

Journées annuelles de l'Association des Internes d'Hématologie
4 et 5 Octobre 2008 – Strasbourg

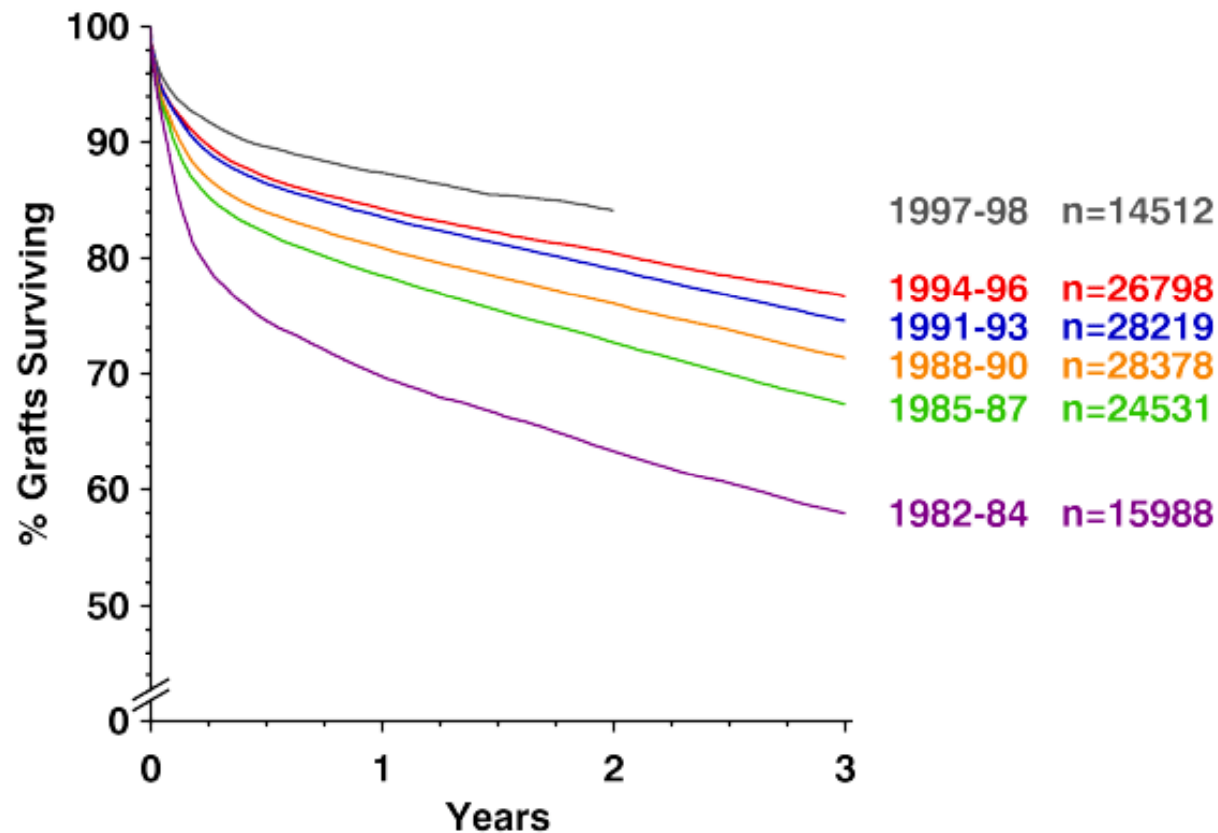
“Déficits Immunitaires”

nunosuppresseurs en transplantation d'organe: mécanismes d'action

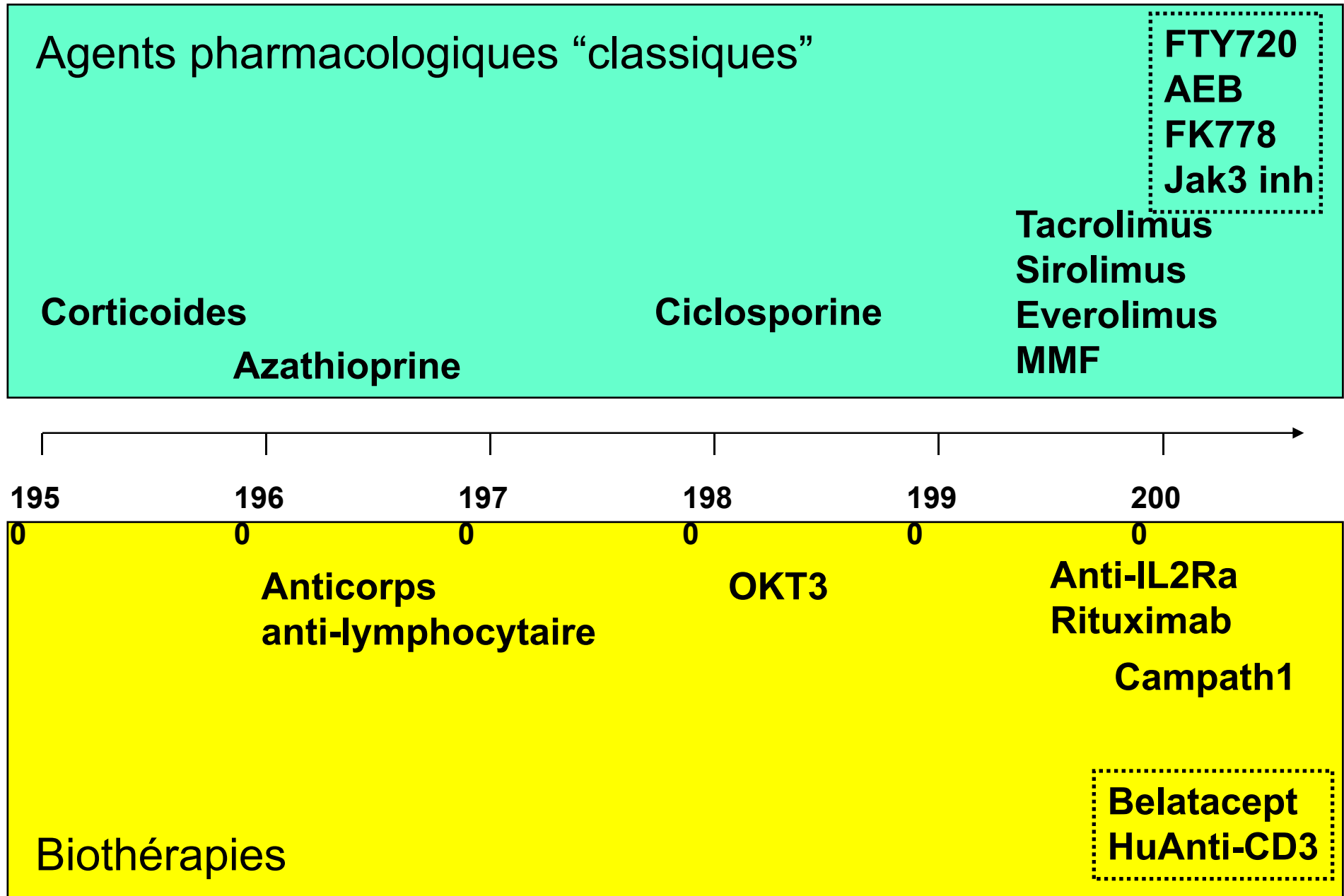
Olivier Thaumat
Immunologie Clinique
Hôpital Edouard Herriot
Lyon
olivier.thaumatpastu@free.fr

Résultat de la transplantation rénale

Survie des greffons rénaux en fonction de la date de transplantation



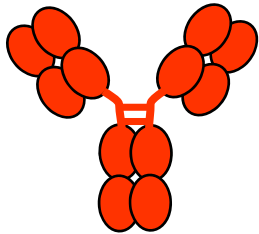
Les IS en transplantation d'organe



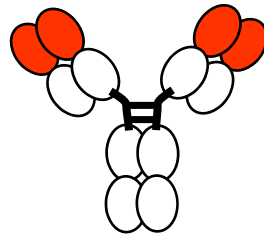
Anticorps monoclonaux

1975 (Köhler & Milstein):

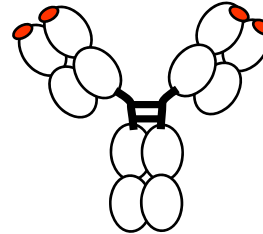
fusion plasmocyte d'intérêt + lignée myélome non sec



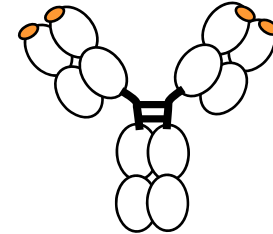
souris/rat
1975
...momab



chimériques
1984
...ximab



humanisés 1988-
1991
...zumab



humains 1994-
1999
...mumab

Immunogéniques



Humanisation

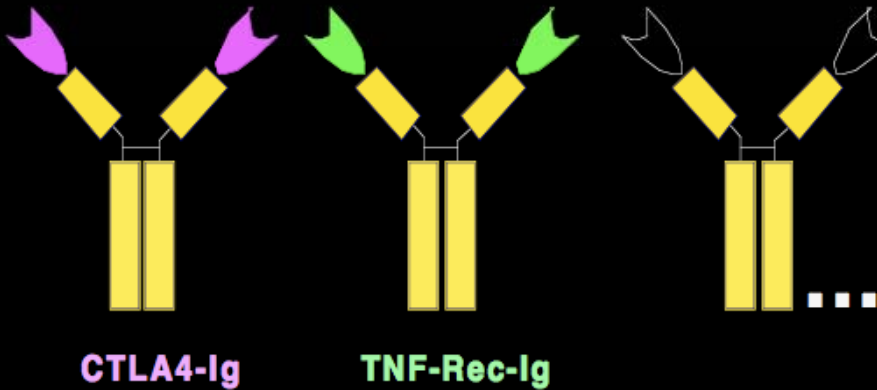
Moins
immunogéniques

Protéines de fusion

Ligands



Récepteurs



Les IS en transplantation d'organe

Induction:

- une IS forte dans les temps précoces de la transplantation
- différer l'introduction de produits néphrotoxiques
- Action spécifique sur un ou plusieurs composants du système immunitaire impliqués dans le rejet
- protocoles d'induction de tolérance?

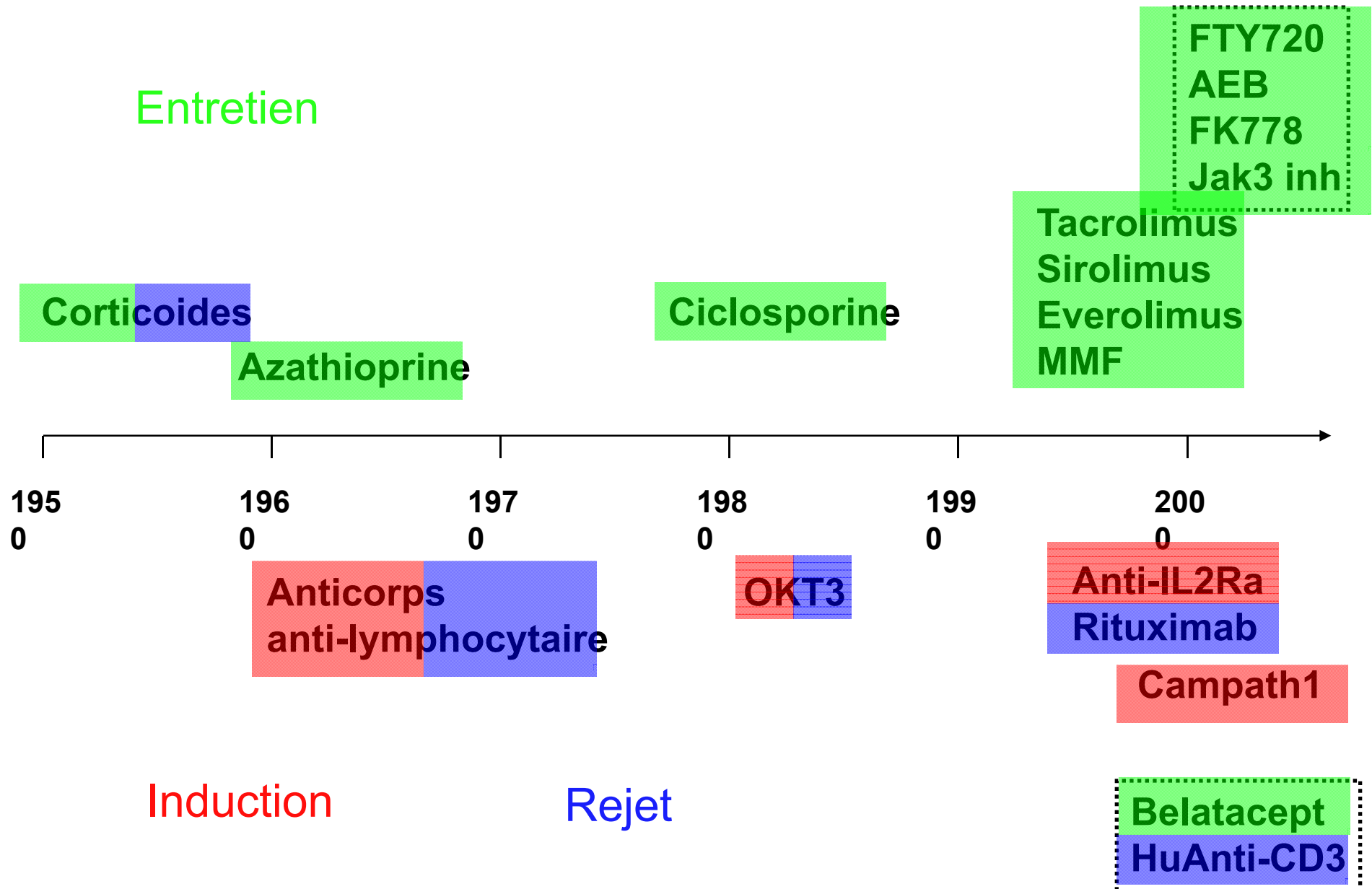
Entretien:

- traitement pris de façon régulière et quotidienne pour éviter la survenue de rejet et maintenir un greffon fonctionnel à long terme
- le plus souvent: association de plusieurs drogues aux mécanismes d'action différents et complémentaires

Traitement du rejet:

- une IS forte dans un temps court
- Action spécifique sur un ou plusieurs composants du système immunitaire impliqués dans le rejet

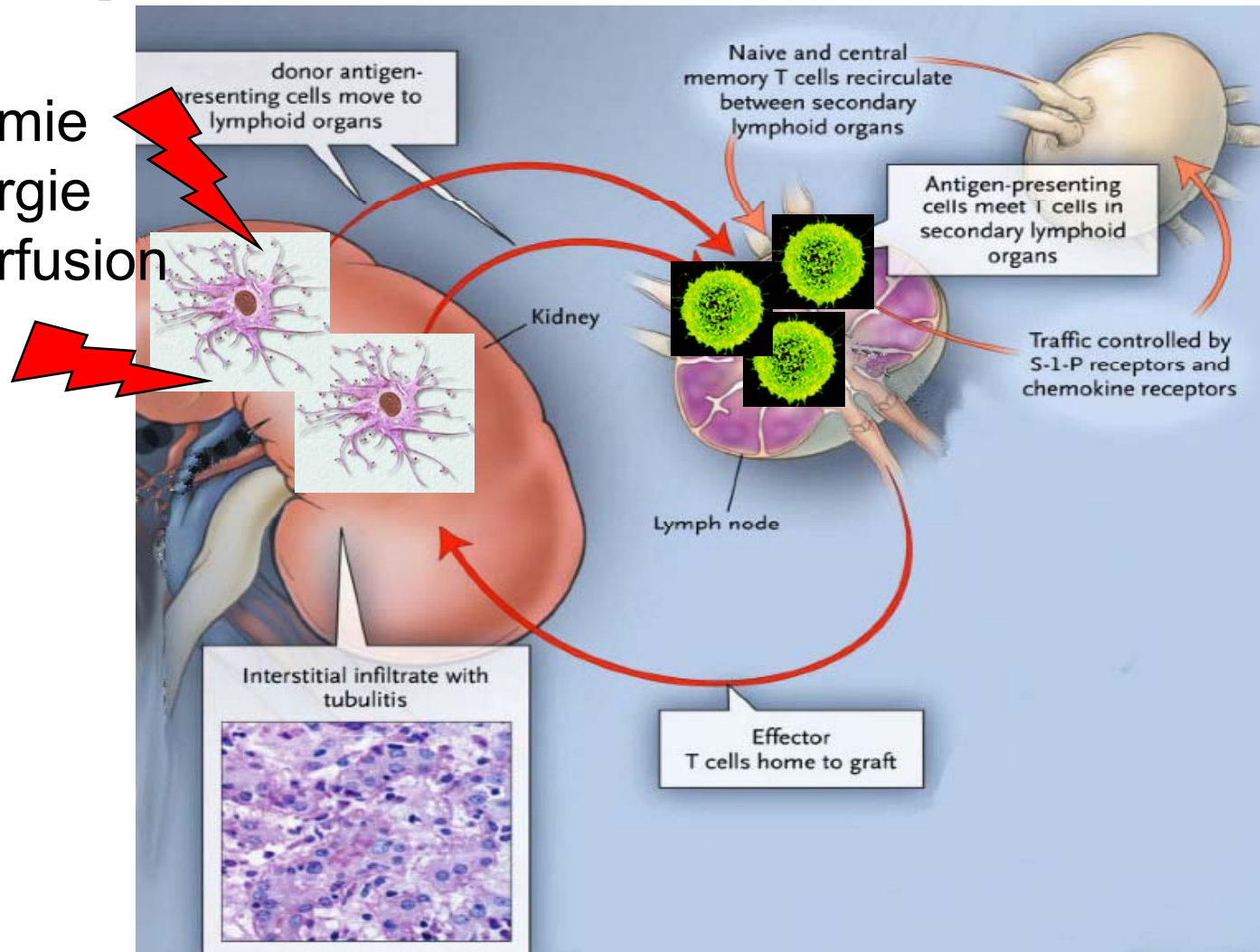
Les IS en transplantation d'organe



La meilleure classification pour les
immunosuppresseurs est
fonctionnelle!

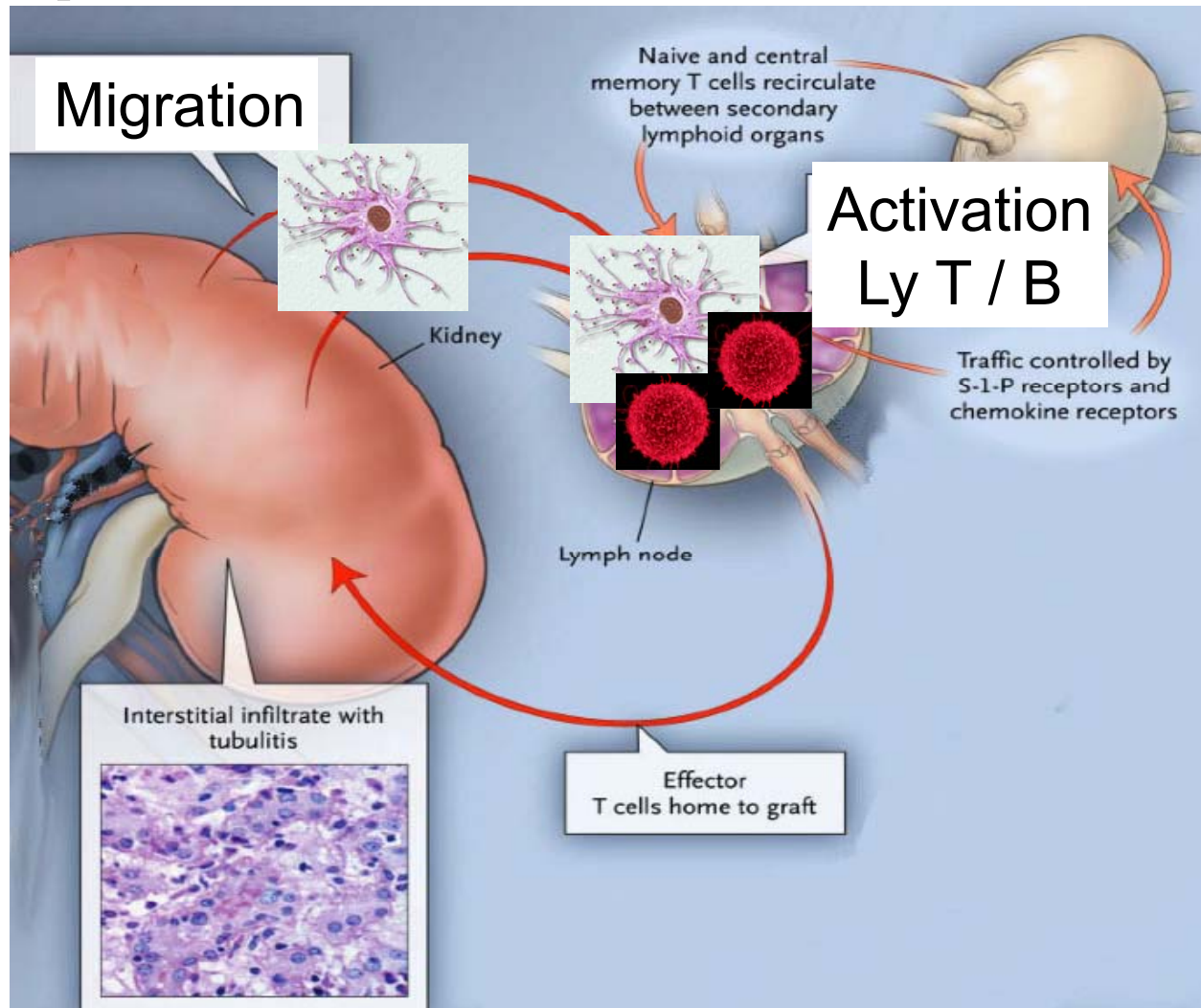
Réponse alloimmune: bras afférent

Ischémie
Chirurgie
Reperfusion



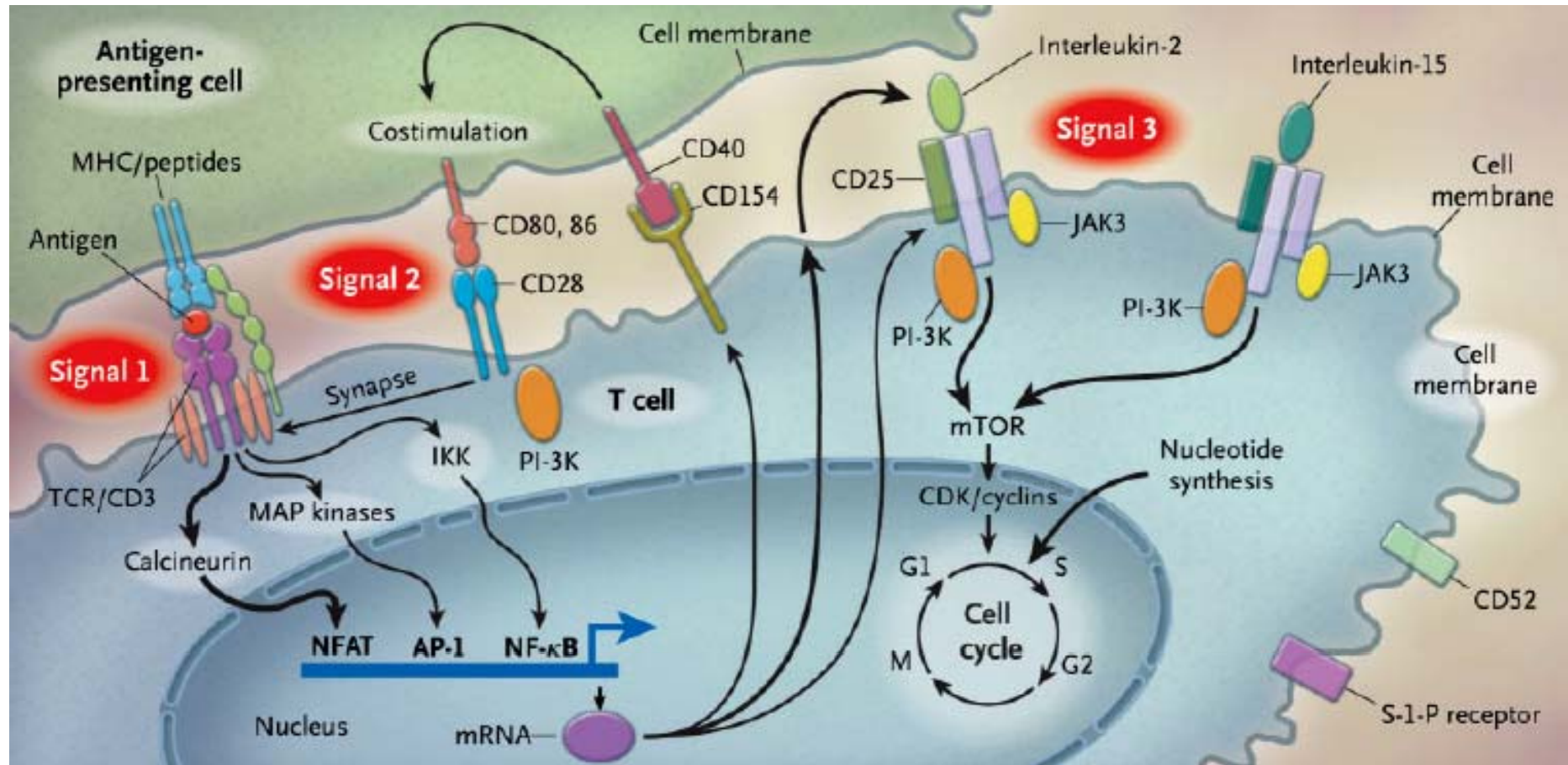
Dégâts tissulaires => maturation des CPA résidentes
Immunité innée

Réponse alloimmune: initiation



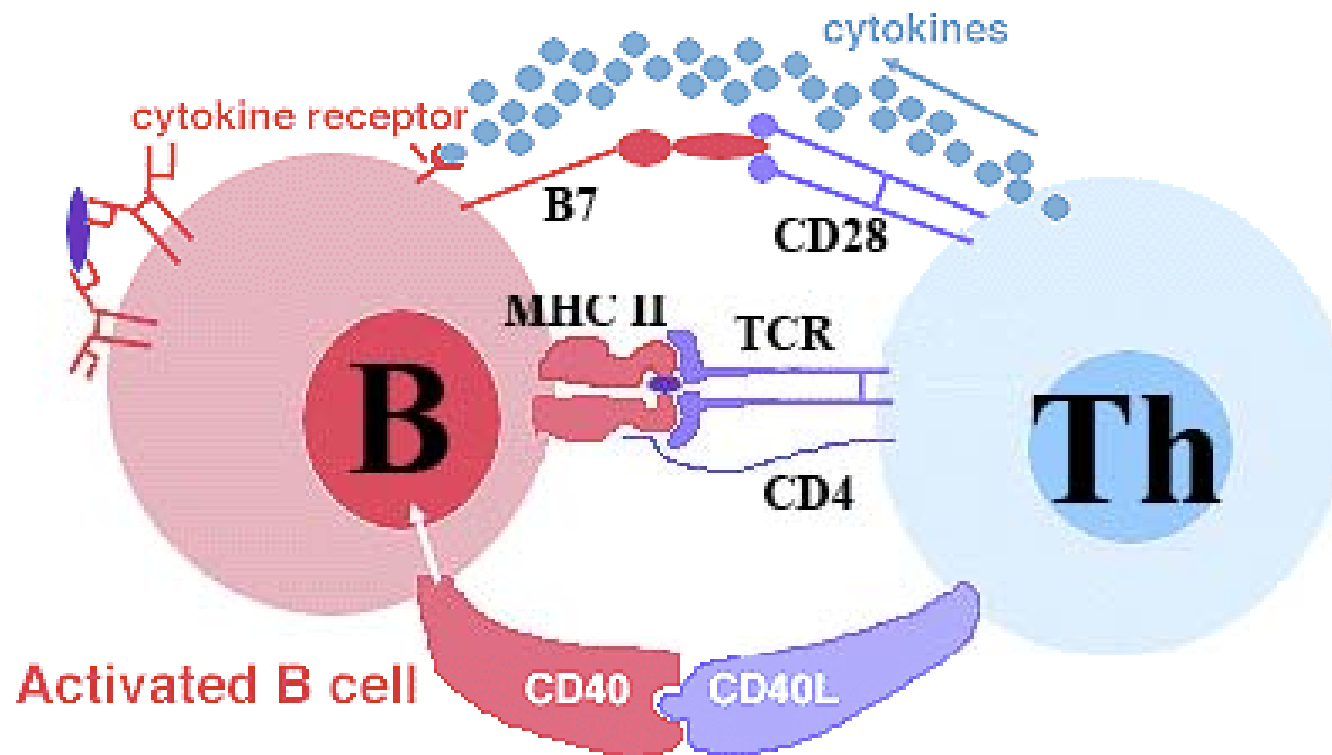
Migration des CPA vers les OLS et activation des lymphocytes
Transition immunité adaptative

Activation lymphocytaire T

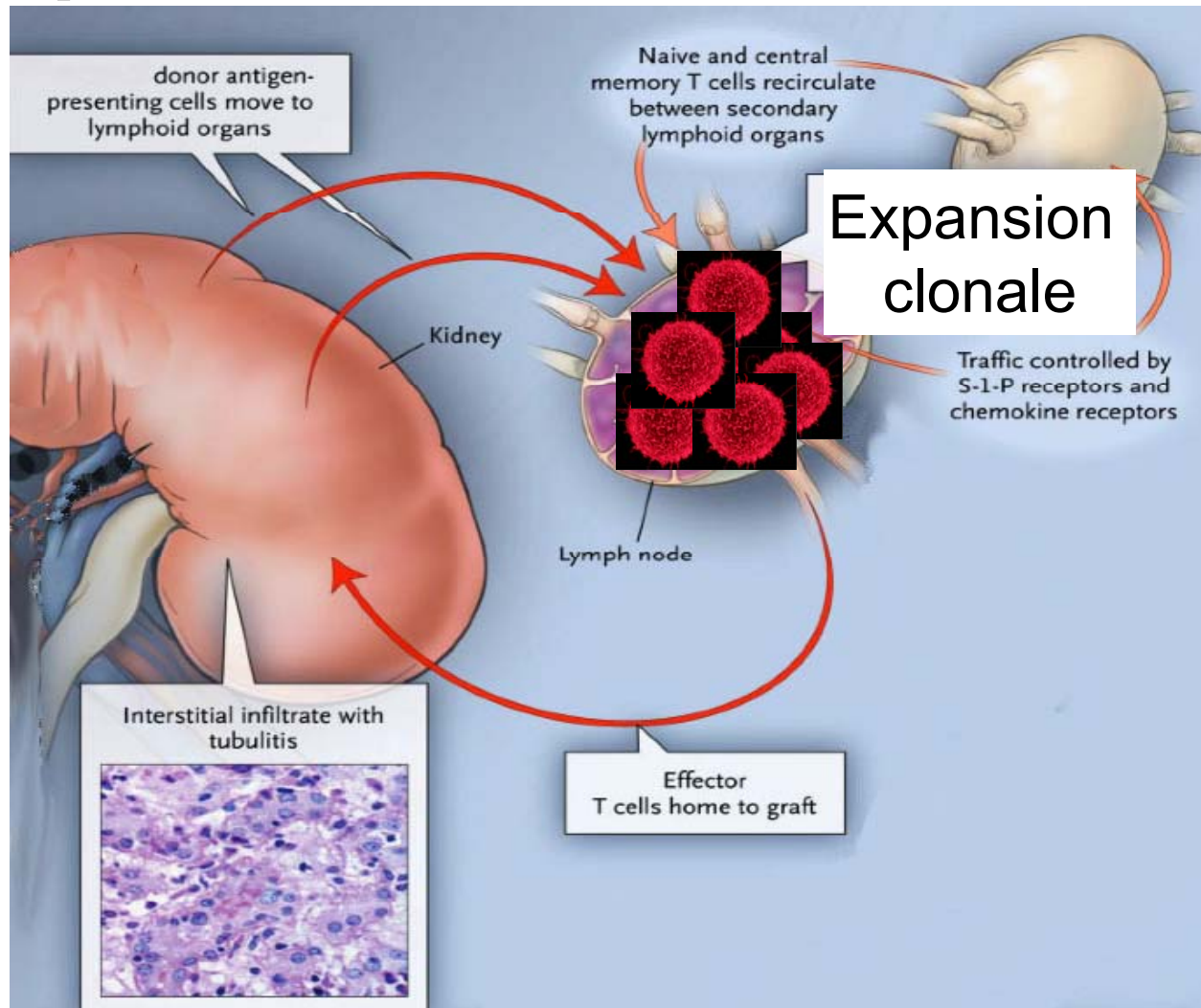


Activation lymphocytaire B

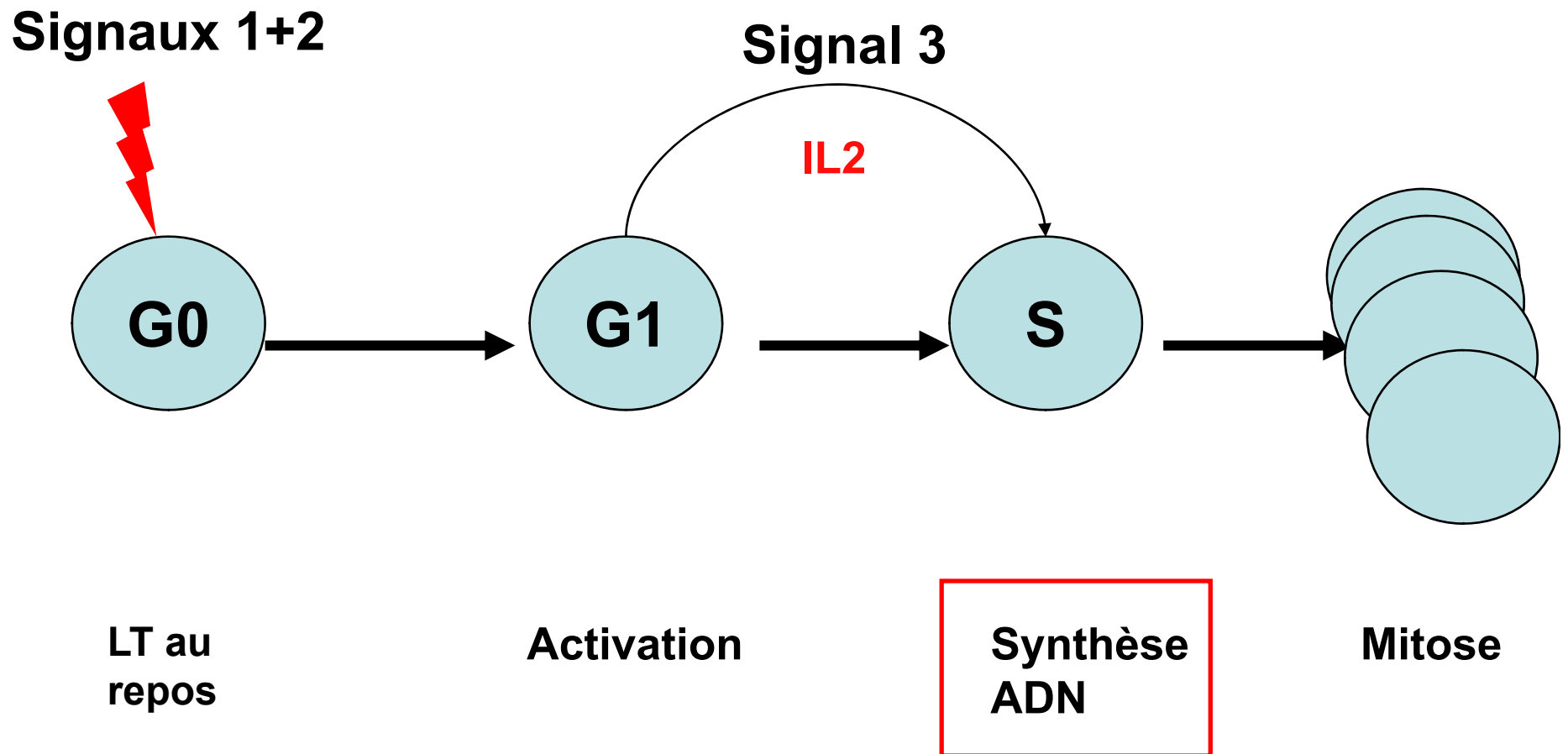
Coopération T/B



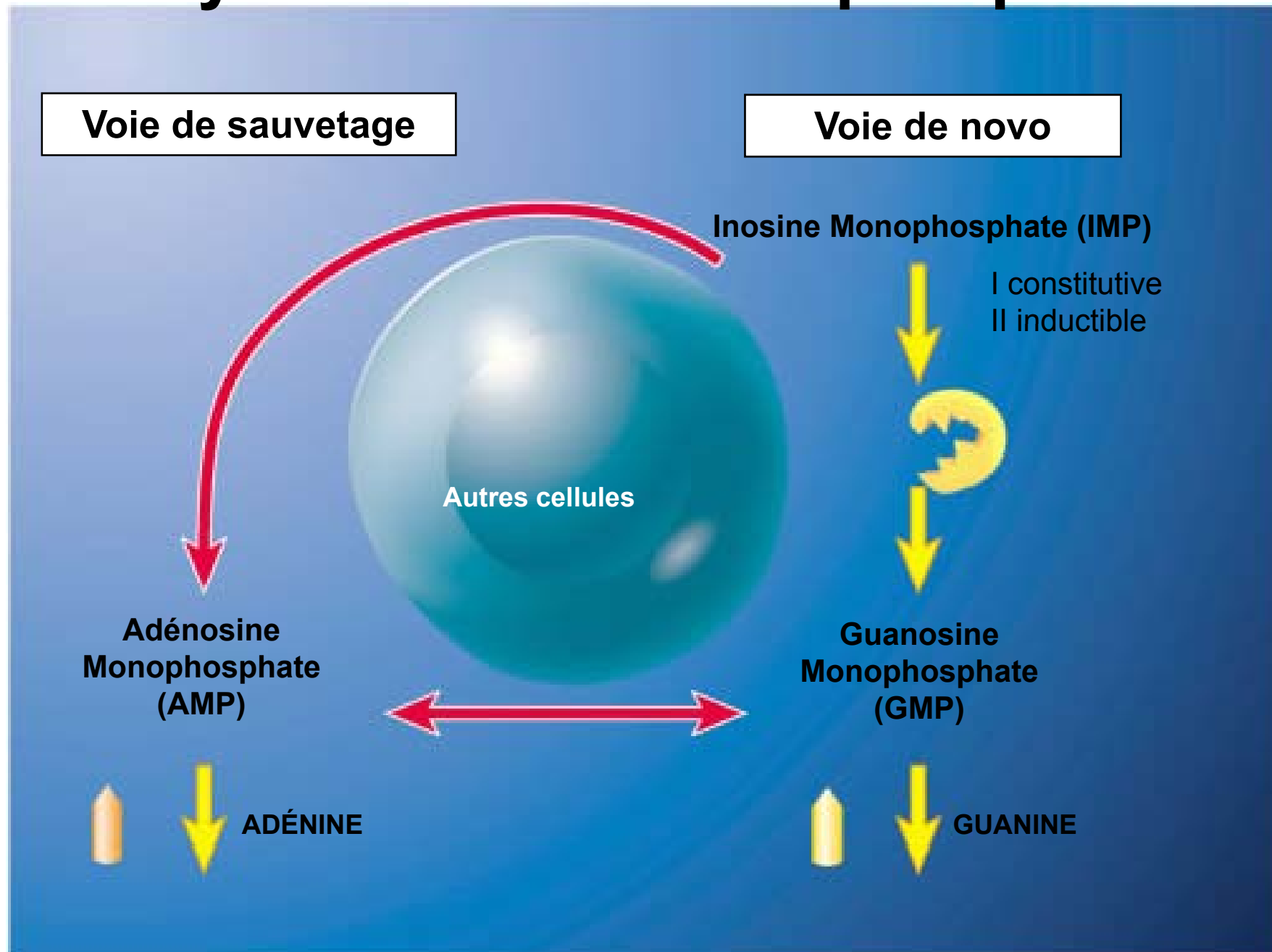
Réponse alloimmune: initiation



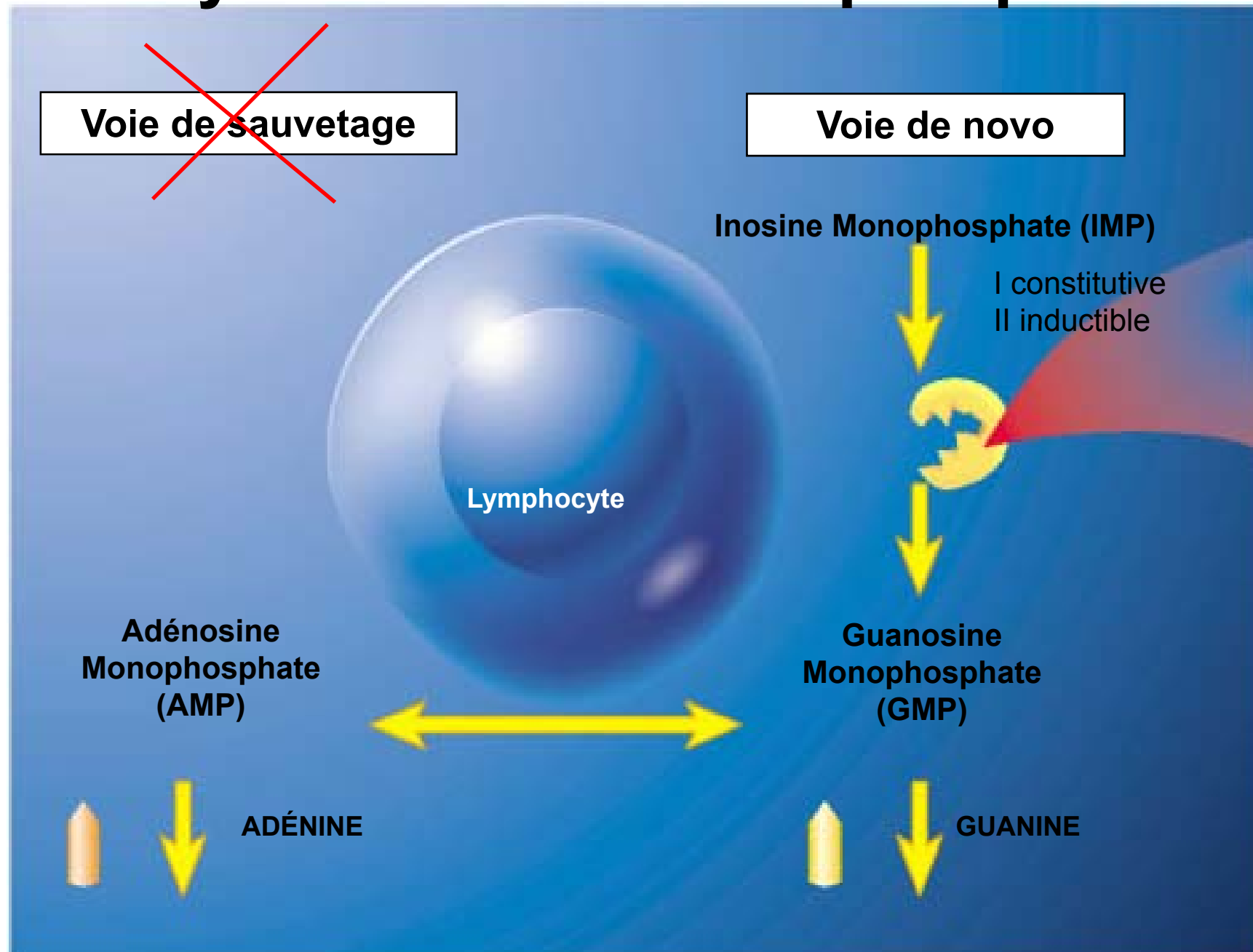
Expansion clonale



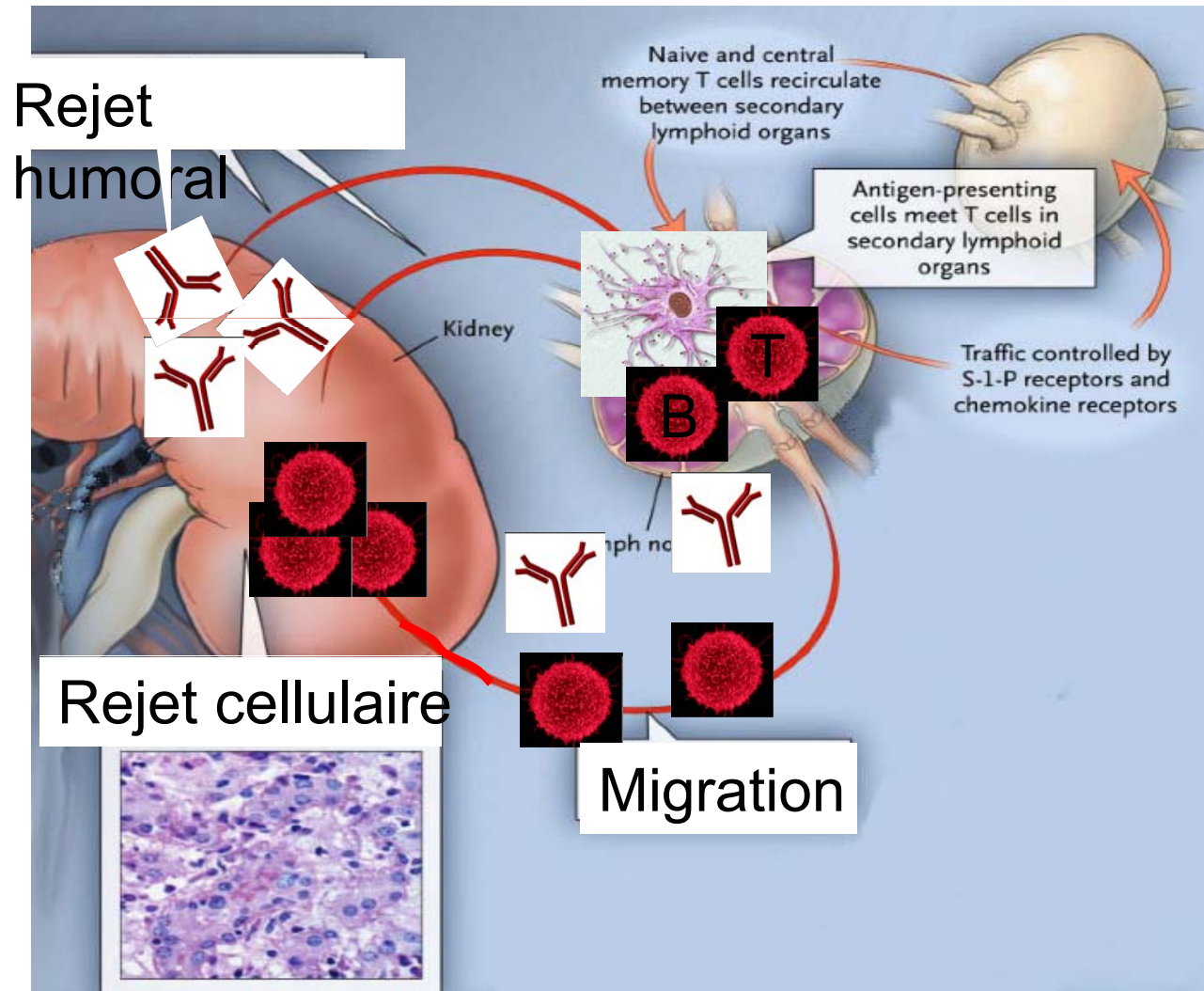
Synthèse des bases puriques



Synthèse des bases puriques



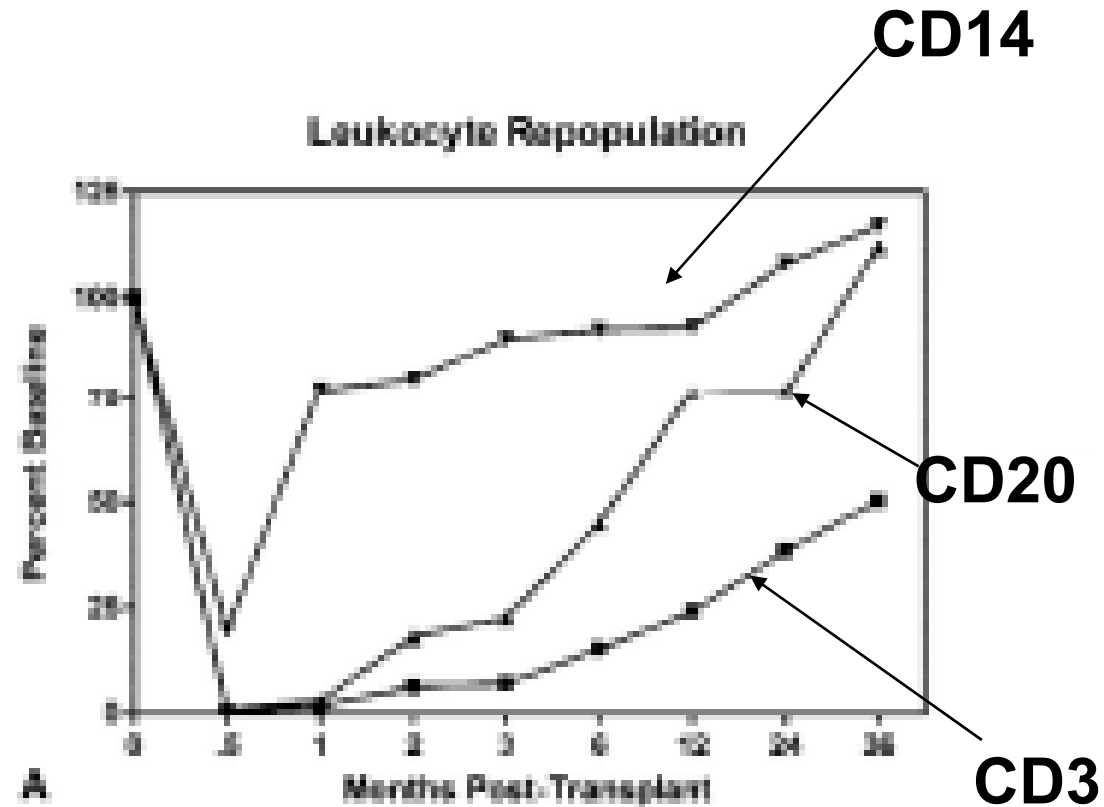
Réponse alloimmune: bras afférent



Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Reconstitution immune après Alemtuzumab (+rapamycine)



N= 29 Campath1H 20 mg day -1 and day 0

Alemtuzumab

- Anticorps humanisé Anti-CD52
- **Pas d'AMM en transplantation**
- Lymphopénie B, T, NK, et déplétion monocyttaire dans le sang périphérique et dans la moelle.
- Lymphopénie prolongée > 6 mois dans le sang périphérique
- Pas d'étude randomisée de phase III contre Thymoglobuline
- Indication:
 - Réduction de Immunosuppression de maintien ?
 - Prope tolerance ?
 - Patient à haut risque immunologique ?
 - Patient déjà traité par Thymoglobuline ?

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Anticorps polyclonaux antilymphocytaires (ATG, ALG, SAL)

- Anticorps de lapin (ou de cheval)
- Dirigés contre de multiples antigènes présents à la surface des lymphocytes T
- Mécanisme d'action:
 - déplétion lymphocytaire profonde et durable (**+++**)
 - Immunomodulation (+/-)

Mécanismes d'action de l'ATG

- **Déplétion lymphocytaire :**

- dépendante du complément (forte dose). Cellules repos et activées
- apoptose via Fas-Fas ligand (faible dose) sur cellules activées
- opsonisation et phagocytose dans la rate et les ganglions

- **Immunomodulation :**

- induit l'anergie » par activation lymphocytaire partielle (in vitro)
- capping et modulation négative de CD2, CD3, CD4, CD8
- diminue l'infiltrat lymphocytaire du rejet et après ischémie-reperfusion car ATG contient des Ac
 - *anti-intégrines (VLA-4 CD50, CD54, CD102, anti-LFA1)
 - *anti-chémokines et chémokines R (CXCR4, CCR7, CXCR4, CCR5)

Anticorps polyclonaux antilymphocytaires (ATG, ALG, SAL)

- **Effets secondaires**
 - Thrombopénie, leucopénie
 - Arthralgies, fièvre, éruption en début de traitement
 - Maladie sérique après 7 à 10 jours de traitement
 - effet de première dose par relargage de cytokines
- **Les limites**
 - Nécessité d'une voie d'abord centrale
 - Immunisation xénotypique
 - peu de spécificité immunologique
- **Indications:**
 - Induction

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

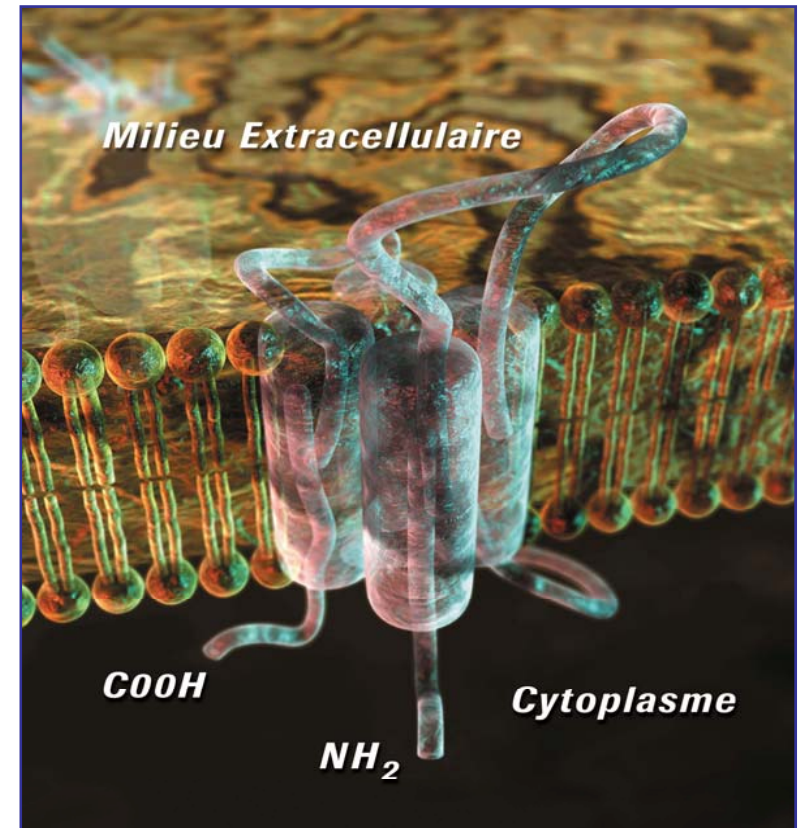
La molécule CD20

Protéine de 297 acides aminés (35 kD)
non glycosylée possédant:

- *4 domaines transmembranaires
- *extrémités N et C terminales intracellulaires
- *domaine extracellulaire de taille réduite
- *nombreux sites de phosphorylation intracyto

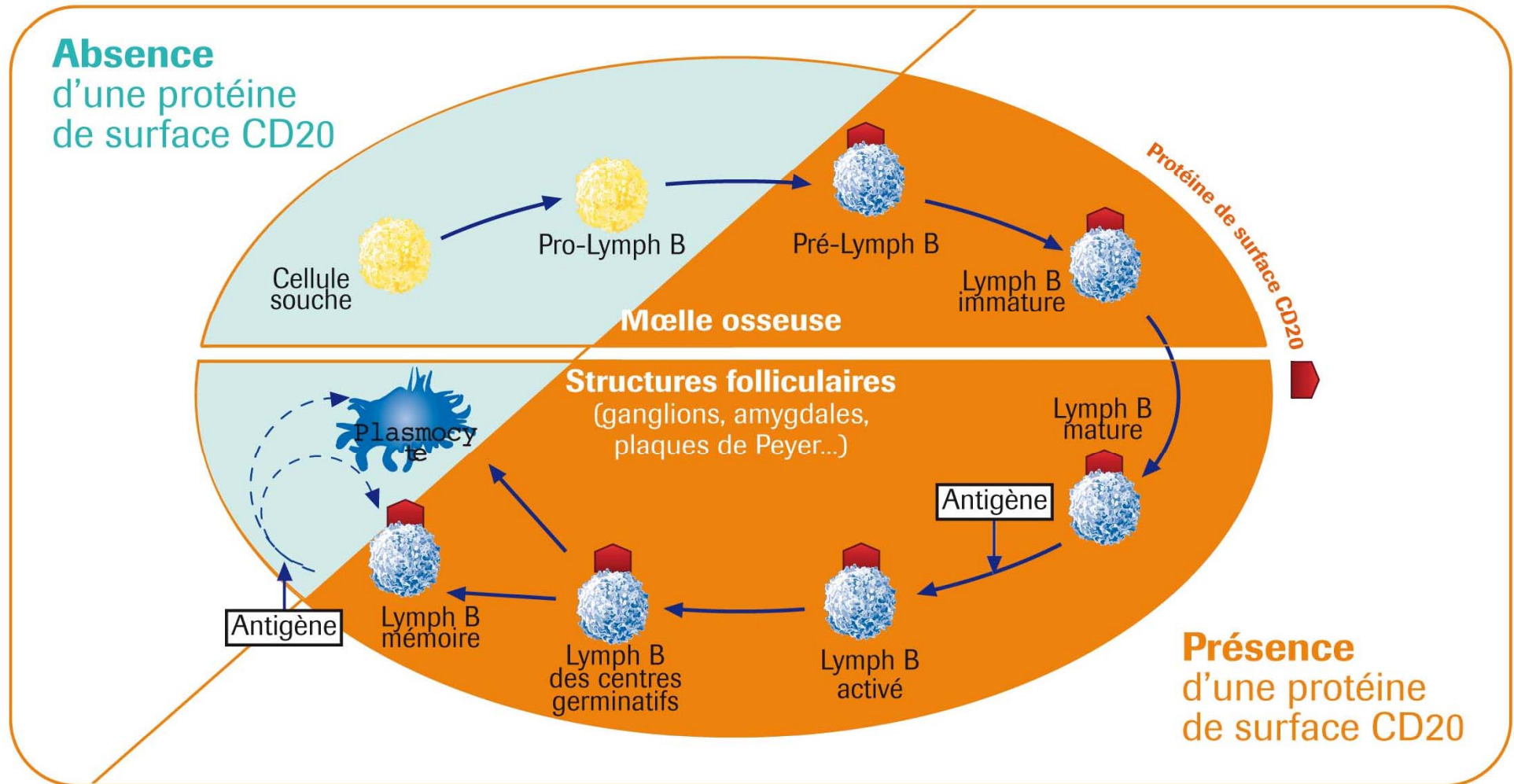
Le CD20 est exprimé sous la forme
d'homodimères et d'homoétramères

Sa fonction reste mal définie.
=>probablement impliqué dans la régulation
des flux calciques à travers la membrane
plasmique



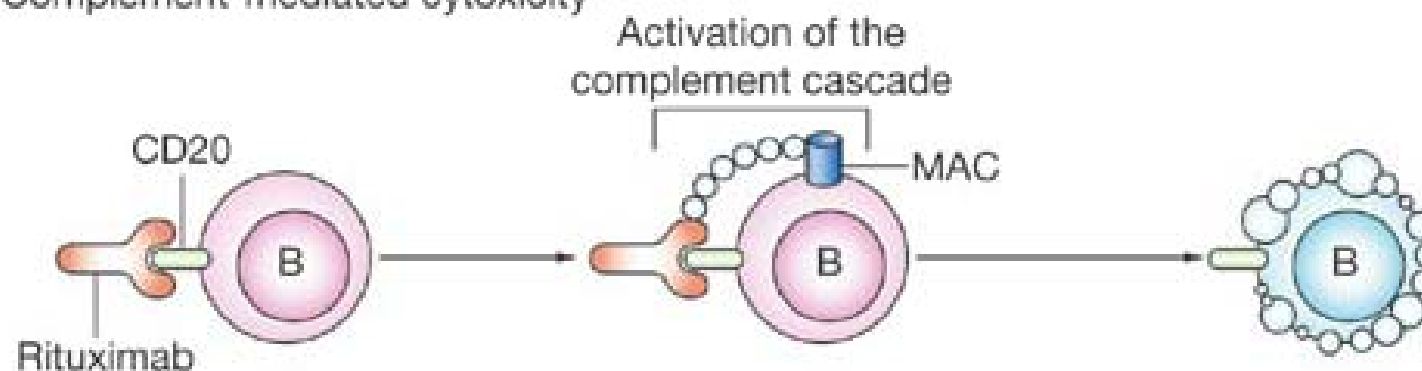
Expression du CD20

Le lymphocyte B

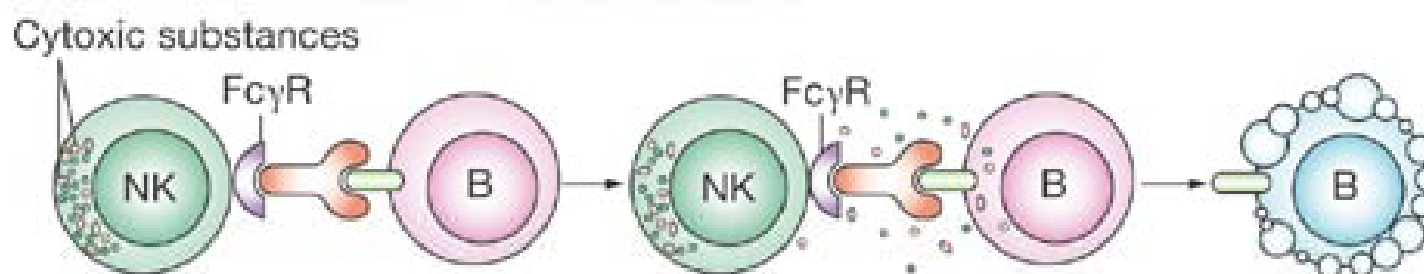


Mécanismes d'action du RTX

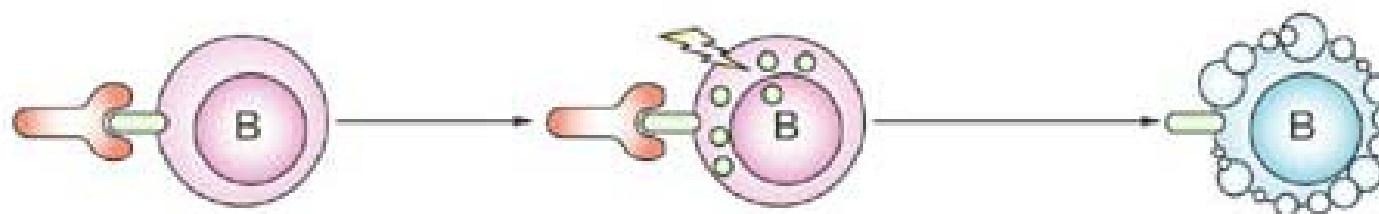
A Complement-mediated cytotoxicity



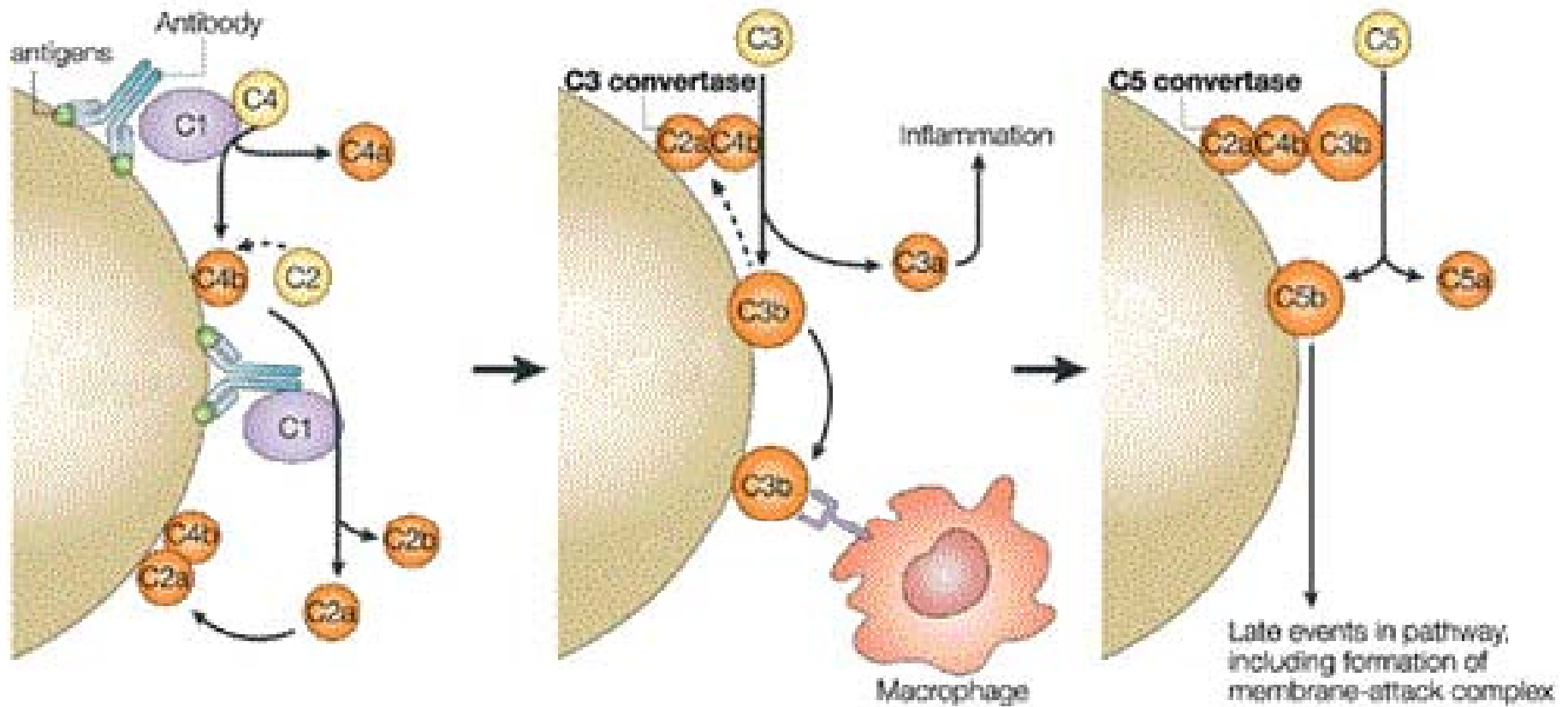
B Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity



C Activation of caspases and apoptosis

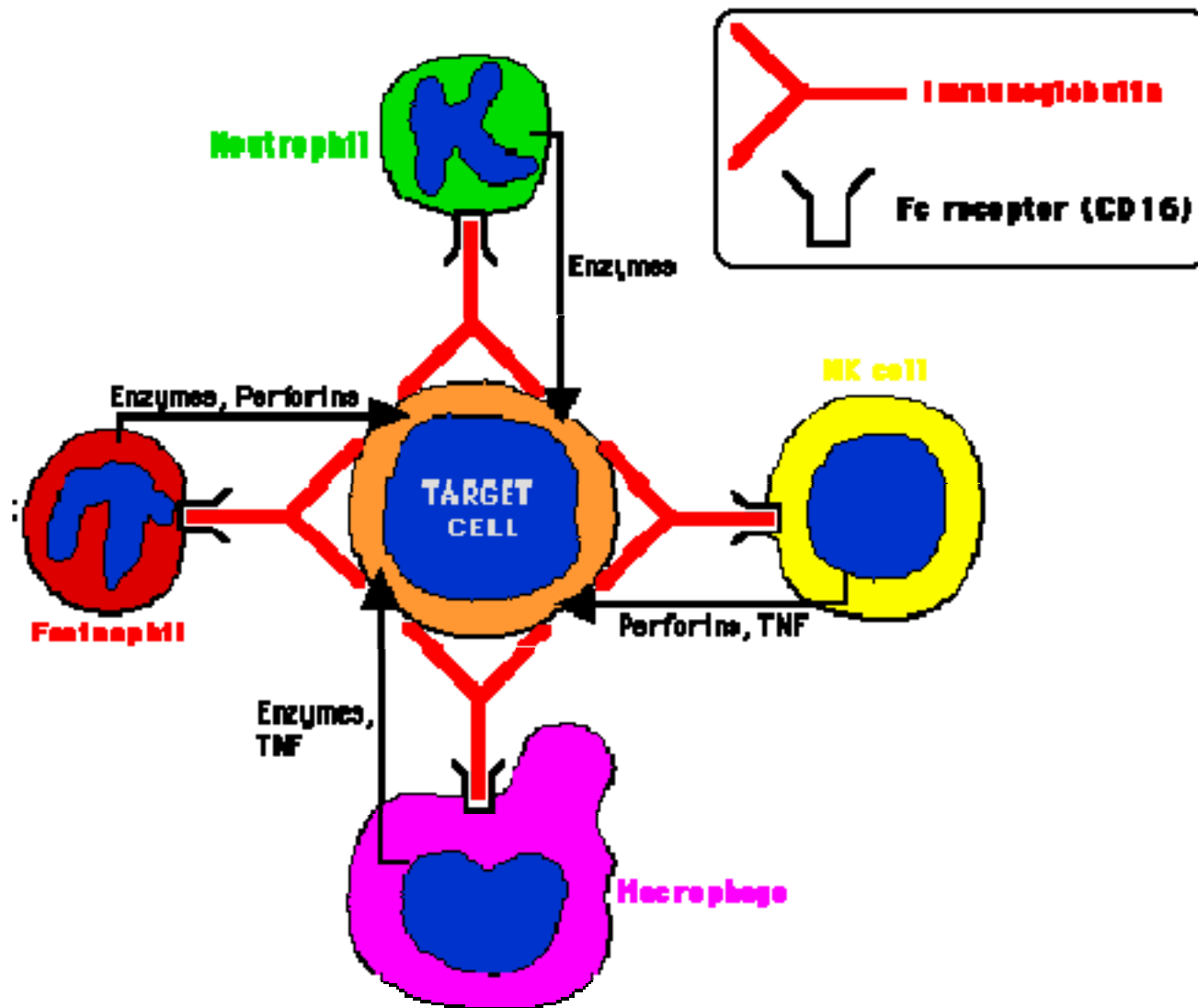


Mécanismes d'action du RTX



Activation de la voie classique du complément

Mécanismes d'action du RTX



ADCC - Antibody dependant cell cytotoxicity

Mécanismes d'action du RTX

ADCC - Antibody dependant cell cytotoxicity

Polymorphisme du FcγRIIIa et sensibilité au RTX:

Le dimorphisme (phénylalanine (F) ou valine (V) en position 158) modifie l'affinité du FcγRIIIa aux IgG1

=>FcγRIIIa de faible affinité (V), nécessite un taux sérique de RTX 10 fois sup pour obtenir la même déplétion lymphocytaire B / l'allèle de haute affinité (F).

ANOLIK JH et al, Arthritis Rheum, 2003

Caucasiens 14% val/val; 46% Val/Phe, 39% Phe/Phe

CARTRON G et al, Blood, 2002

Mécanismes d'action du RTX

Arrêt du cycle cellulaire et apoptose des cellules B

La fixation RTX sur CD20 induit une aggrégation homotypique=> relocalisation CD20 dans les RAFT=>phosphorylationdes résidus Tyr, Ser et Thr de la portion intracyto=> activation des kinases src (Fyn et Lyn)

=>blocage du cycle cellulaire en phase G0/G1

=> Activation des caspases 9 et 3 et induction d'apoptose

RILEY JK et al, Semin Oncol, 2000

Mécanismes d'action du RTX

Arrêt du cycle cellulaire et apoptose des cellules B

L'efficacité de l'induction d'apoptose RTX-dépendante est influencée par le microenvironnement cellulaire:

- expression de facteurs de survie

- dynamique circulatoire

- ...

GONQ Q et al, JI, 2005

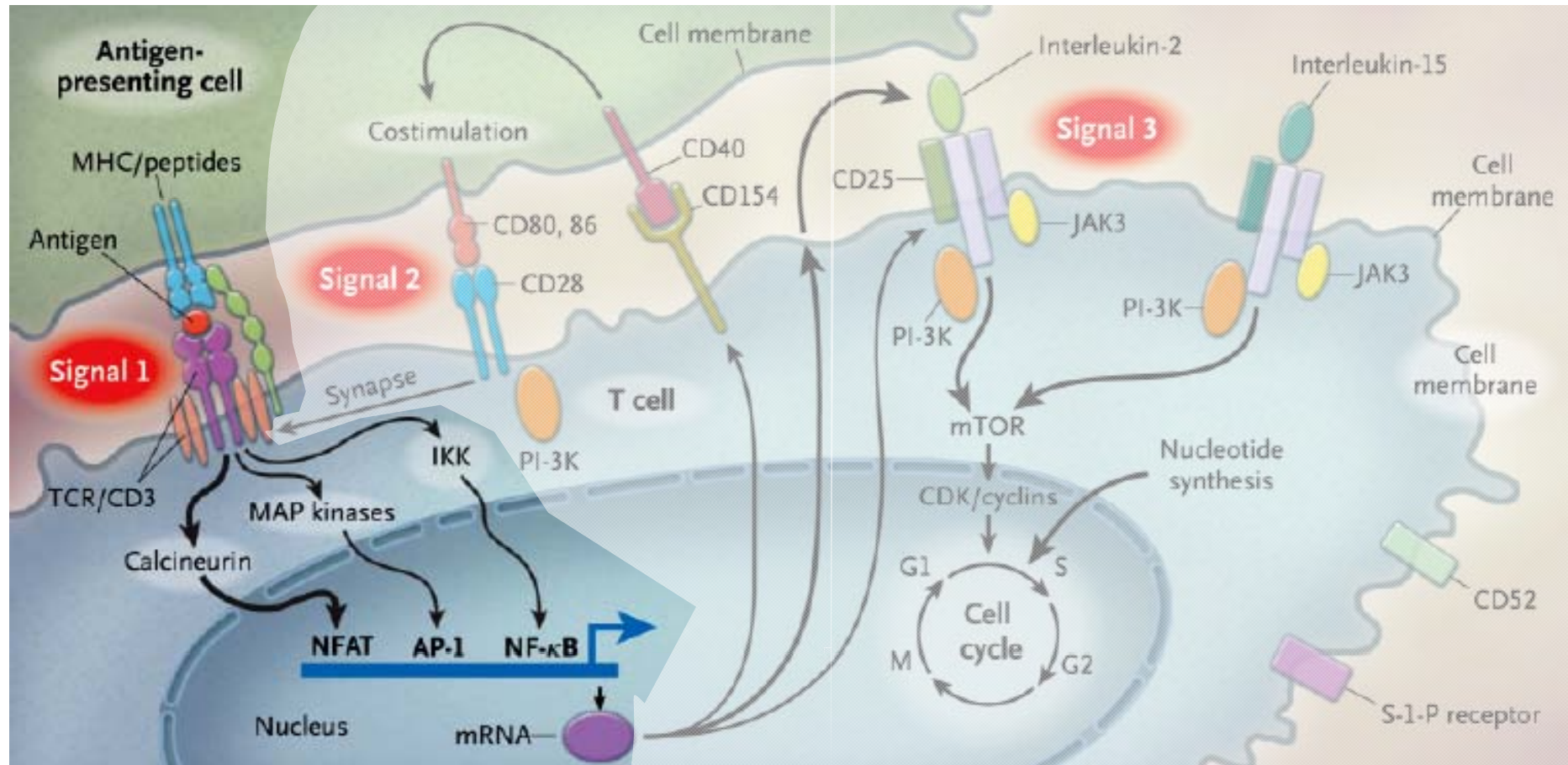
Indications du RTX en transplantation

- 1) Lymphomes post-transplantation
- 2) Désensibilisation des receveur en pré-greffe
- 3) Rejets humoraux

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs de l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

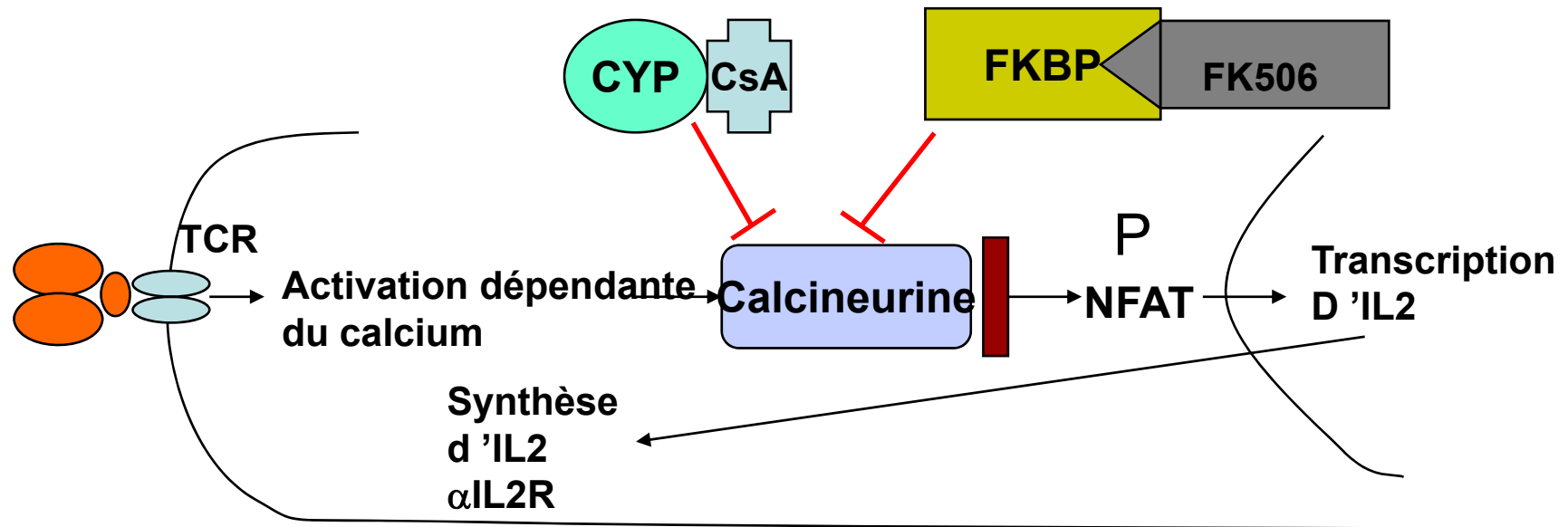
Activation lymphocytaire T



Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs de l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Mécanismes d'action des CNI



CNI: effets secondaires

- **Néphrotoxicité:**
 - Aigue et fonctionnelle, réversible
 - Chronique, fibrose et atteinte artériolaire, non réversible
- **Neurologiques:**
 - Tremblements, convulsions, encéphalopathies
- **Vasculaires:**
 - Microangiopathie thrombotique
 - HTA
- **Métaboliques:**
 - hyperlipidémie,
 - diabète (tacrolimus)
- Hyperplasie gingivale (ciclosporine)
- Hypertrichose (ciclosporine)
- Alopécie (tacrolimus)
- Ostéodystrophie osseuse
- Toxicité hépatique

CNI: indications

- Clef de voûte des traitements d'entretien +++
- Introduction retardée pour réduire le risque de RRF
- Dvp de stratégies d'épargne/arrêt des CNI pour:
 - de prolonger la demi-vie des greffons
(++ greffons marginaux)
 - réduire les EI notamment cardio-vasculaire

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs de l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

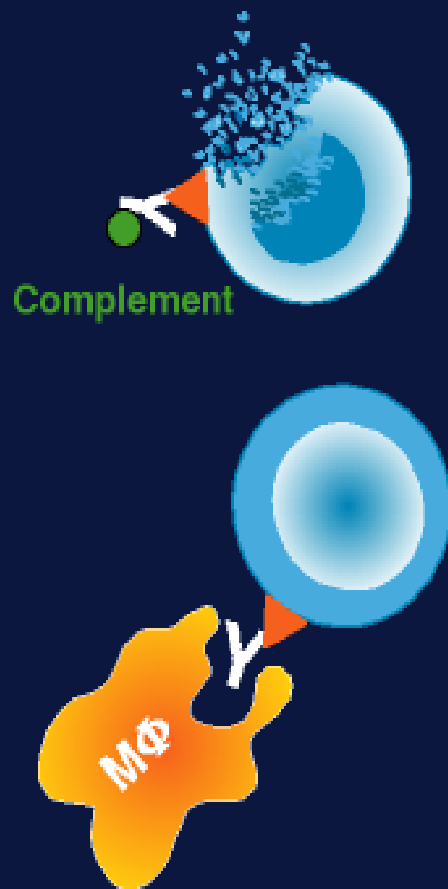
AEB071

OKT3

- Anticorps monoclonal de souris dirigé contre la chaîne CD3 ϵ du complexe CD3 du récepteur T
- C'est le premier anticorps monoclonal utilisé en clinique humaine

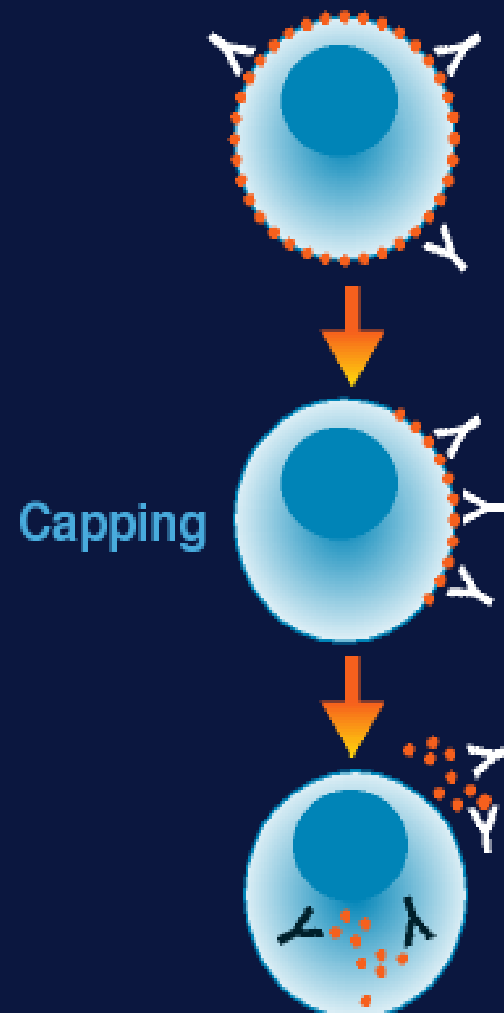
MODE OF ACTION OF ANTI-T CELL MoAb

Cell depletion



20%

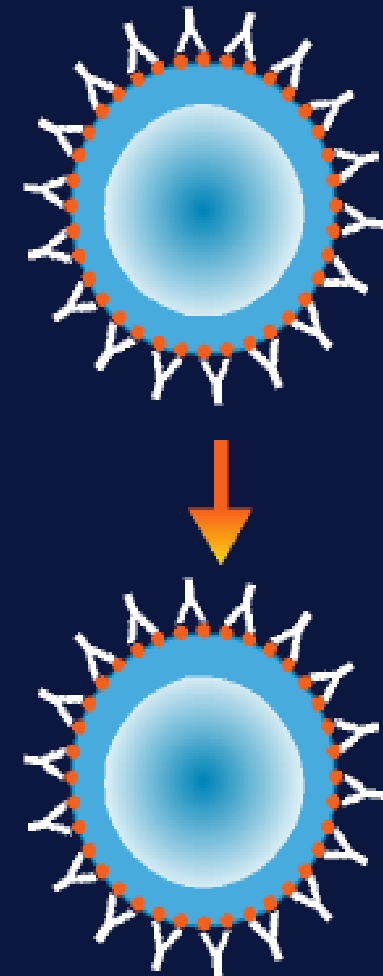
Antigenic modulation



Capping

80%

Cell coating



OKT3: effets secondaires

- Les deux premières injections d'OKT3 entraînent une sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires
- ⇒ Ces cytokines induisent un **syndrome de première dose** :
fièvre, diarrhée, frissons, myalgies, arthralgies, dyspnée, vomissements, céphalées
- Sa nature **xénogénique** est responsable d'une immunisation qui le rend inefficace après 2 à 3 semaines, et empêche toute utilisation ultérieure

Antibodies to Human CD3

	Proliferation	Cytok prod
Murine antibodies		
OKT3 (mlgG2a)	+++	+++
OKT3D (mlgG2b)	++	++
OKT3E (mlgG2b)	-	-
T3.A (mlgA)	-	-
BC3 (mlgG2b)	+/-	+/-
YTH12 (rlgG2b)	+++	+++
Humanized antibodies		
cOKT3	+++	+++
γ OKT3	+++	+++
Ala-Ala OKT3 (γ 1OKT3 variant)	-	-
YTH 12.5	+++	+++
Aglycosyl YTH 12.5 (IgG1)	-	-

Anticorps anti-CD3 non mitogéniques

Très prometteurs car

- Très bonne tolérance
- Efficacité en autoimmunité diabète I
(Stimulation des cellules T régulatrices !)

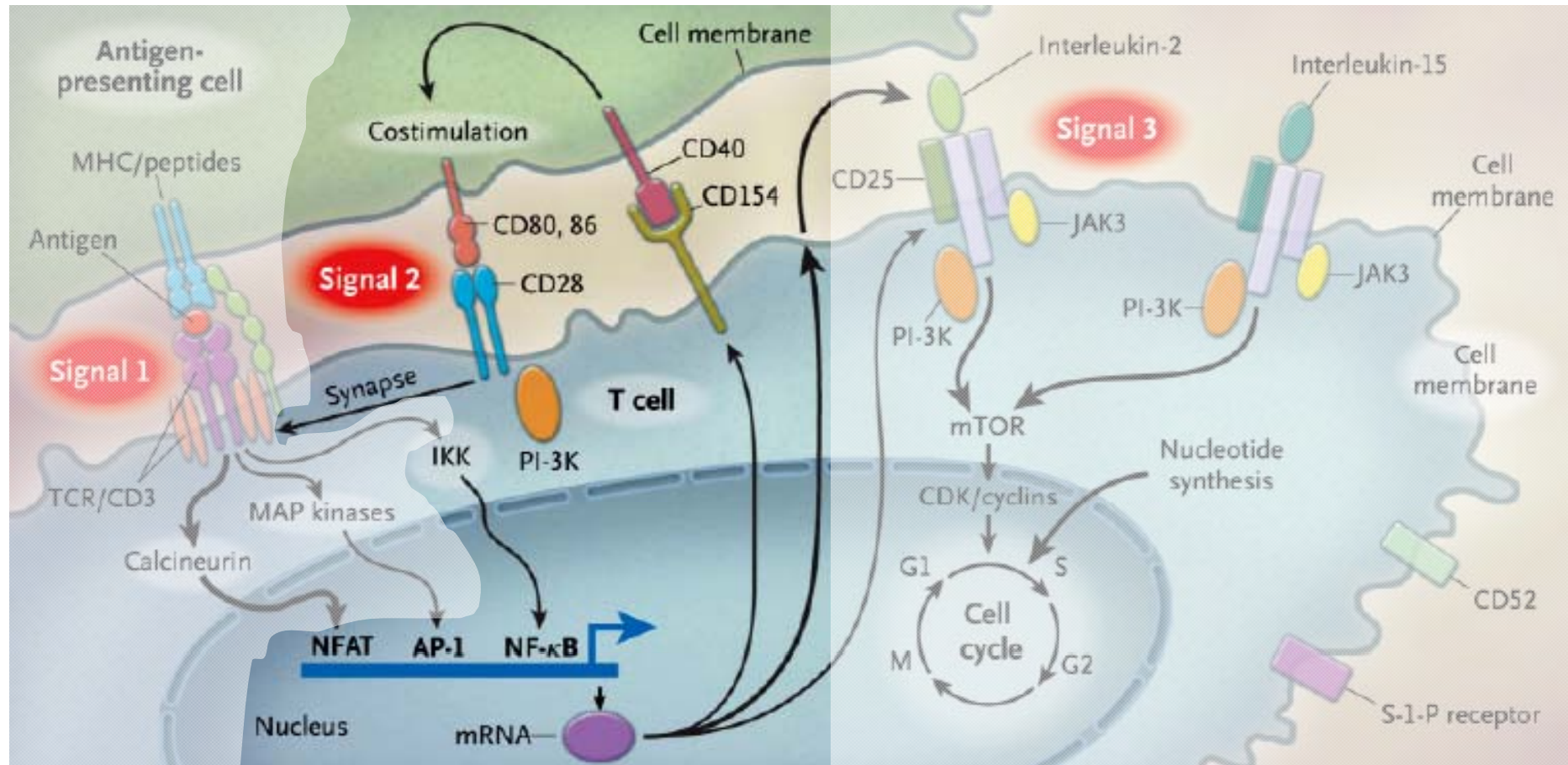
En cours d'évaluation dans le traitement du rejet aigu

Induction?

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs de l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

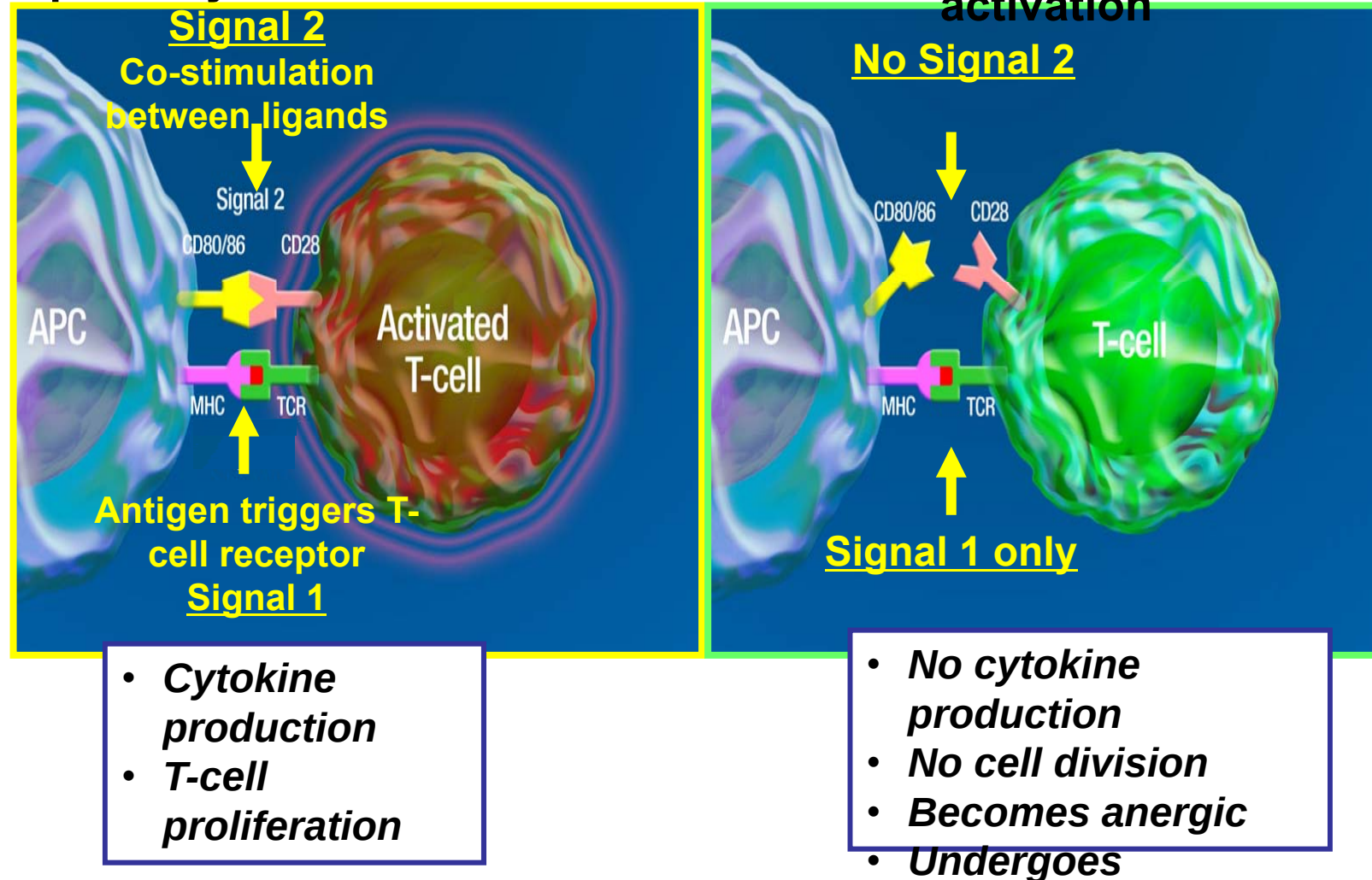
AEB071

Activation lymphocytaire T

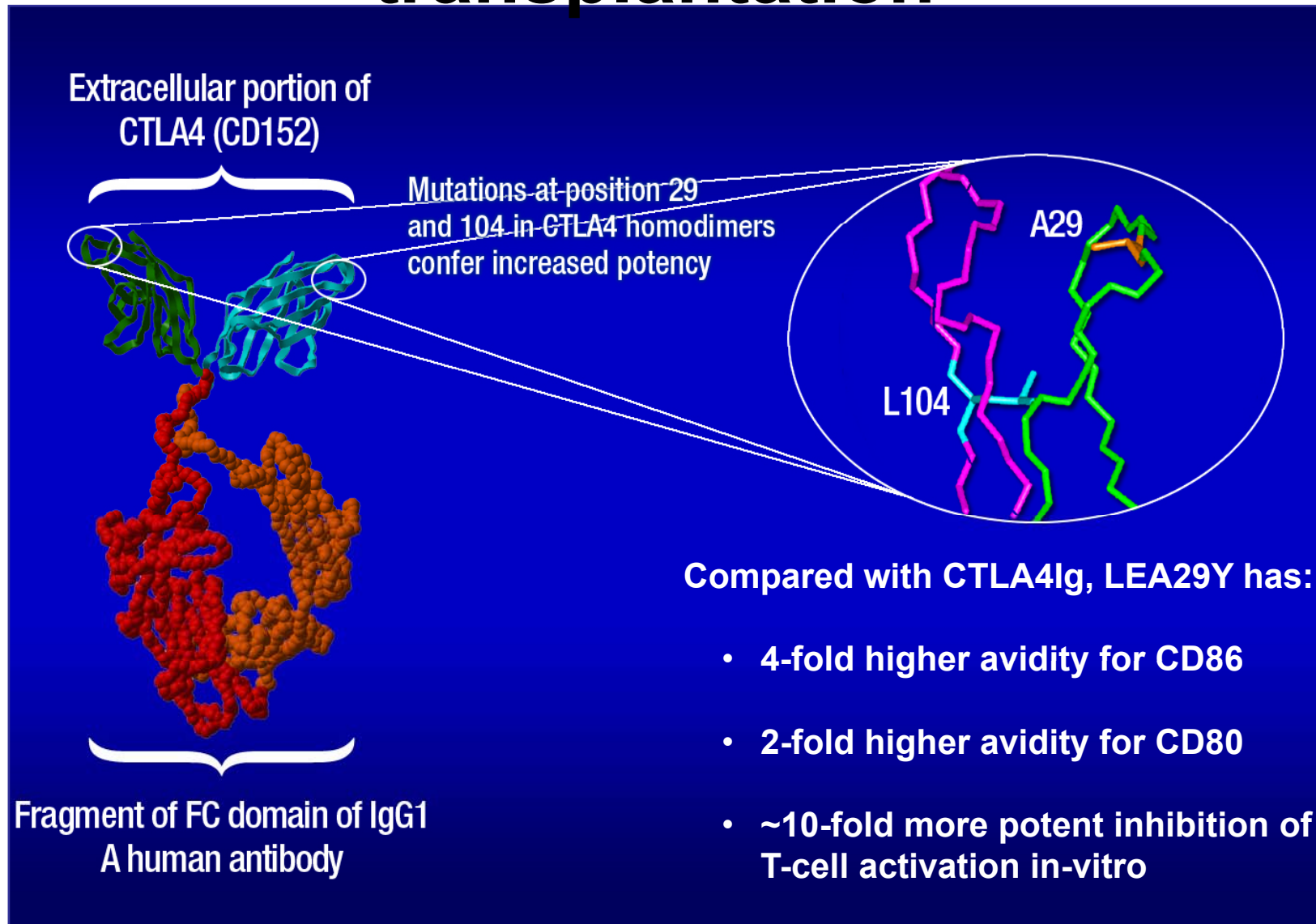


T-cells require 2d signal for full activation

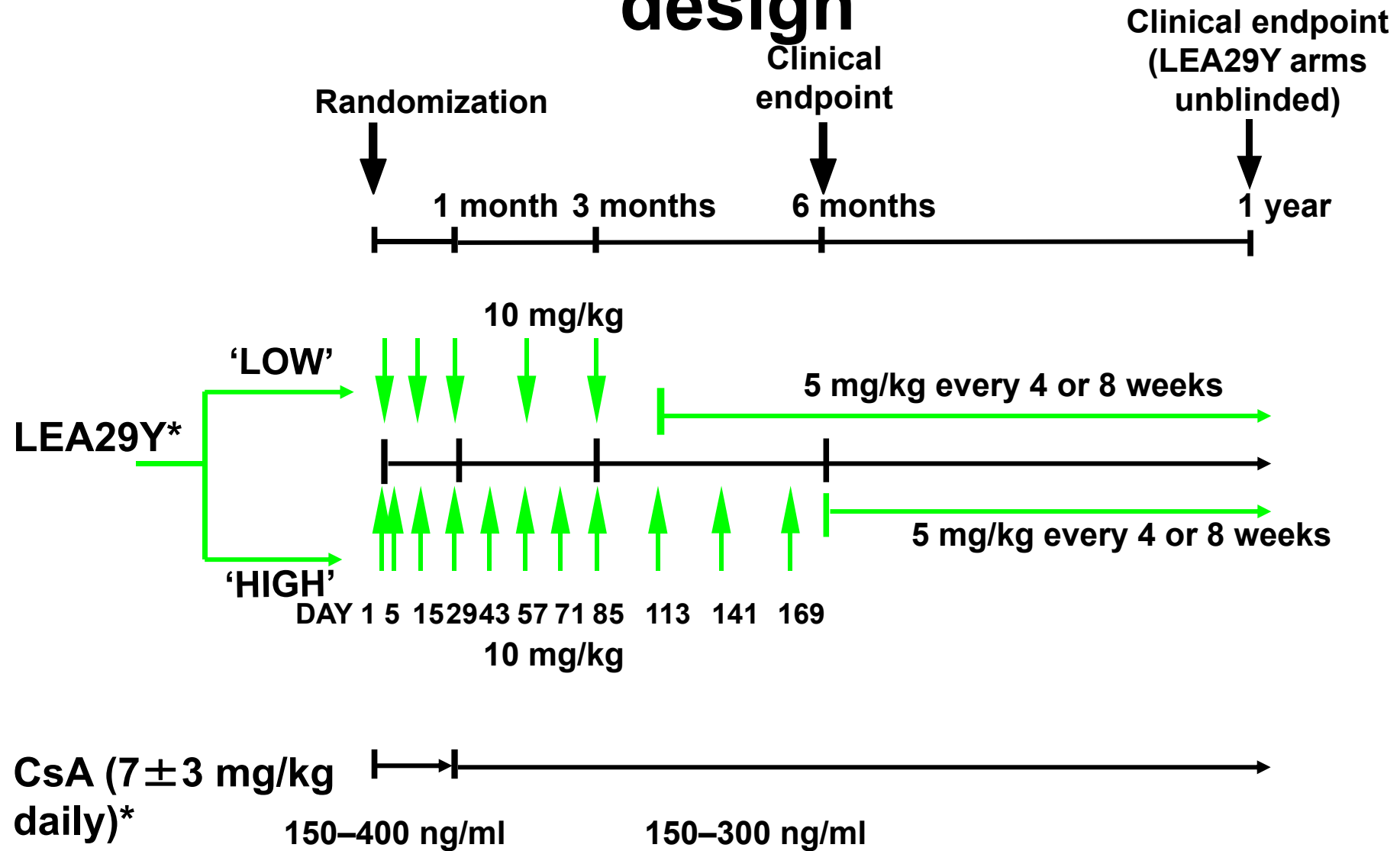
CD80 / 86 - CD28 is the most important co-stimulatory pathway



LEA29Y (DNIS-224010) CTLA4Ig re-engineered for transplantation



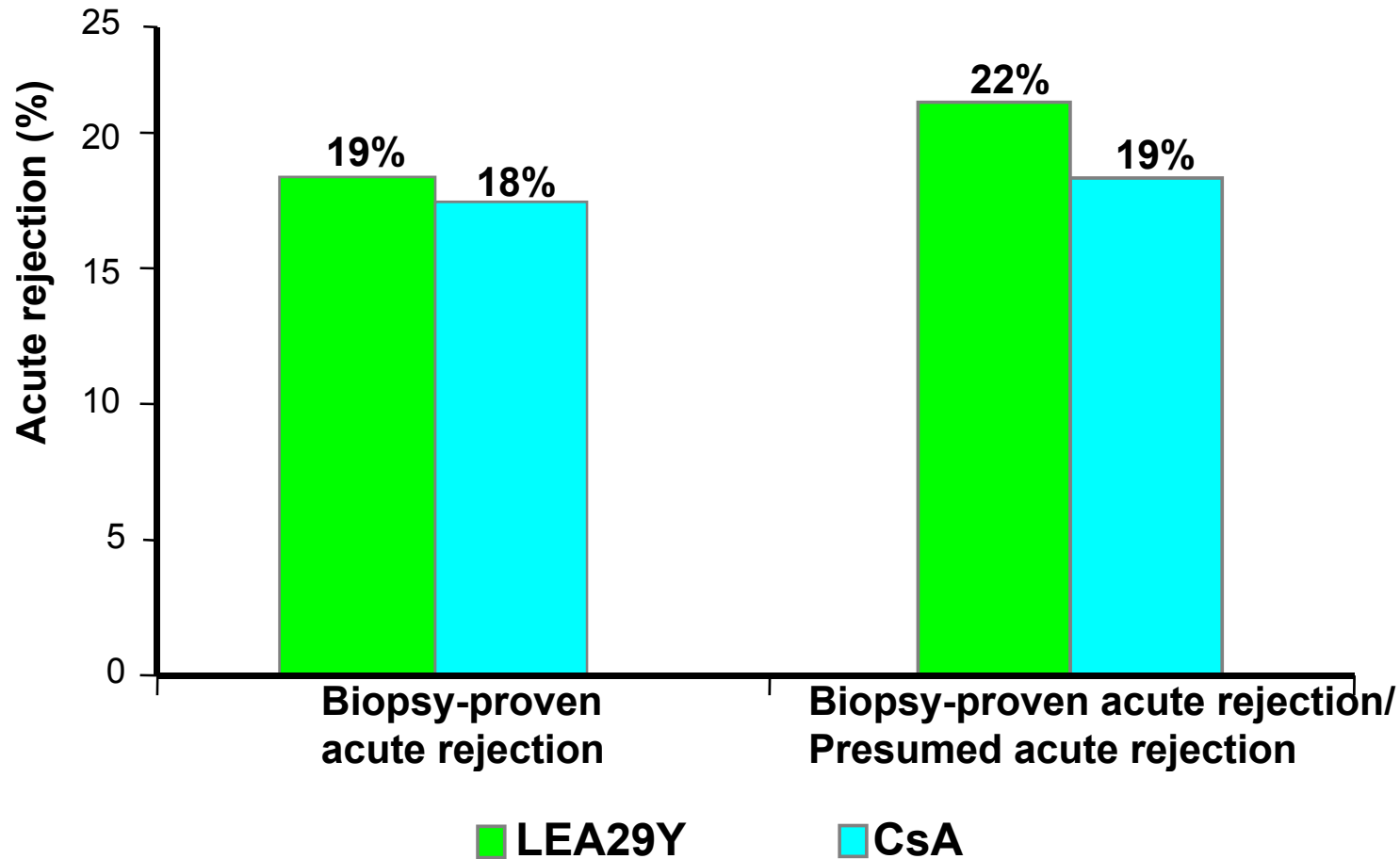
LEA29Y Phase II dose-finding study design



*All patients received MMF, basiliximab, and corticosteroid-tapering regimen

Charpentier NEJM 2005

Acute Rejection Rates*

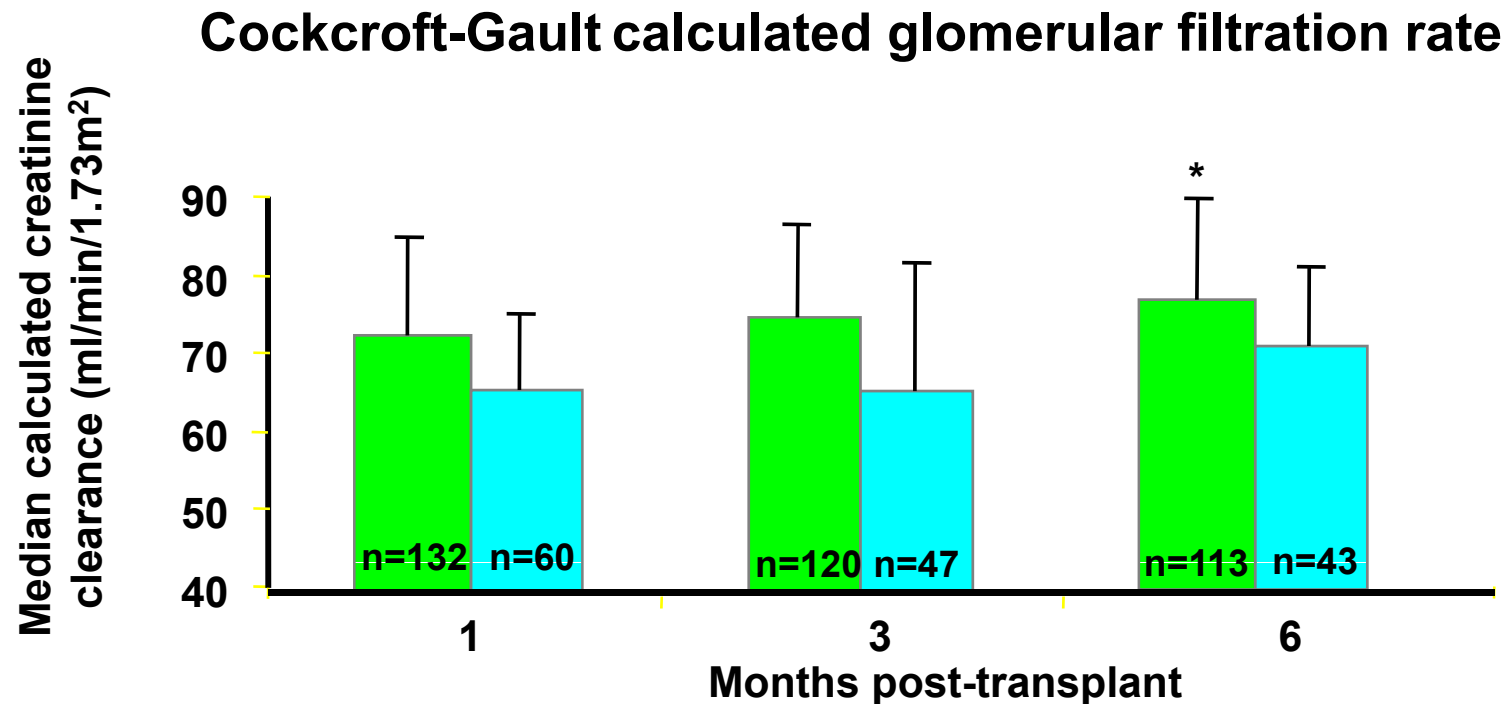


Mean time to first rejection: LEA29Y (53 days); CsA (52 days)

*Intent-to-treat population

Charpentier NEJM 2005

Post-transplant Renal Function



LEA29Y

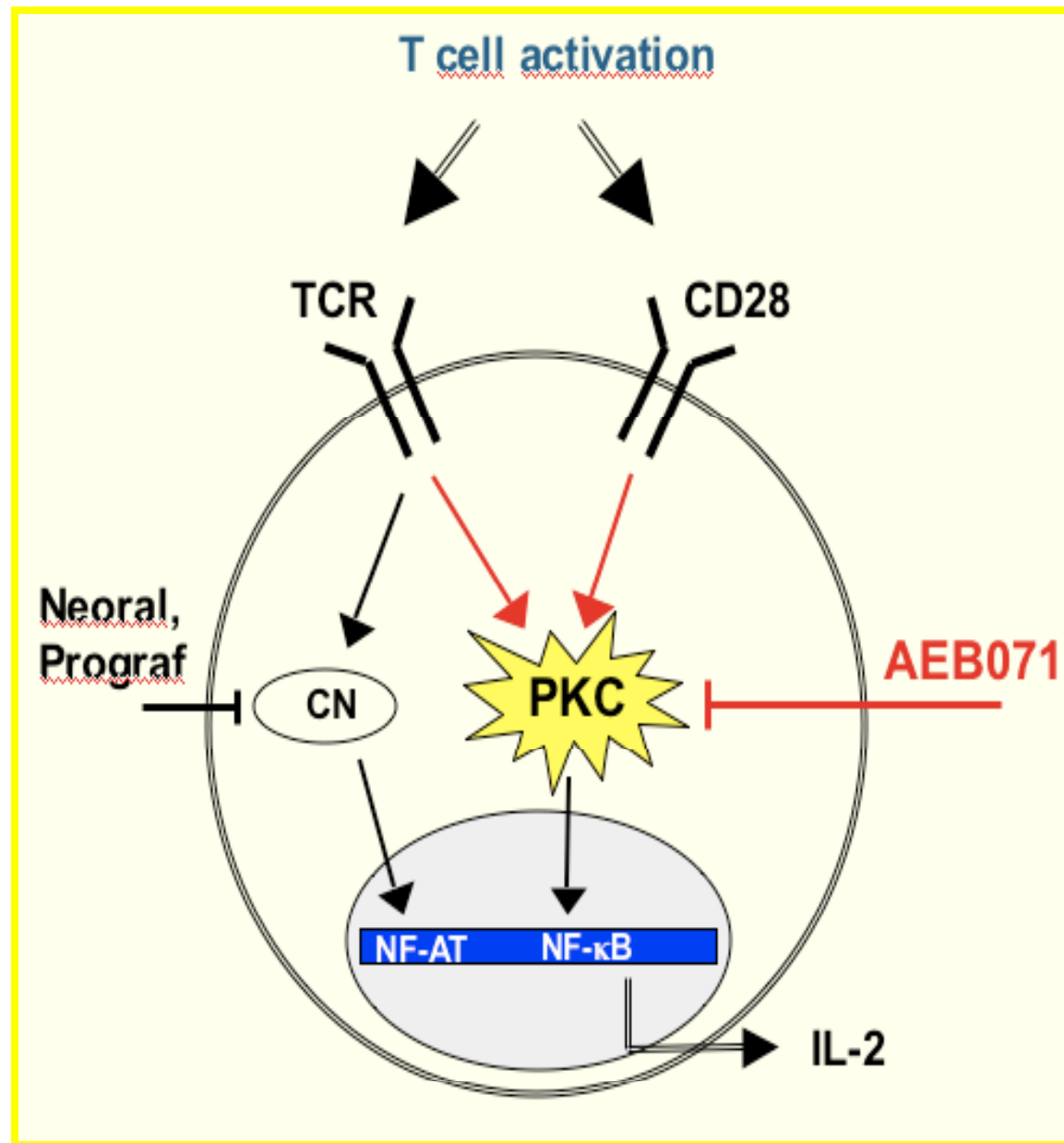
CsA

Autres inhibiteurs du 2ème signal

- **Anti-CD28**:développé par l'équipe de Nantes
 - Blocage du signal médié par CD28/B7, maintien du signal inhibiteur CTLA4/B7. En phase préclinique
- **Anti-CD40L** (anti-CD154): arrêt du développement en raison de thrombose artérielle
- **Fully human Anti-CD40** (4D11): en phase préclinique chez le primate en greffe de rein. Prolonge la survie du greffon, inhibe la synthèse des alloanticorps
- **Transfert de gènes codant pour CD40lg ou CTLA4lg** par adenovirus, au niveau de l'organe transplanté pendant la période d'ischémie froide, réduit l'incidence de rejet aigu et chronique et induit l'apparition de cellules régulatrices

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs de l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071



AEB071

- AEB071: potent and selective inhibitor of PKC
- Several isoforms: classical (α, β), novel ($\delta, \epsilon, \theta, \eta$) and atypical.
- Isoforms α, β, θ are playing a major role in T and B cell signaling.
- Safety profile:
 - GI tract,
 - Pulse rate,
 - Liver.

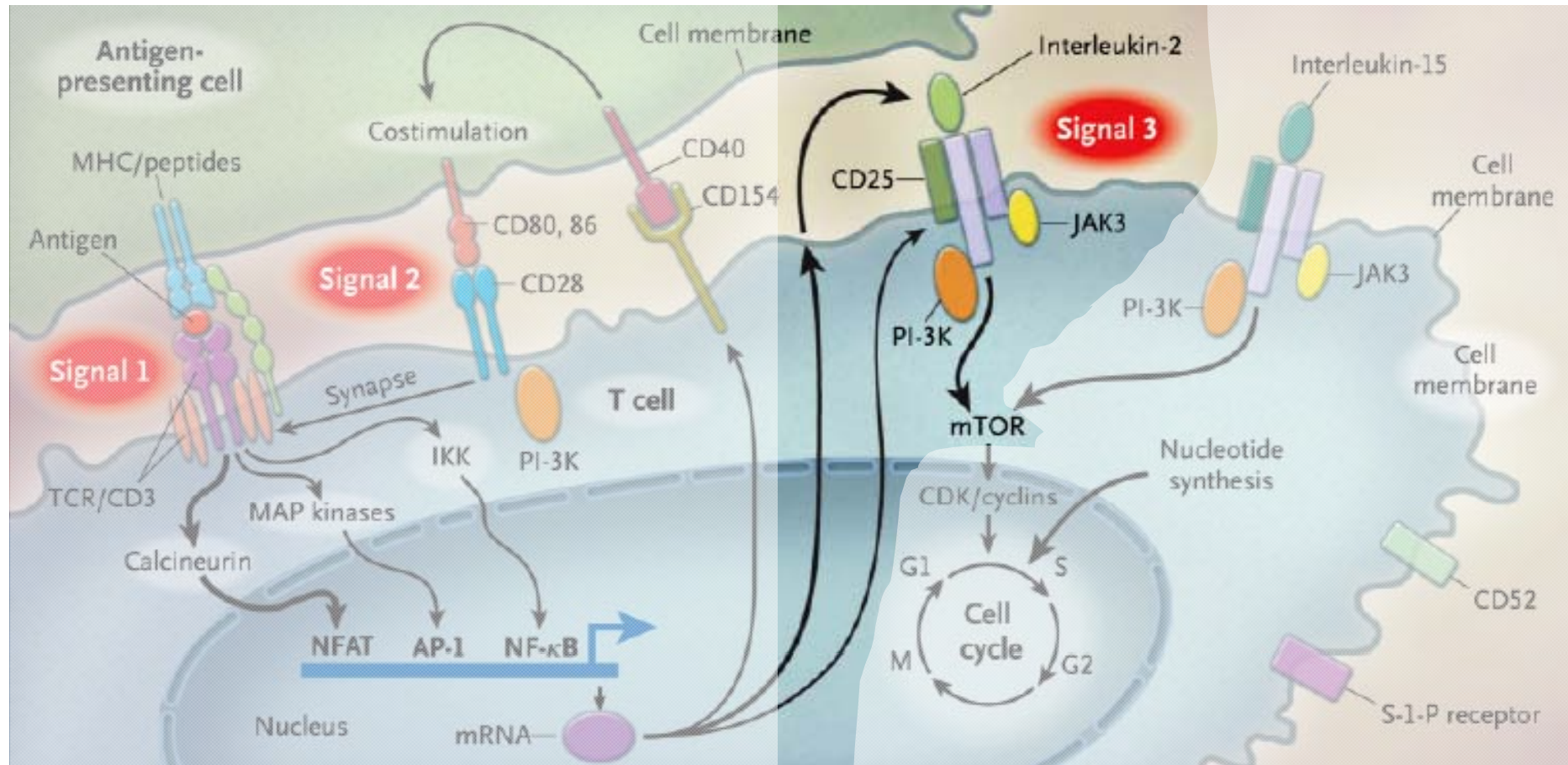
AEB071

- Voie orale. Métabolisé par le cytochrome P450
=>interaction avec les CNI.
- Tolérance clinique: non néphrotoxique,
tolérance hématologique?
- Phase II en cours (positionnement pour
remplacer les CNI)

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

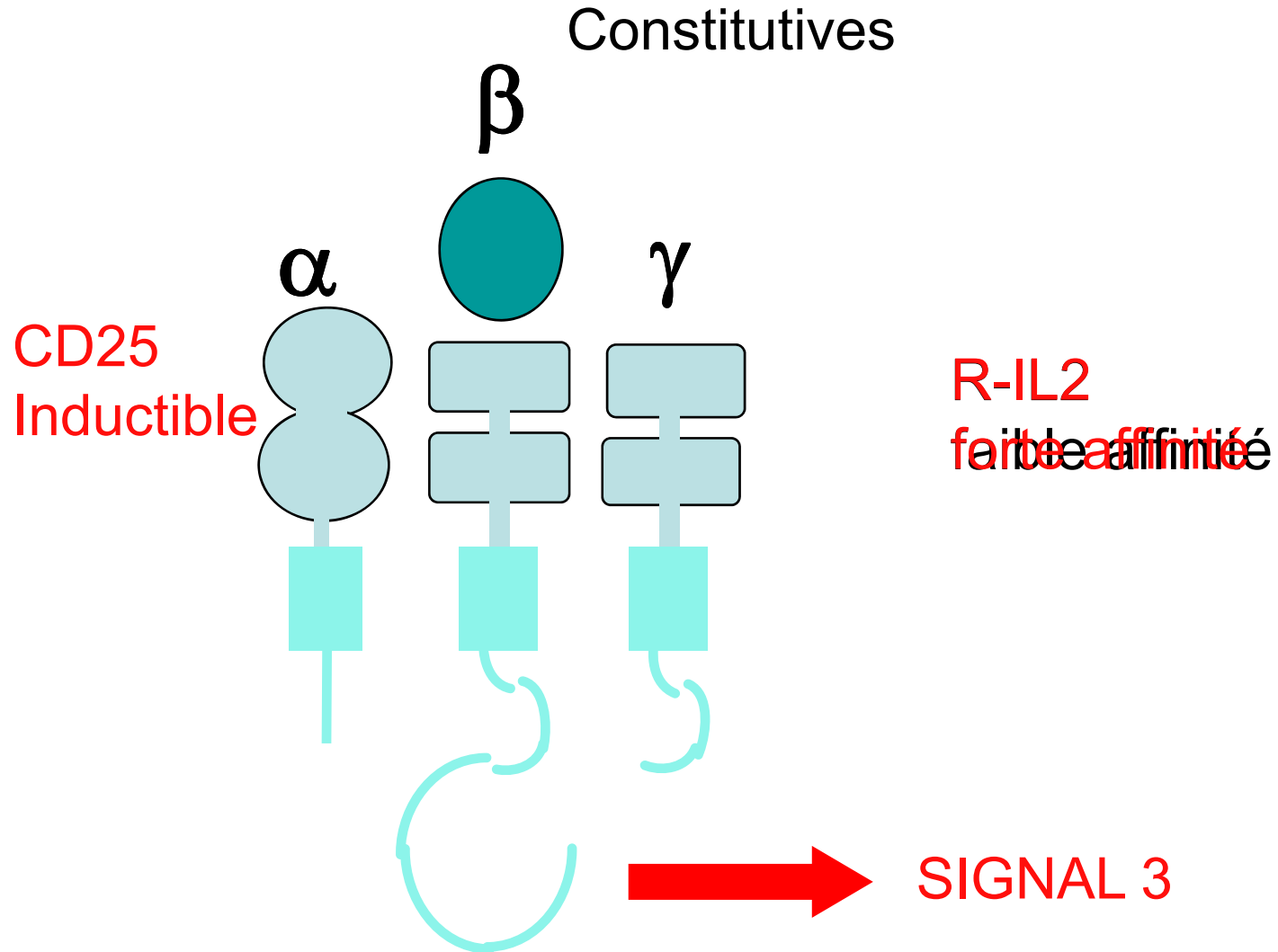
Activation lymphocytaire T



Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Récepteur à l'IL2



Anticorps anti-IL2R

- **Mécanisme d'action :**
 - Fixation à la chaîne α (CD25) du récepteur de l' IL-2 des lymphocytes humains
 - Inhibent la fixation de l' IL-2 à son récepteur de haute affinité
 - Bloque le signal 3
- **Indication:** traitement d'induction

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Inhibiteurs de mTOR

- Rapamycine. Sirolimus. Rapamune^R
- Methyl-rapamycine. Everolimus. Certican^R

1973: Sehgal SN

Isolation d'un macrolide produit
par *Streptomyces hygroscopicus*

1975-1979: développement comme
antifongique

1977 : Effet immunosuppresseur
chez l'animal

1987 : Découverte du FK506

1989 : Analogie de structure entre
rapamycine et FK506

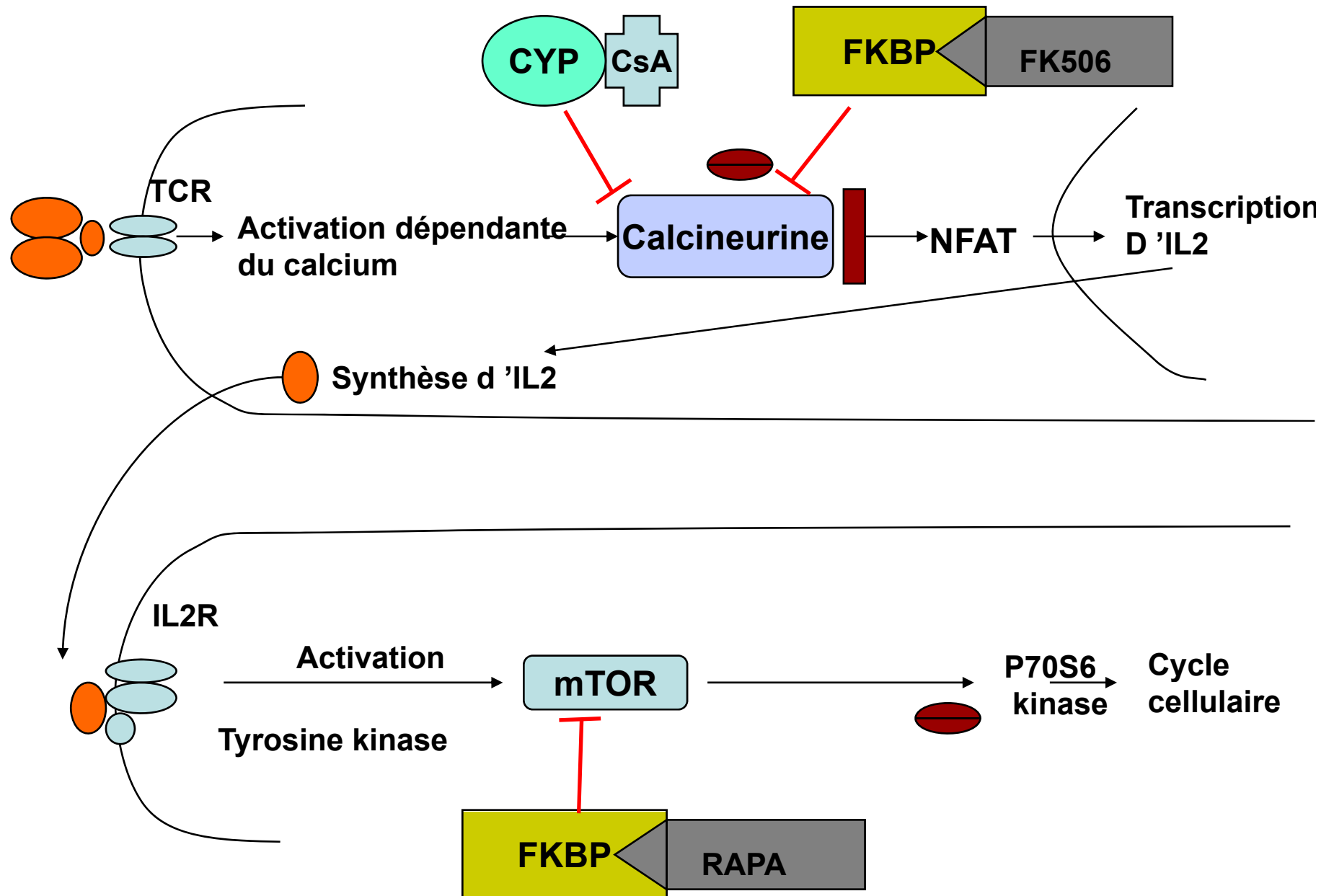
1989-1995 : Etudes précliniques

1996-2000: Etudes de phase I à III



Rapa Nui

Mécanismes d'action



IL1, IL2, IL3, IL4,
IL6, IL7, IL12, IL15

FGF β , IGF1, PDGF, TGF β

Cytokine
receptor

Growth factor
receptor

mTOR

FKBP

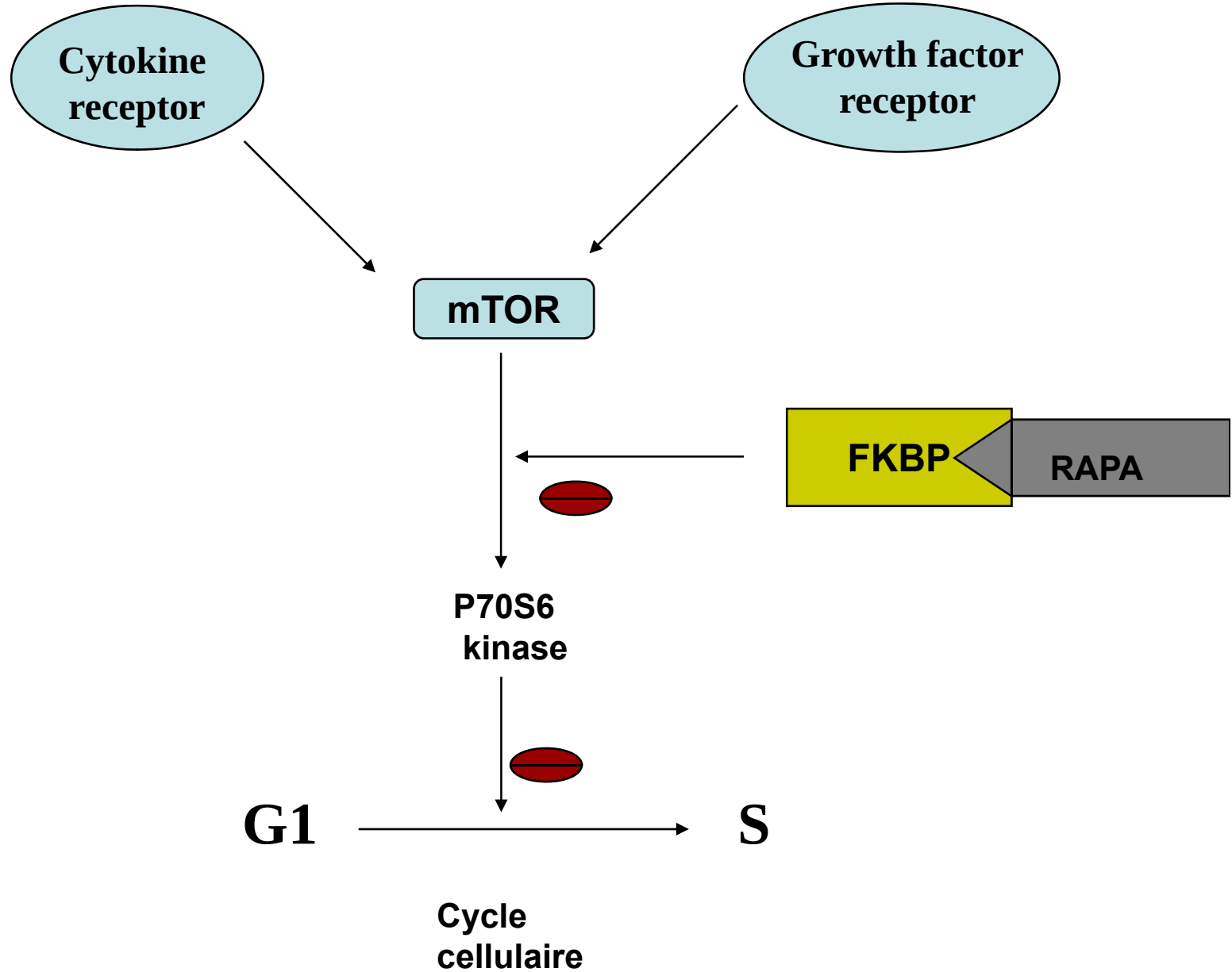
RAPA

P70S6
kinase

G1

S

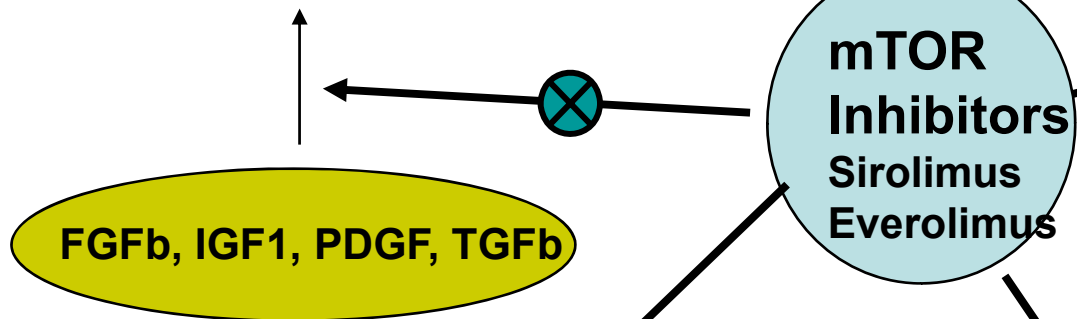
Cycle
cellulaire



Inhibition of chronic rejection

In vivo and in vitro
Human and animal studies

VSMC proliferation
Endothelial cell proliferation
Fibroblast proliferation



No nephrotoxicity?

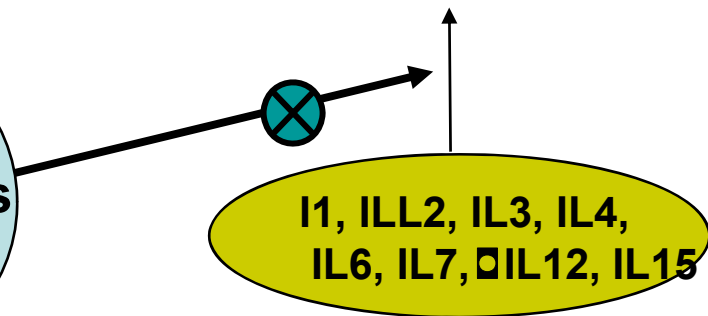
Immunomodulation

Do not inhibit signal 1
=>Tolerance induction?

Immunosuppression

In vivo and in vitro
Human and animal studies

T lymphocyte proliferation
B lymphocyte proliferation



Anti-tumor properties

In vivo and in vitro
Animal studies

EBV+B cell proliferation
Metastatic tumor growth(VEGF
Tumor cell proliferation

Sirolimus : profil de tolérance !!!

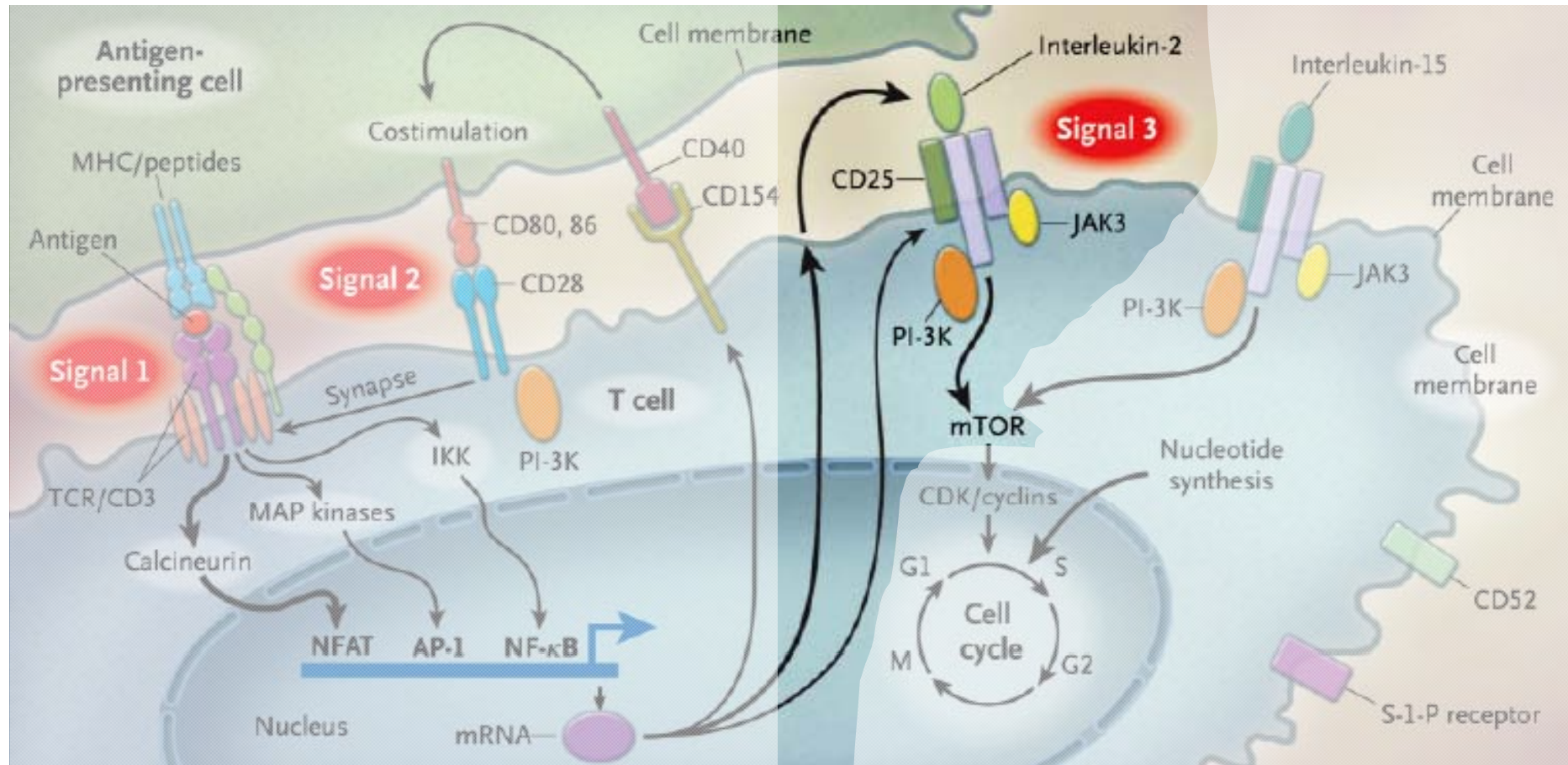
30% de “sortie d’étude”

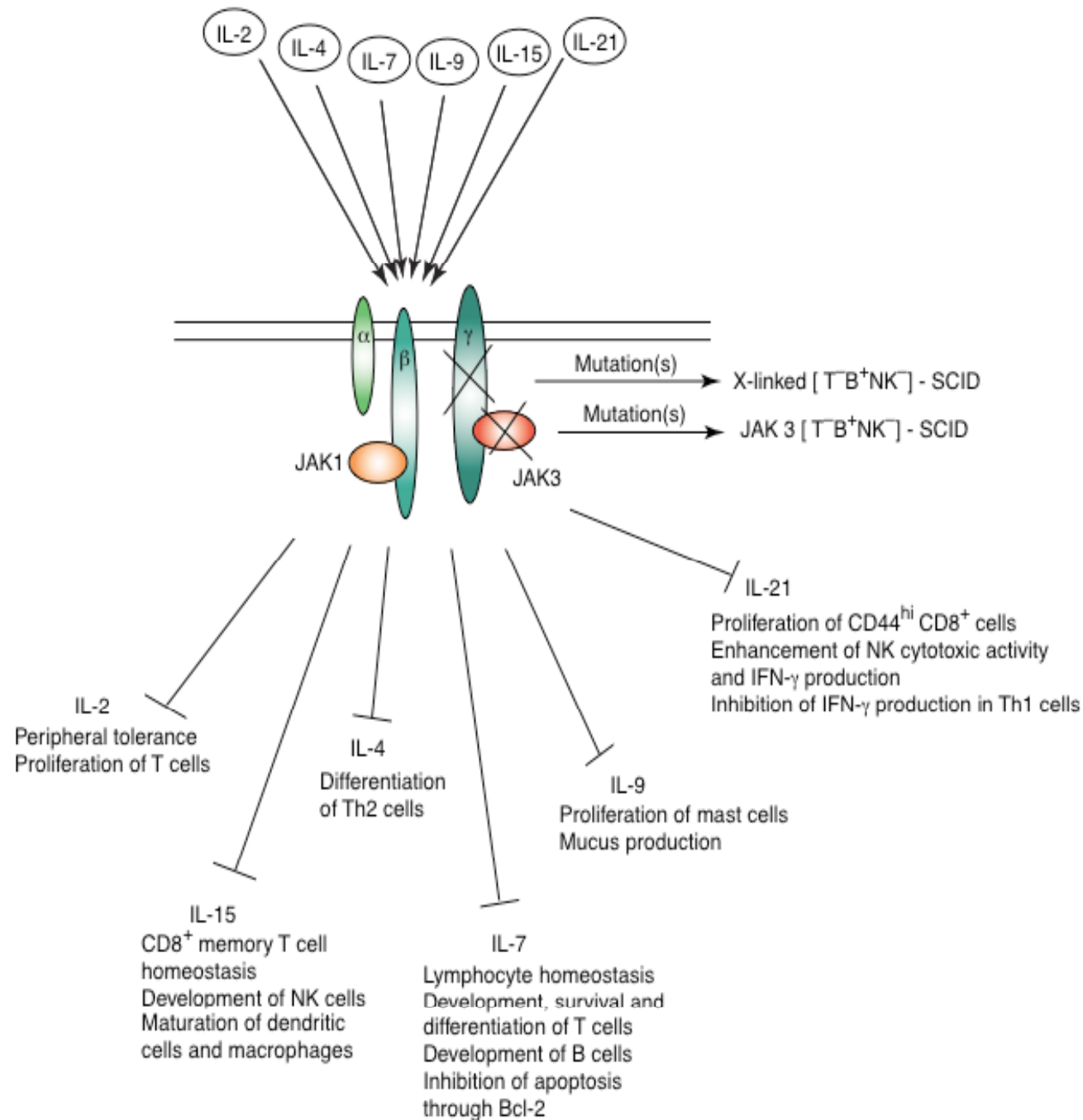
- Hypertriglycémie/Hypercholestérolémie
- Thrombopénie, leucopénie, anémie
- Arthralgies
- Pneumopathies interstitielles
- Céphalées
- Diarrhées
- Epistaxis
- Augmentation de la fréquence des aphtes
- Pas de néphrotoxicité ??=> protéinurie

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

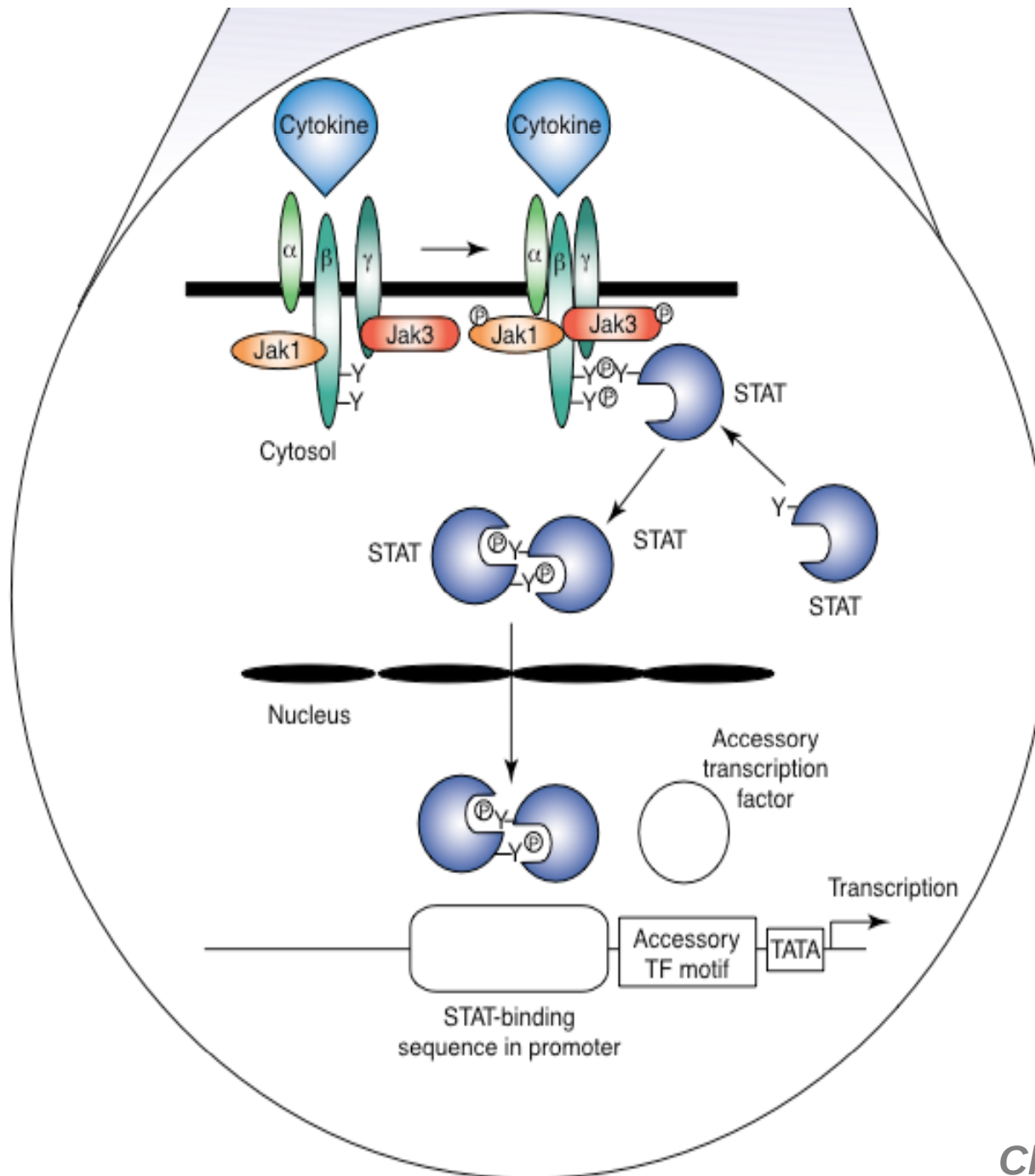
AEB071

Activation lymphocytaire T





***CP 690 550 =
JAK3 inhibitor***



JAK 3 inhibitor CP 690 550

- **Forme orale**
- **Prolonge la survie du greffon**
 - même efficacité que la ciclo dans la greffe de cœur chez le rongeur
 - greffes de reins chez le primate
- **Anémie à fortes doses chez le primate !!**

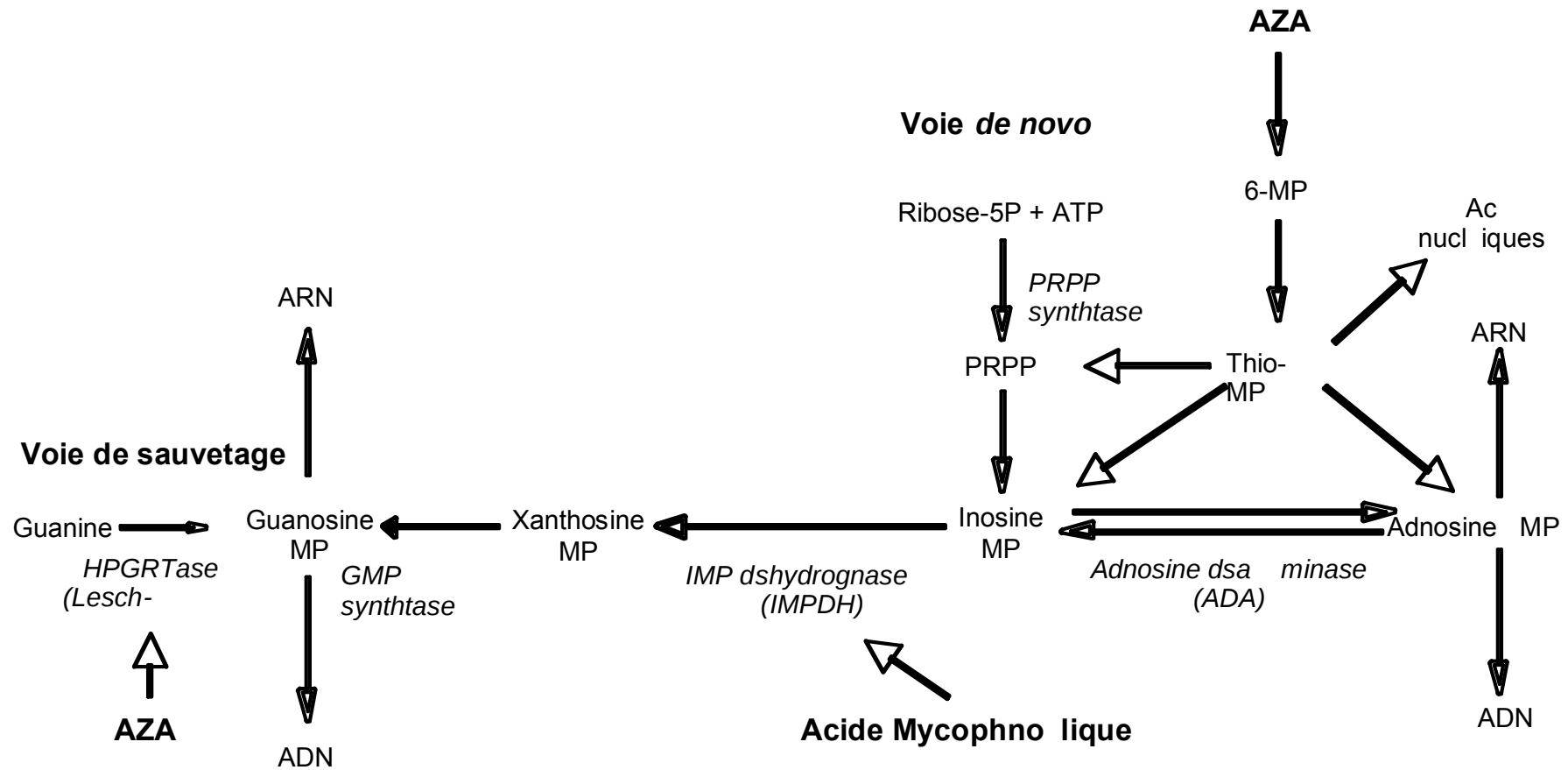
JAK 3 inhibitors CP 690 550

- *Phase II trial comparing Tac versus CP (2 doses) with anti-CD25, MMF and st (preliminary results on 60pts).*
- *Efficacy:*
 - *Acute rejection: 1 vs 1 vs 4,*
 - *eGFR: 77.4 vs 76.9 vs 72.8,*
- *Safety:*
 - *More infections (CMV and BK).*

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

Mécanismes d'action



Azathioprine et Mycophénolate Mofetil

- Azathioprine : Imurel. Mycophénolate mofétil : Cellcept
- Bloquent la synthèse de l'ADN en bloquant la synthèse des bases puriques
- Ne sont pas considérés comme des immunosuppresseurs majeurs car ne peuvent être utilisés en monothérapie
- Bonne tolérance globale et absence de néphrotoxicité en font des immunosuppresseurs de choix pour les associer avec les autres immunosuppresseurs
- Le mycophenolate mofetil tend à remplacer l'azathioprine en raison de sa plus grande efficacité. Son coût est bien supérieur

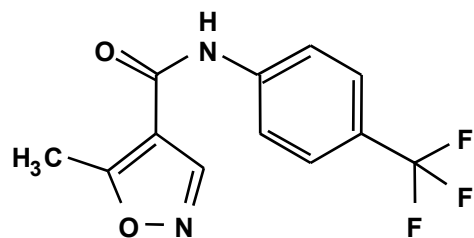
Azathioprine/MMF: effets secondaires

- **Hématologiques+++**
 - ces effets dépendent de la dose
 - réversibles après l'arrêt du traitement, même après trente ans de traitement
- **Diarrhées, vomissements (MMF+++)**
- **Hépatotoxicité: hépatite cholestatique**
- **Pancréatites aiguës**
- **Alopécie**

Mécanisme d'action			Molécule
Déplétants	Pan-déplétant		-alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)
	Déplétant B		-rituximab
Inhibiteurs l'activation	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calci neurine	-ciclosporine A -tacrolimus
		Autre	-OKT3* et autres antiCD3
	Inhibiteur du signal 2		-belatacept
Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

AEB071

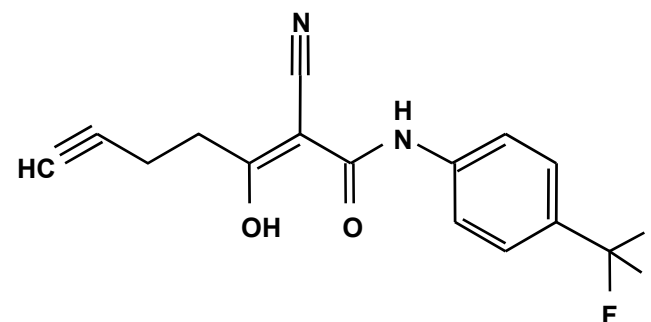
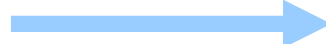
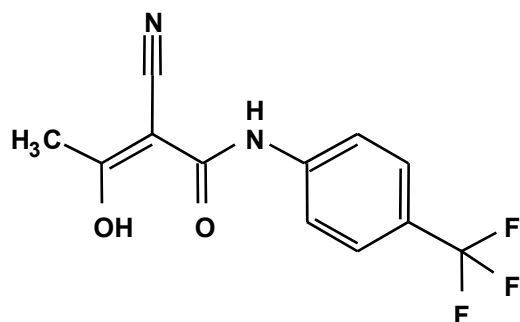
Leflunomide (HWA 486)



MALONONITRILAMIDES

MNA 715 (HMR 1715) FK778

A77 1726



MNA FK778 manitimus

Unique mechanism of action



- Inhibition of de novo pyrimidine synthesis
=> Via dihydroorotate dehydrogenase inhibition
- Lymphocytes are more dependent on pyrimidines than purines
- Moderate anti-viral effect against CMV and Polyoma virus

**THE EFFECT OF FK778 IN
COMBINATION WITH TACROLIMUS AND
STEROIDS:**

**A PHASE II MULTICENTER STUDY IN
RENAL TRANSPLANT PATIENTS**

Vanrenterghem Y, et al. Transplantation 2004; 78:9-14

Randomisation

First dose of Tacrolimus preop.

Renal

Transplantation

**High
FK778**

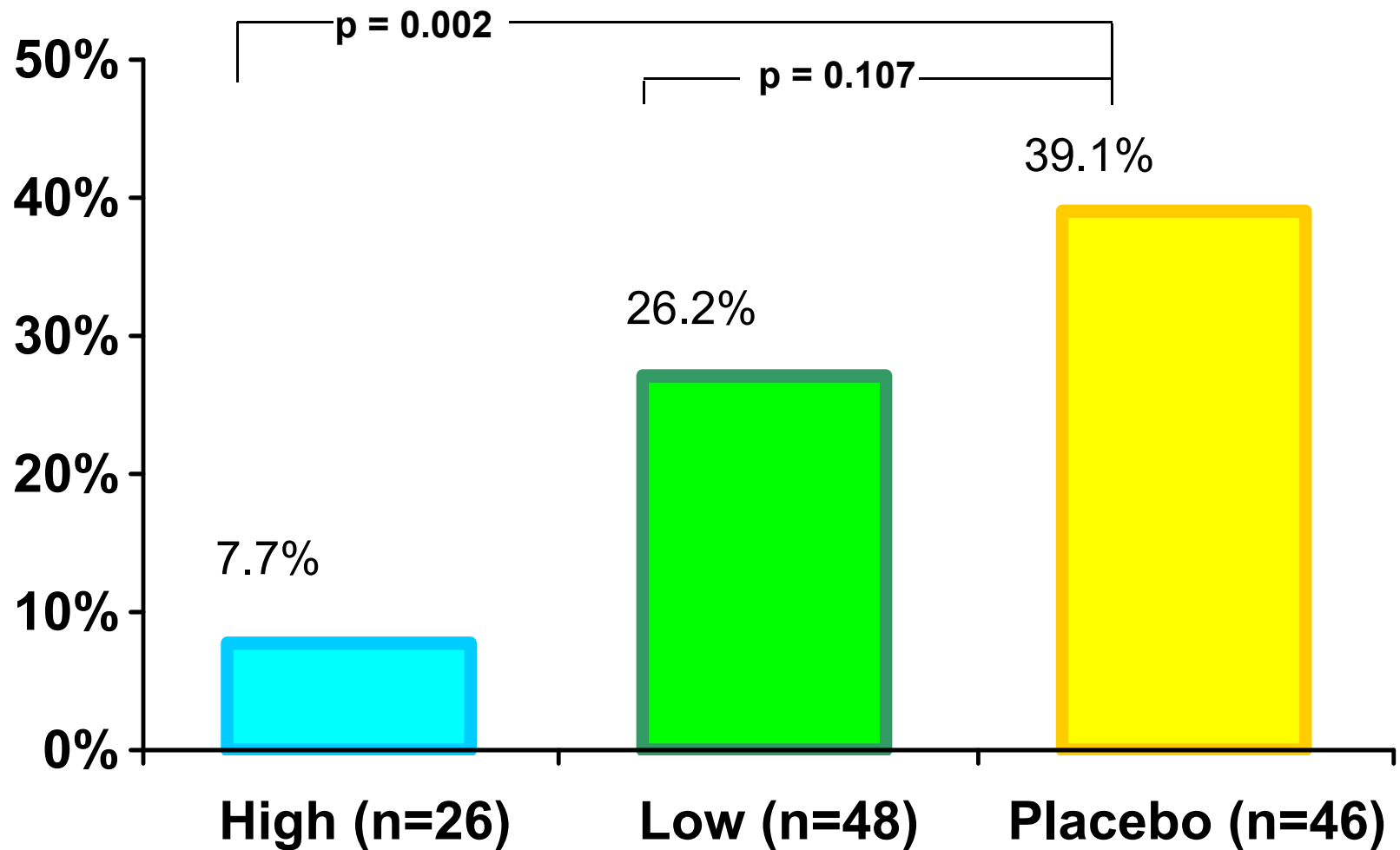
Tacrolimus
Steroids

**Low
FK778**

Tacrolimus
Steroids

Placebo
Tacrolimus
Steroids

Incidence of biopsy proven acute rejection in the patients in which target levels were achieved



p: one-sided Chi-square test

FK778 or manitimus

- **Phase II:** (Wlodarczyk Z et al, A T C 2007)
- *European multicentre study*
- *Tac + st + FK* *AL) vs MMF,*
- **Results:**
 - *Graft survival* *4 vs 93.5,*
 - *Acute rej: 26* *16.1,*
 - *More severe* *groups*
 - *Anemia comparable in all arms.*
- **No benefit** *on BK nephropathy* (Guasch A et al, A T C 2007)



Mécanisme d'action		Molécule
Déplétants	Pan-déplétant	- <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H)
	Déplétants T	-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG)

Les corticostéroïdes

Inhibiteurs de prolifération	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-inhibiteurs de mTOR -inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	Bases puriques	-azathioprine -mycophénolate mofétil
		Bases pyrimidiques	-leflunomide -FK778

Les corticostéroïdes

- Les corticoïdes sont lipophiles => traversent la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires
- Les complexes migrent dans le noyau et se **fixent sur des séquences régulatrices** au niveau du promoteur de différents gènes
 - soit pour les inhiber (jun kinases)
 - soit pour les activer (lipocortine, I-kB, PAI-1 et TGFβ)
- Les complexes peuvent aussi se **lier à d'autres facteurs de transcription** (notamment NF-KB ou AP-1) et empêcher l'activation de la machinerie transcriptionnelle => inhibe l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans la réponse immune (médiateurs lipidiques, cytokines, chimiokines)
- A forte dose, les CS provoquent **l'apoptose des lymphocytes T**

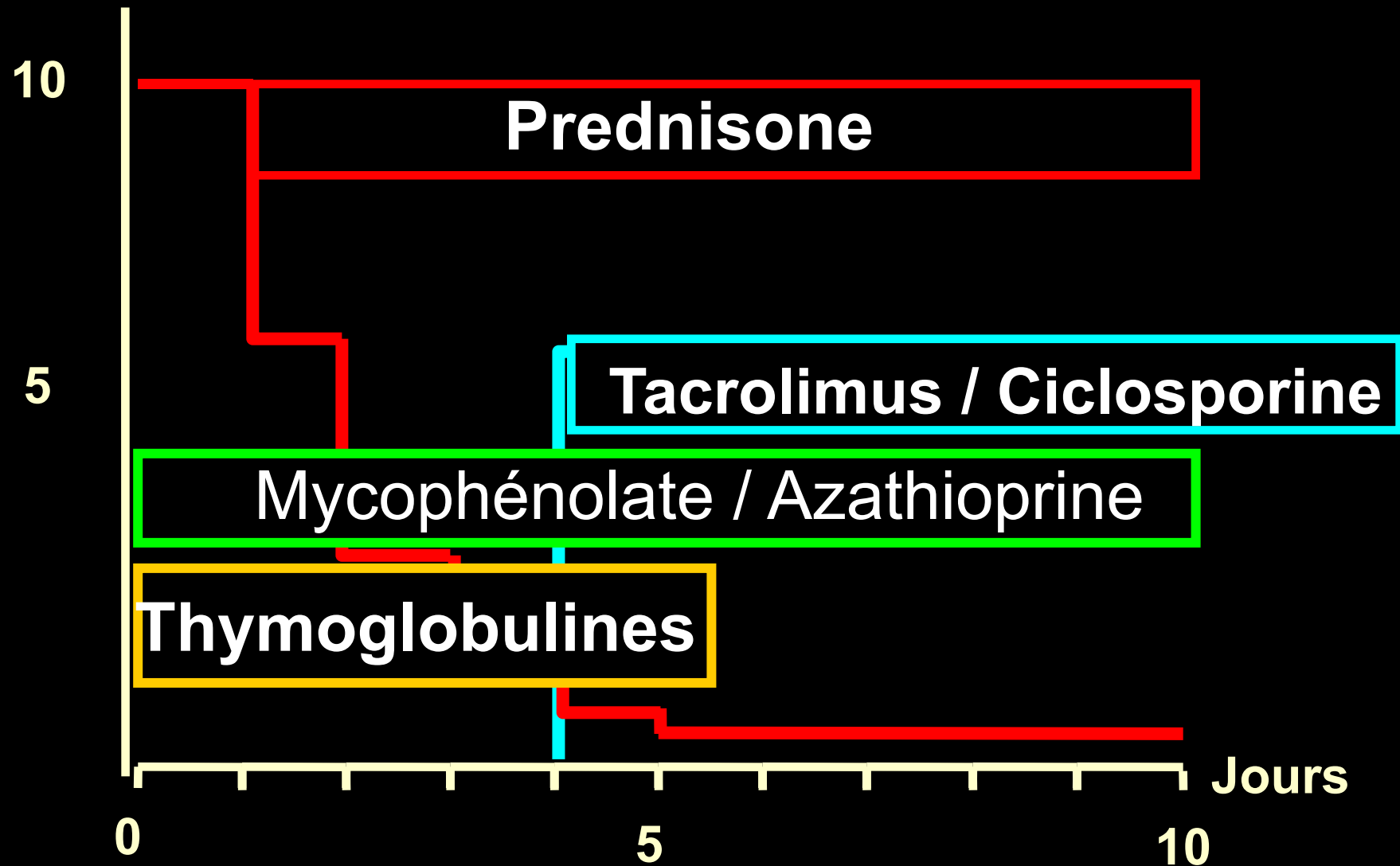
Les corticostéroïdes

Le “couteau Suisse” des immunosuppresseurs:

- induction
- entretien
- traitement du rejet

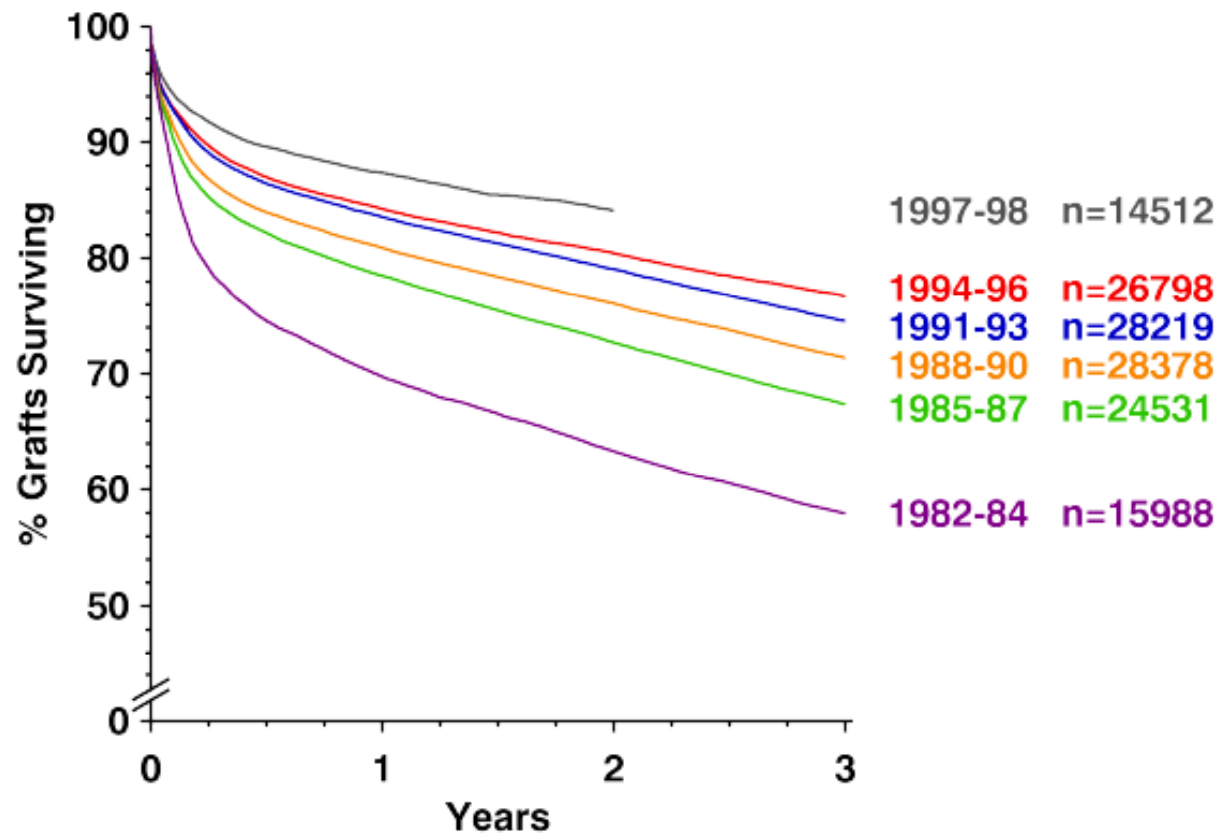
Exemple 1 : Quadri thérapie séquentielle

mg/kg/j



Résultat de la transplantation rénale

Survie des greffons rénaux en fonction de la date de transplantation

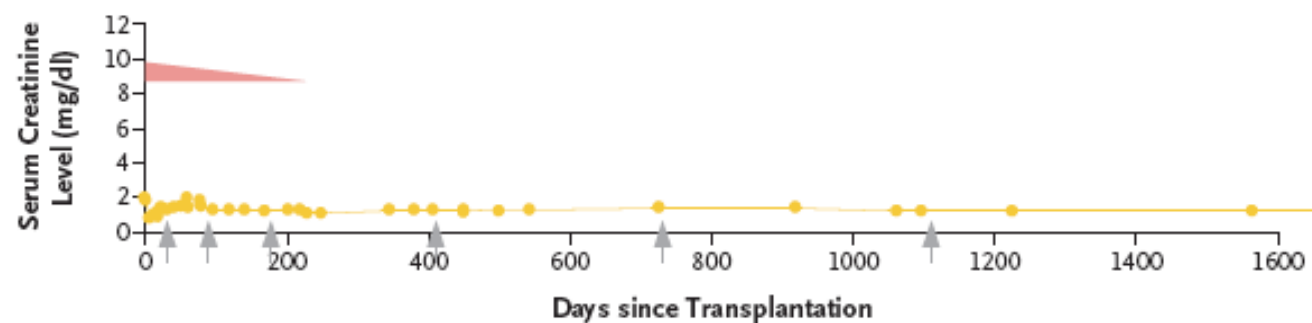


HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression

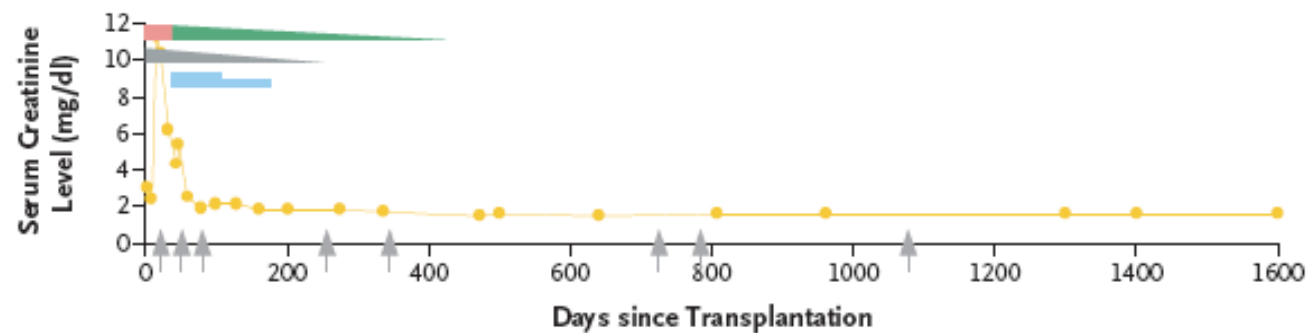
Tatsuo Kawai, M.D., A. Benedict Cosimi, M.D., Thomas R. Spitzer, M.D.,
Nina Tolkoff-Rubin, M.D., Manikkam Suthanthiran, M.D., Susan L. Saidman, Ph.D.,
Juanita Shaffer, B.S., Frederic I. Preffer, Ph.D., Ruchuang Ding, M.D.,
Vijay Sharma, Ph.D., Jay A. Fishman, M.D., Bimalangshu Dey, M.D.,
Dicken S.C. Ko, M.D., Martin Hertl, M.D., Nelson B. Goes, M.D., Waichi Wong, M.D.,
Winfred W. Williams, Jr., M.D., Robert B. Colvin, M.D., Megan Sykes, M.D.,
and David H. Sachs, M.D.

Five patients with end-stage renal disease received combined bone marrow and kidney transplants from HLA single-haplotype mismatched living related donors, with the use of a nonmyeloablative preparative regimen. Transient chimerism and reversible capillary leak syndrome developed in all recipients. Irreversible humoral rejection occurred in one patient. In the other four recipients, it was possible to discontinue all immunosuppressive therapy 9 to 14 months after the transplantation, and renal function has remained stable for 2.0 to 5.3 years since transplantation. The T cells from these four recipients, tested in vitro, showed donor-specific unresponsiveness and in specimens from allograft biopsies, obtained after withdrawal of immunosuppressive therapy, there were high levels of P3 (FOXP3) messenger RNA (mRNA) but not granzyme B mRNA.

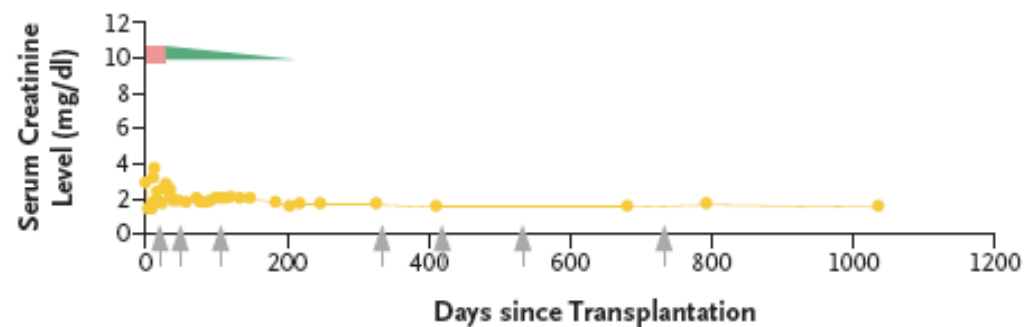
Patient 1



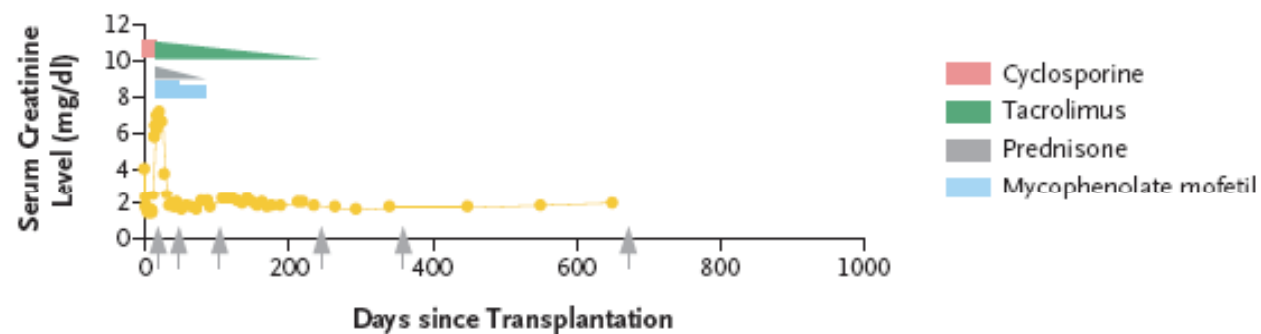
Patient 2



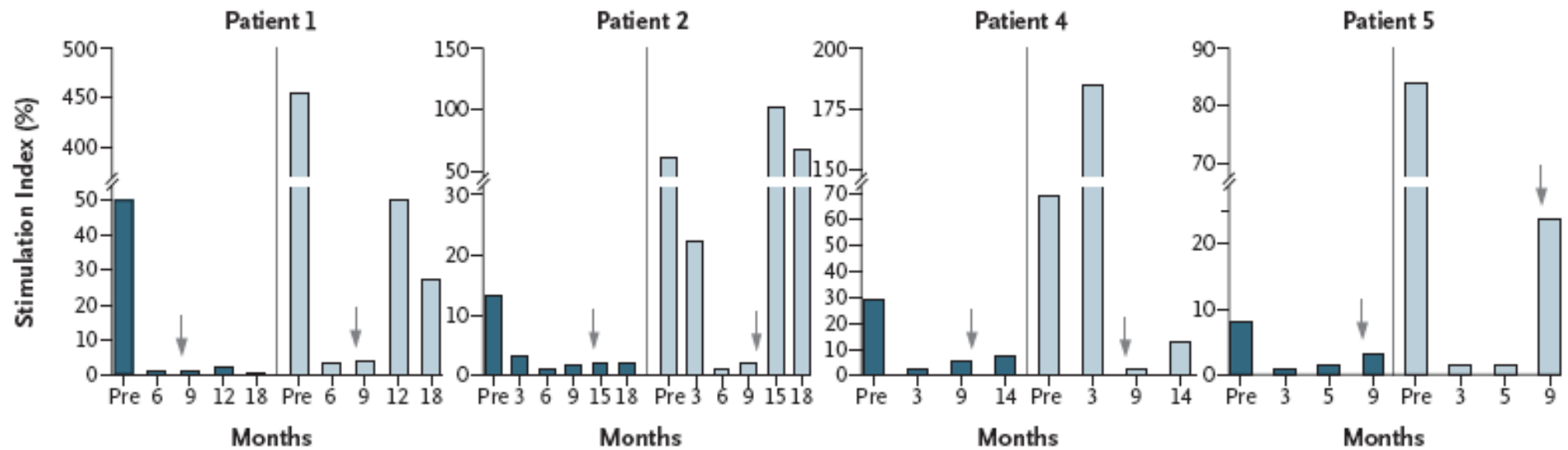
Patient 4



Patient 5



MLR



■ Donneur

■ 3ème partie

REVIEW ARTICLE

DRUG THERAPY

Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation

Philip F. Halloran, M.D., Ph.D.

« Excellent immunosuppression with long term clinical surveillance remains the best prospect for achieving the potential of transplantation to restore and maintain health »