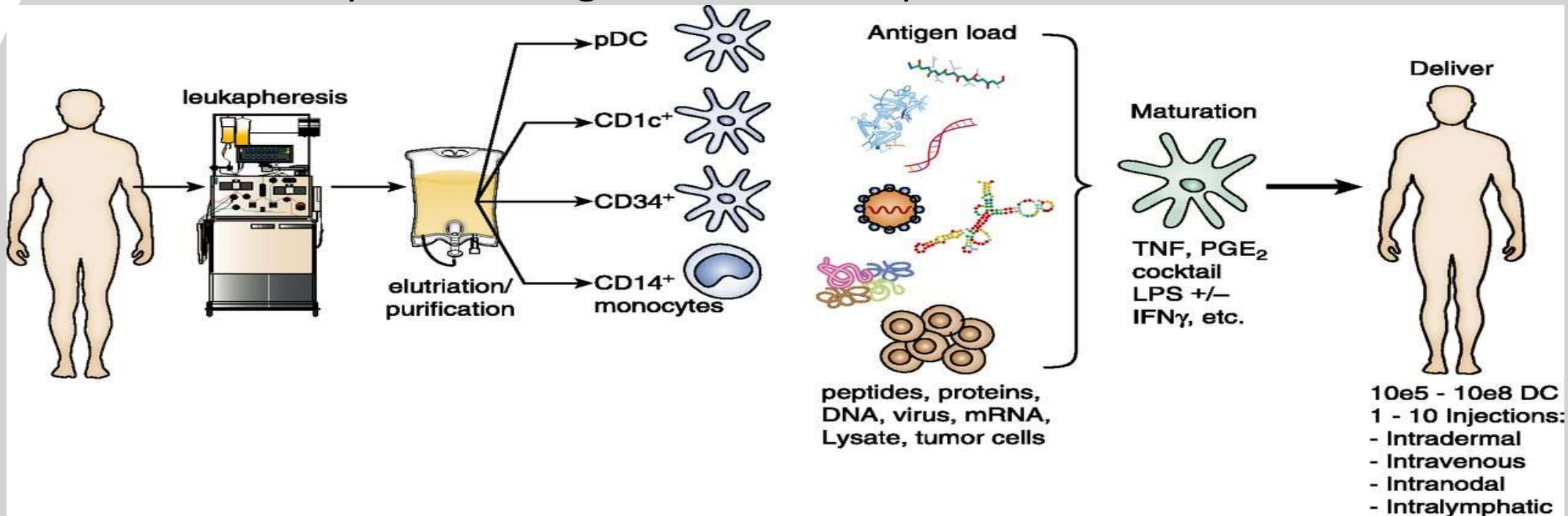


IV. Immunothérapie des cancers

5. Vaccination

5.3. Cellules dendritiques

- Stimulation des cellules dendritiques en *ex vivo* par des cellules tumorales entières ou par des antigènes tumoraux prédéfinis.



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

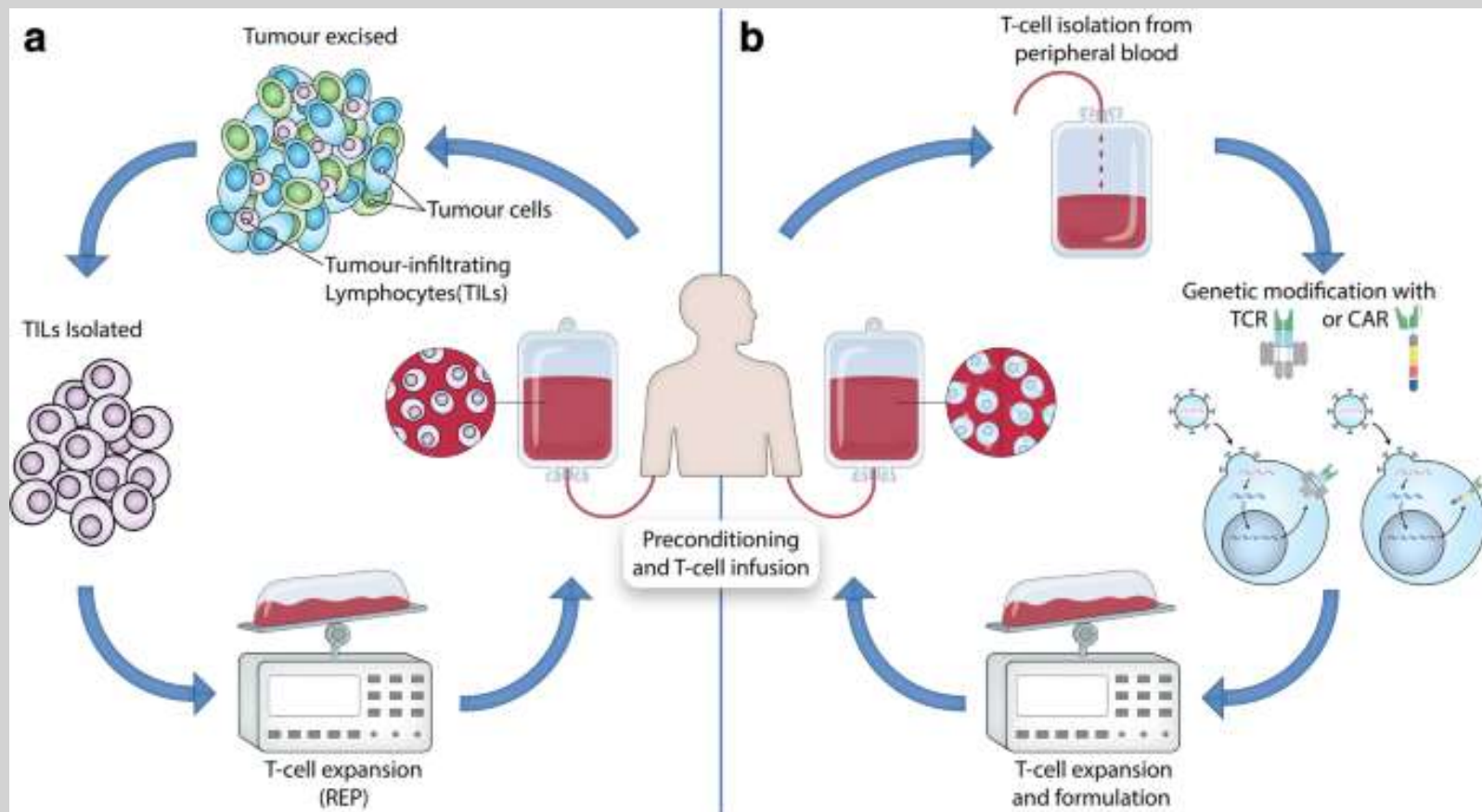
5. Vaccination

6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

IV. Immunothérapie des cancers

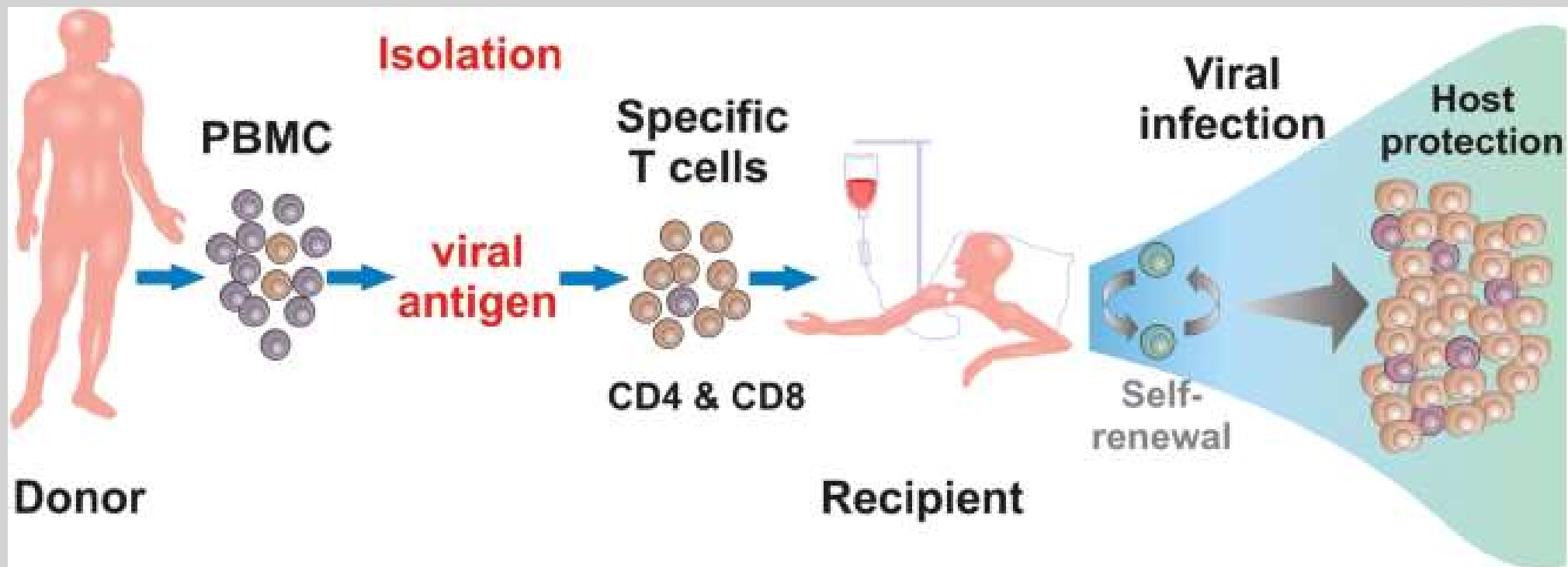
6. Immunothérapie adoptive



IV. Immunothérapie des cancers

6. Immunothérapie adoptive

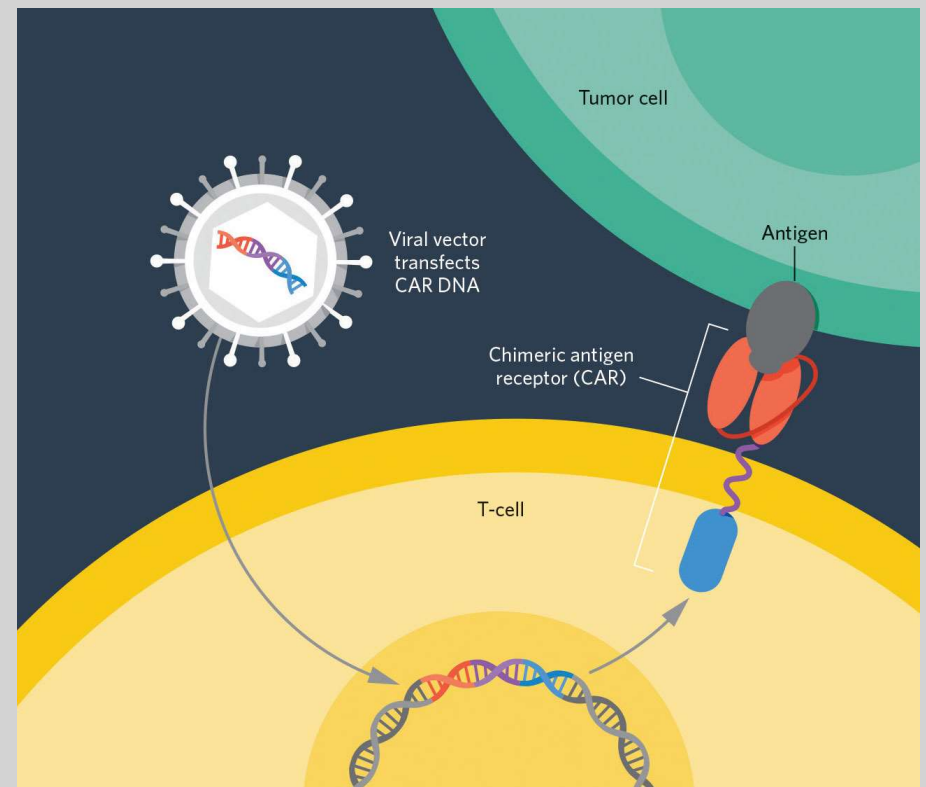
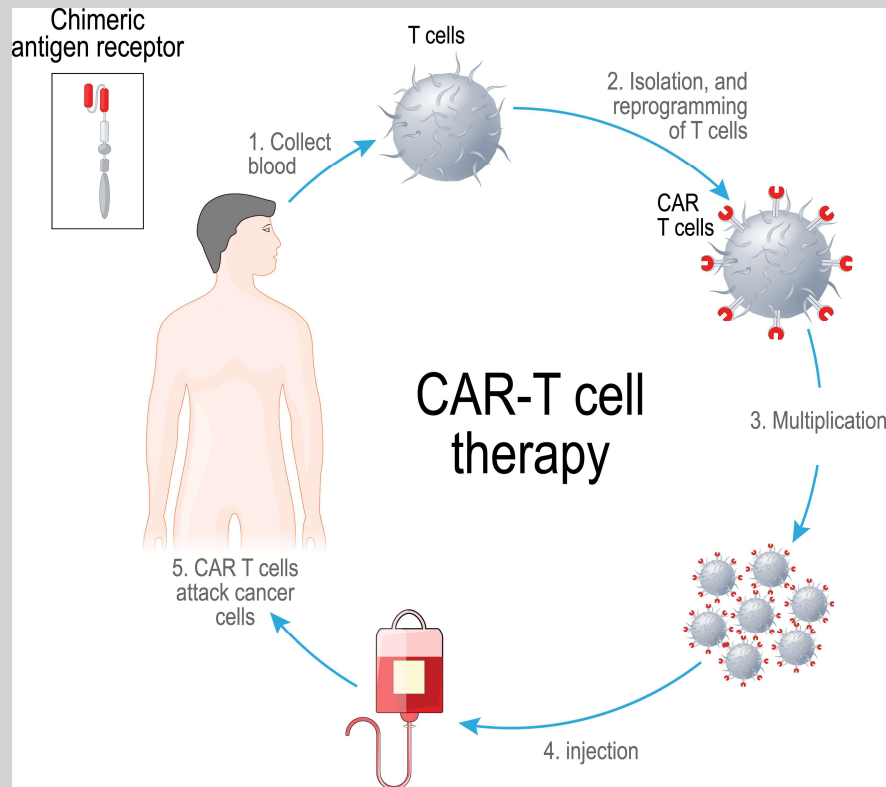
6.1. Cellules T spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV)



IV. Immunothérapie des cancers

6. Immunothérapie adoptive

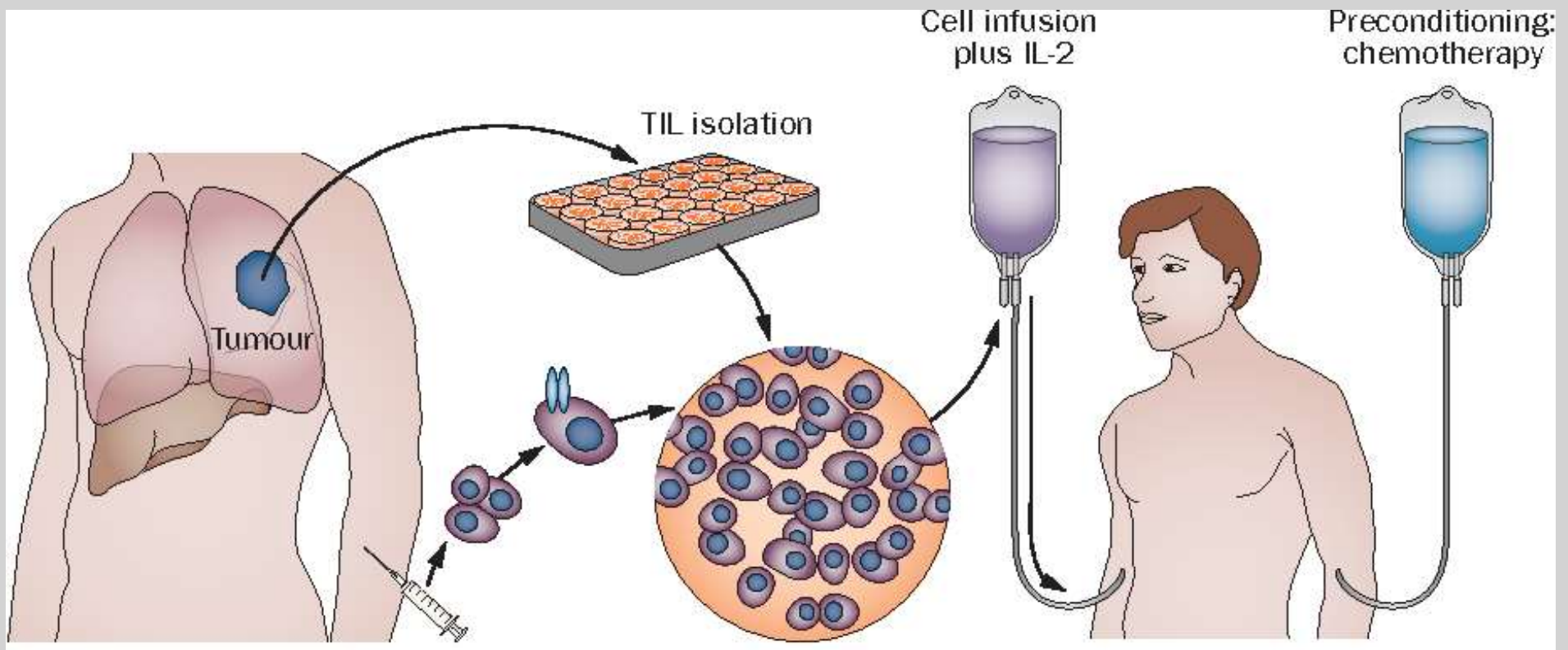
6.2. Lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)



IV. Immunothérapie des cancers

6. Immunothérapie adoptive

6.3. Lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL)



Immunothérapie

IV. Immunothérapie des cancers

1. Introduction

2. Points de Contrôle

3. Immunomodulation

4. Anticorps monoclonaux

5. Vaccination

6. Immunothérapie adoptive

7. Virus oncolytiques

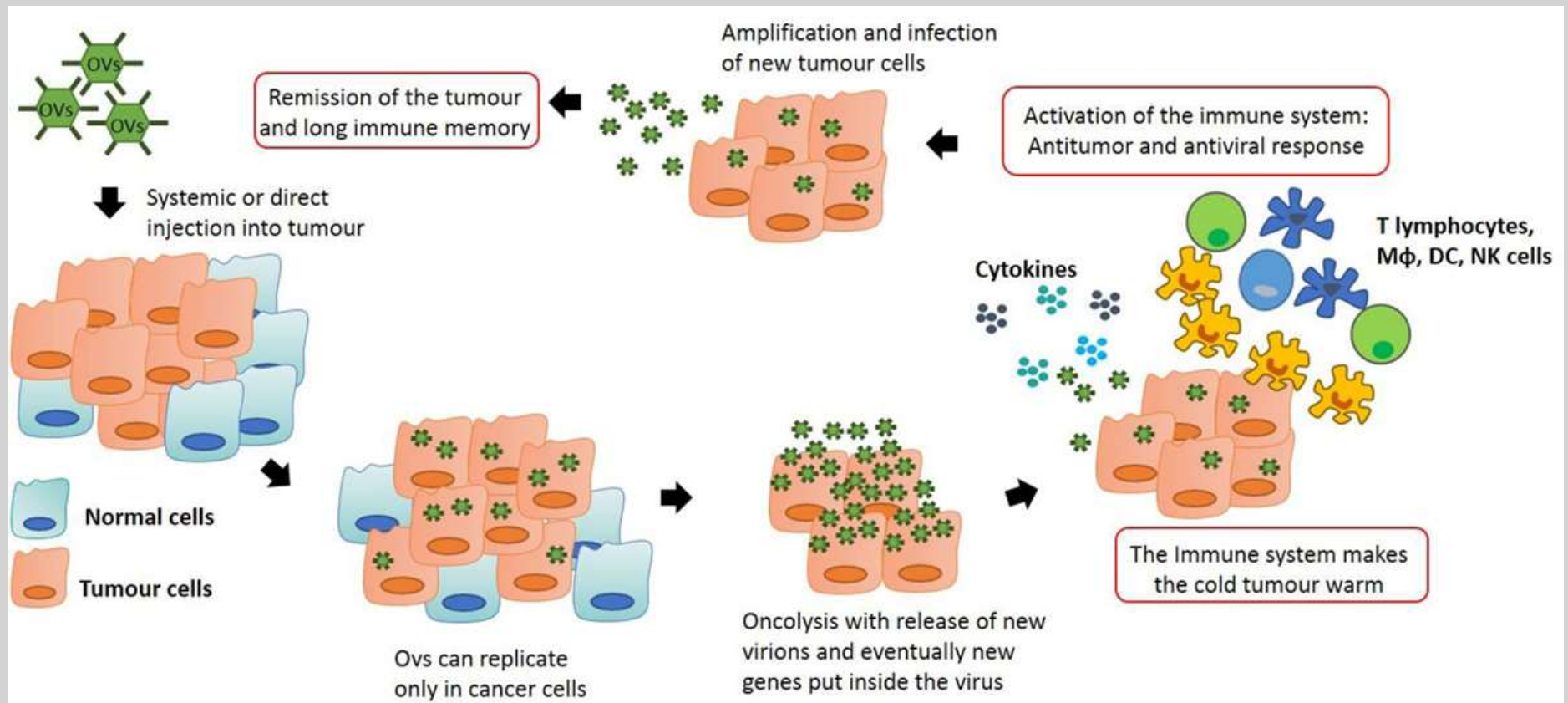
IV. Immunothérapie des cancers

7. Virus oncolytiques

- Approche thérapeutique du traitement du cancer basée sur l'utilisation des virus naturel ou génétiquement modifiés qui se répliquent sélectivement dans les cellules tumorales.
- Virus oncolytiques en développement clinique pour l'immunothérapie anticancéreuse: virus de l'herpès, adénovirus, virus de la vaccine, virus Coxsackiev, virus de la rougeole, poliovirus

IV. Immunothérapie des cancers

7. Virus oncolytiques



IV. Immunothérapie des cancers

Bibliographie

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440098/>
- https://doi.org/10.1007/978-3-319-95294-9_7
- <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.174>
- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701024>
- <https://doi.org/10.1155/2019/4508794>
- <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0701-1>
- <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0337-2>
- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00866>