

Interleukine 23 et rhumatismes inflammatoires

D. Wendling

Rhumatologie, CHU

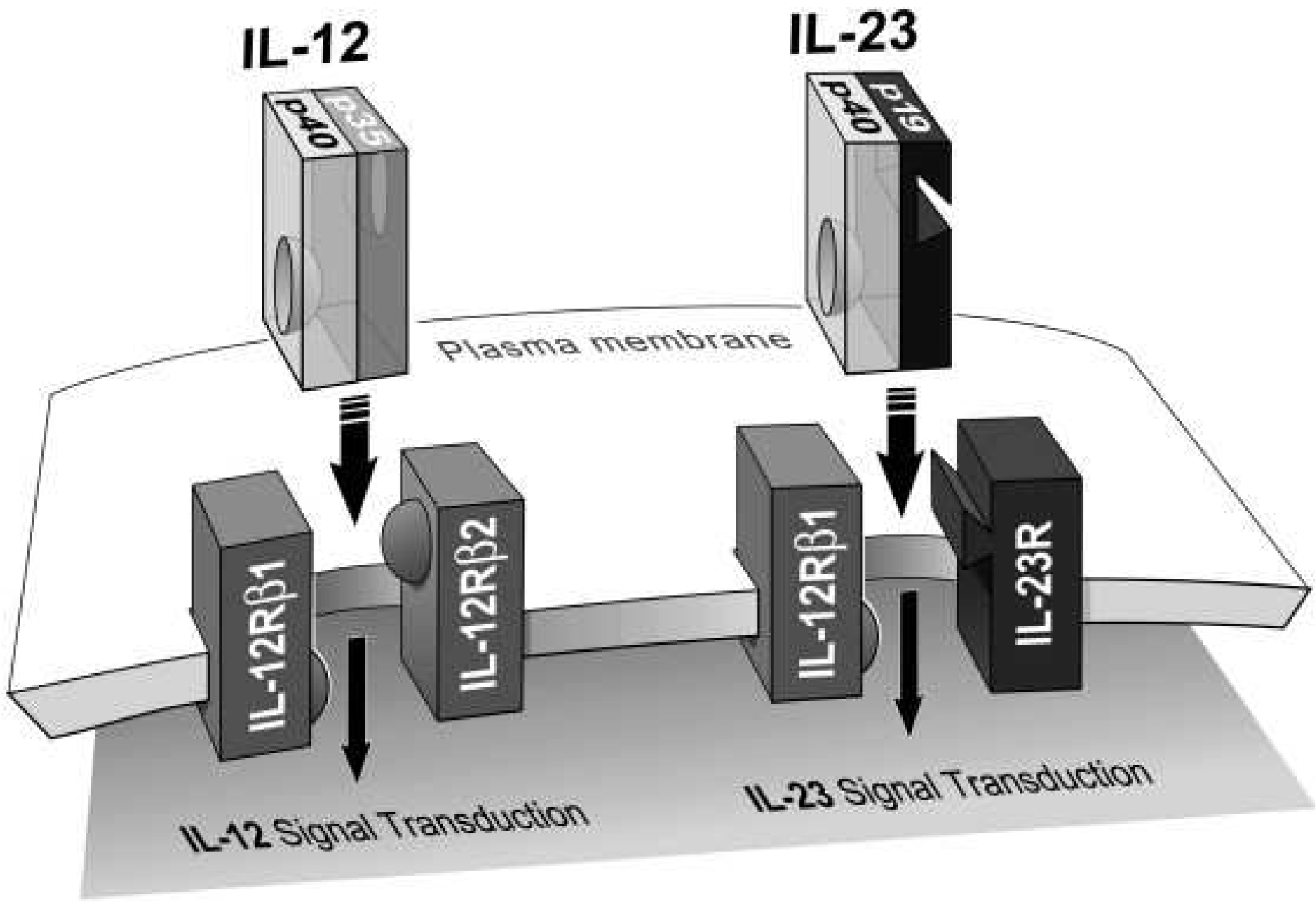
EA 3186, Université de Franche-Comté

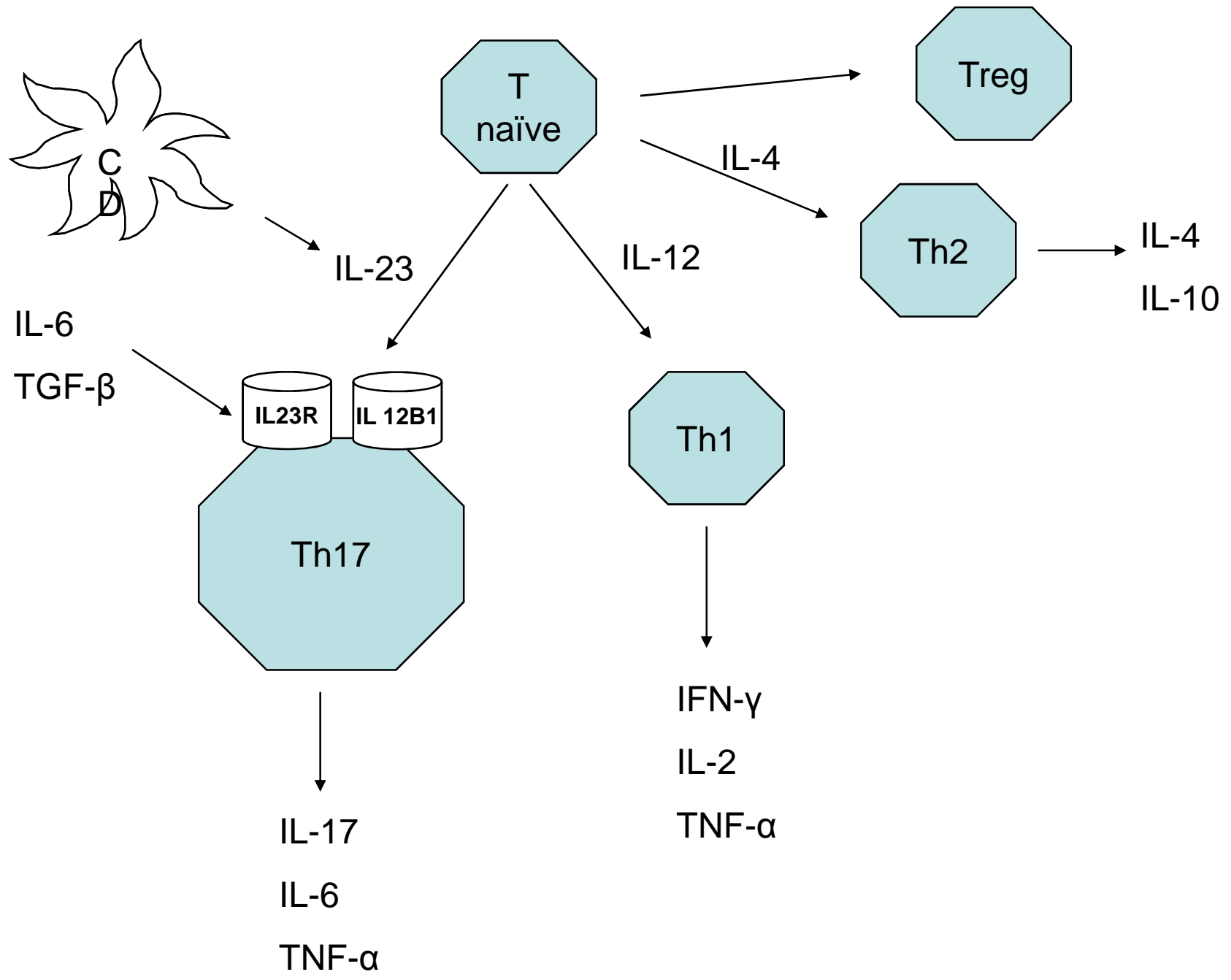
Besançon

Aix les Bains , Avril 2009

IL12/23

- Cytokine hétérodimérique, sous unité p40 commune à IL12 et IL23
- Source : cellules dendritiques, CPA, macrophages
- Stimulé par : LPS, activation des TLR
- IL 23 induit polarisation des T CD4 naïfs en Th17 et production d'IL 17

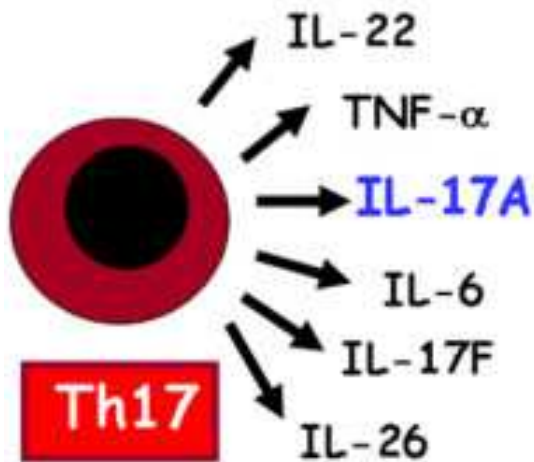




- Protection against extracellular bacteria
- Pathogenic role in autoimmune disorders

CHRONIC INFLAMMATION

Granulocyte recruitment

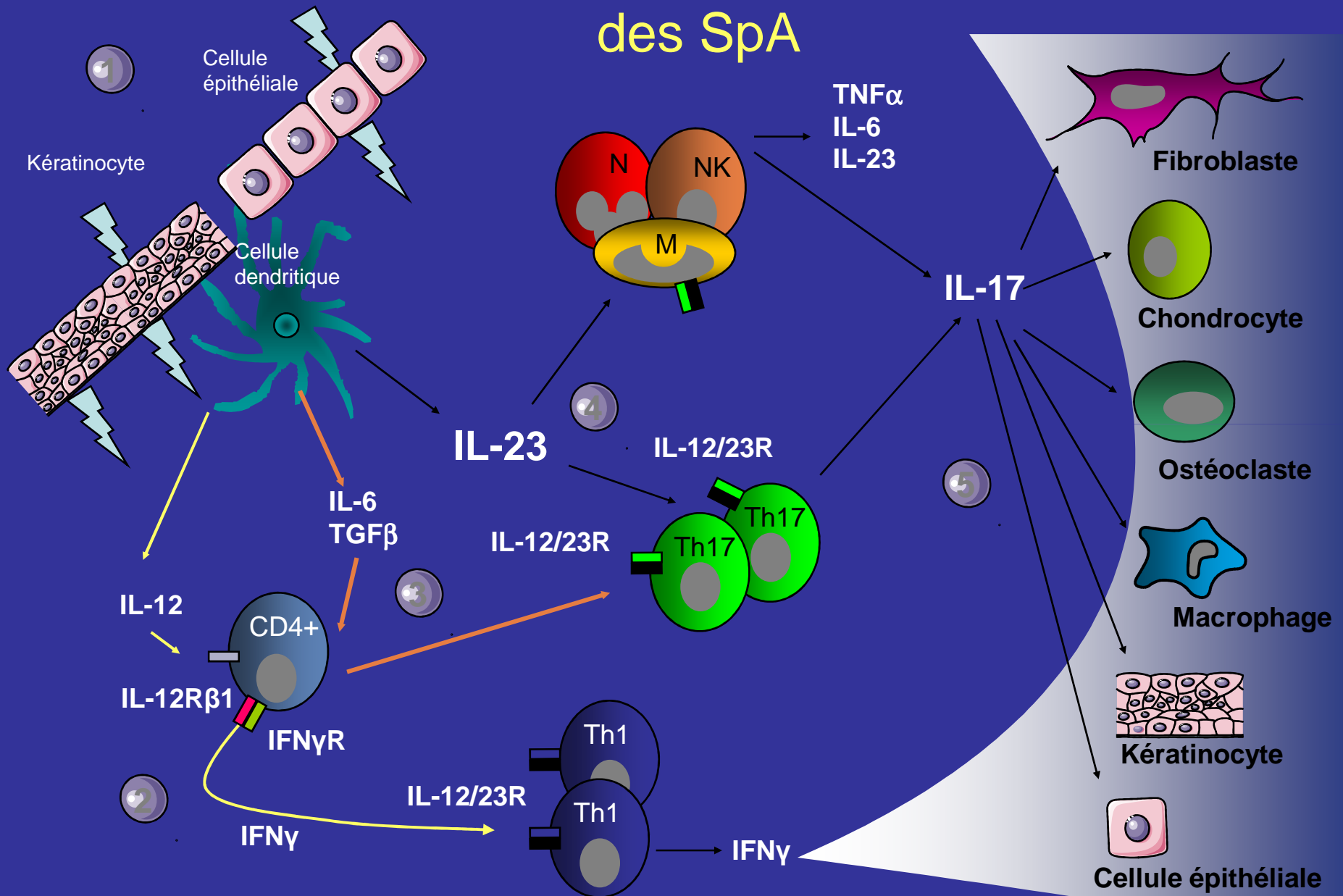


Endothelial cells
Fibroblasts
Epithelial cells
Macrophages

CXCL1, CXCL2, CXCL5,
CCL2, CCL5
NOS-2
MMP3
G-CSF, GM-CSF
IL-1, IL-6, TNF- α

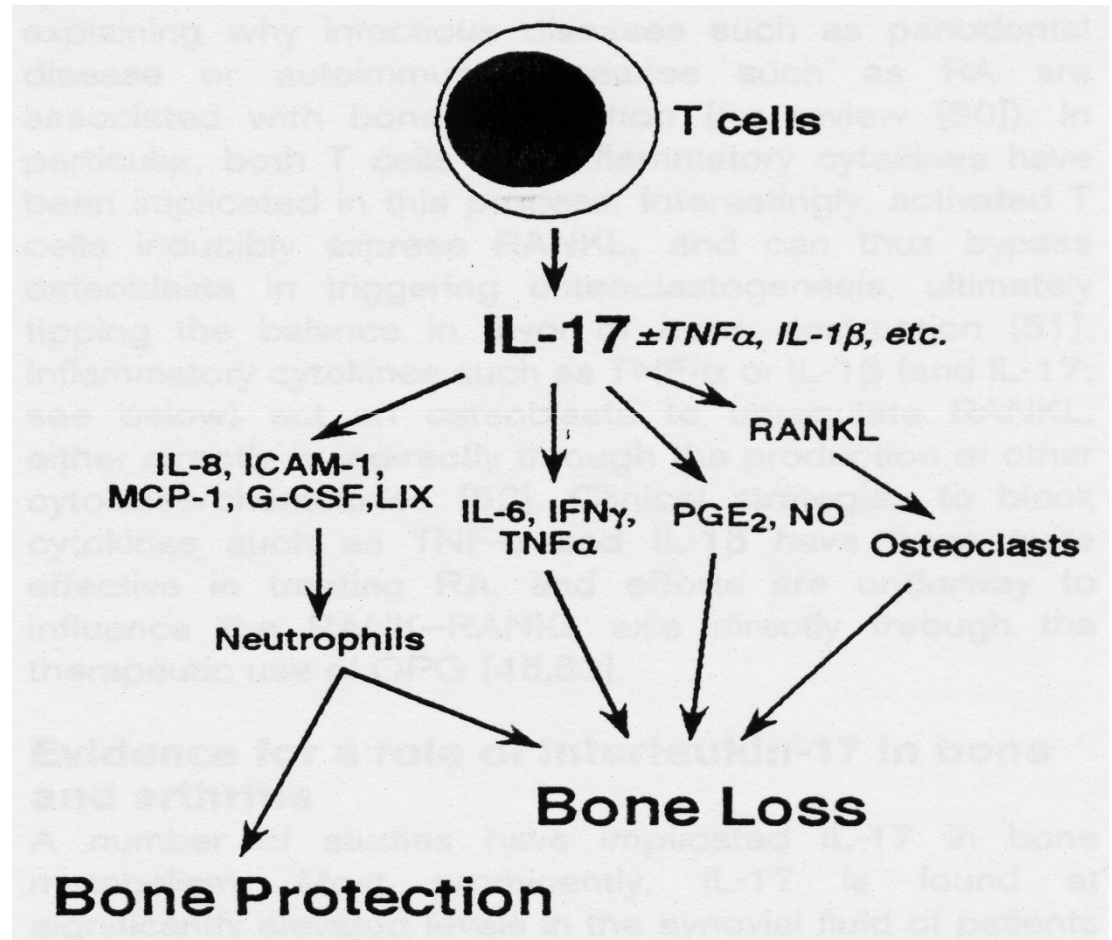


SpA : physiopathologie – IL 23 : la cytokine clé des SpA



IL-17

- Cytokine pro-inflammatoire type TNF
- Impliquée dans le remodelage osseux
- Et dans l'érosion osseuse articulaire inflammatoire



Modèles animaux

- Souris IL 23 R KO : formes moins sévères d'entérite ou d'arthrite induite collagène
- Souris transgéniques IL 23 : maladies inflammatoires spontanées

IL 23 et maladies inflammatoires

- IL 23 et IL 17 (protéine, mRNA)
 - Peau / psoriasis
 - Lamina propria / MICI
 - Serum, SF, synoviale / PR
 - BAT / Horton

Polymorphisme génétique IL-23R

- SNP IL-23R associé à :
 - MICI
 - Psoriasis
 - Rhumatisme psoriasique
 - Spondylarthrite
 - PR

IL-23 et spondylarthrite

Rationnel

- Dans SA : IL 17 sérum élevé / témoins ¹
- Polymorphisme nucléotidique (SNP) du gène du récepteur d'IL 23 associé à SA ², Rh psoriasis, MICI

Arg381Gln empêche activation IL 23R et a un effet protecteur vis-à-vis de la maladie

- AcMo anti p40 IL12/23 : efficacité dans Rh psoriasis et MICI ³

1 Wendling, JBS 2007

2 Rueda, ARD 2008

3 Gottlieb, A&R 2007

Résultats

- 27 SpA , 20 H ; 7 F
 - Âge : 40,3 ans [22 – 62]
 - Ancienneté : 10,5 ans [1 – 30]
 - HLA B-27 : 23/26
 - Axial pur : 19 ; periph associé : 8
 - BASDAI : 45.7 ± 3.9 mm
 - VS : 31.2 ± 5.0 mm
 - CRP : 30.7 ± 7.1 mg/l
- 24 Contrôles (12 H); 50,4 ans [25-69]
- p40 IL-12/23 : CV intra et inter essai : 6 %

Résultats : sérum

- p40 IL-12/23 sérum

SpA : 77.8 ± 8.1 pg/ml

Témoins : 103.4 ± 14.5 pg/ml $p=0,2$

SpA B-27 + : 72.3 ± 7.7 pg/ml

SpA B-27 - : 131.6 ± 30.2 pg /ml , $p=0,02$

Axial / Périph : NS

Non corrélé avec: VS, CRP, BASDAI,
IL-17, MMP-3

Wendling, Clin Rheumatol, 2009

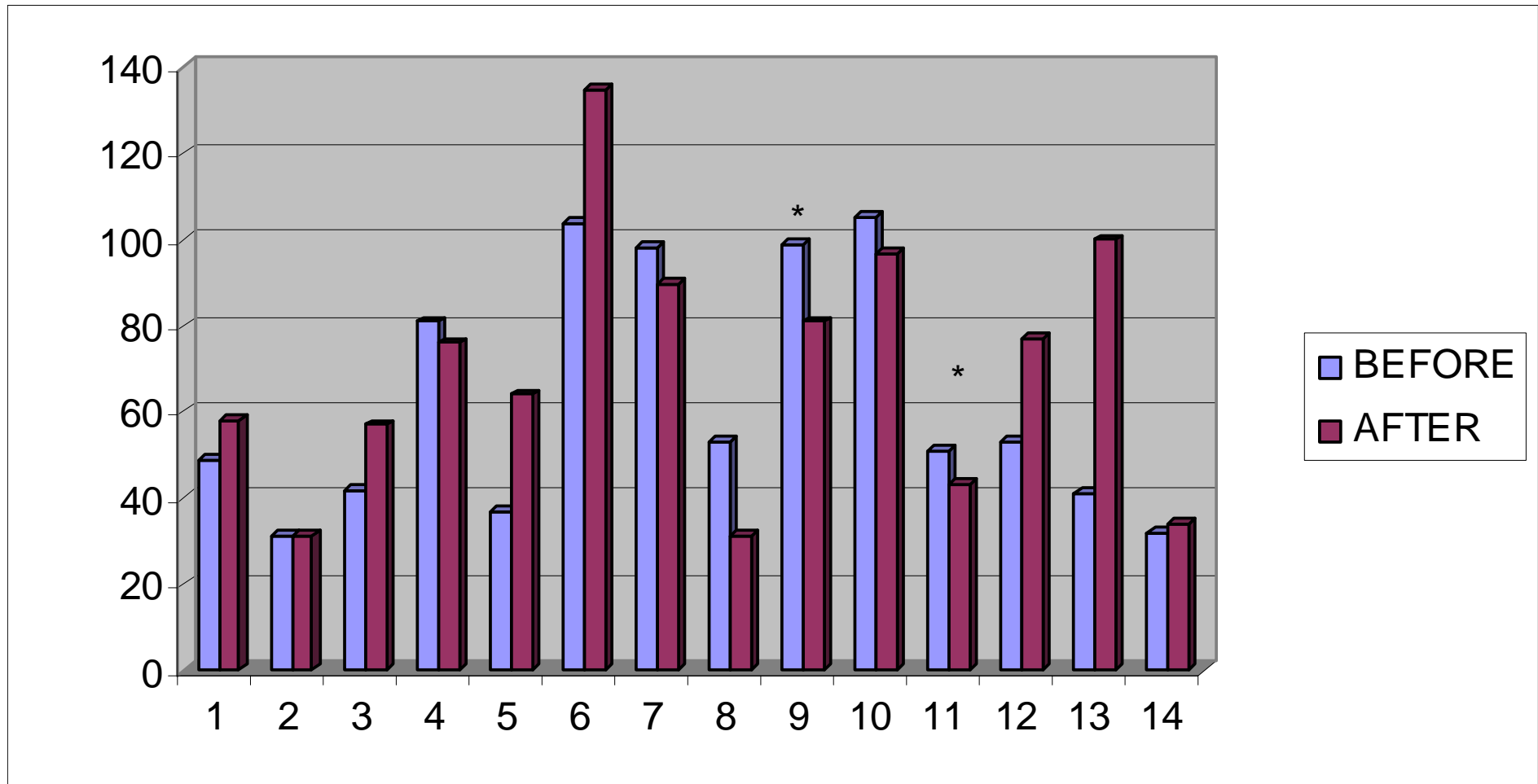
Résultats: évolution sous anti TNF

- 14 SpA : adalimumab 10 ; etanercept 4
- Semaine 10 : réduction BASDAI 50 %

12 / 14

	BASDAI	VS	CRP	P40 IL-12/23
Avant	47.1 ± 4.4	35.8 ± 7.8	27.0 ± 7.2	62.5 ± 7.6
Après	21.5 ± 4.4	8.6 ± 1.7	3.8 ± 0.8	69.4 ± 8.1

p40 IL-12/23 et anti TNF



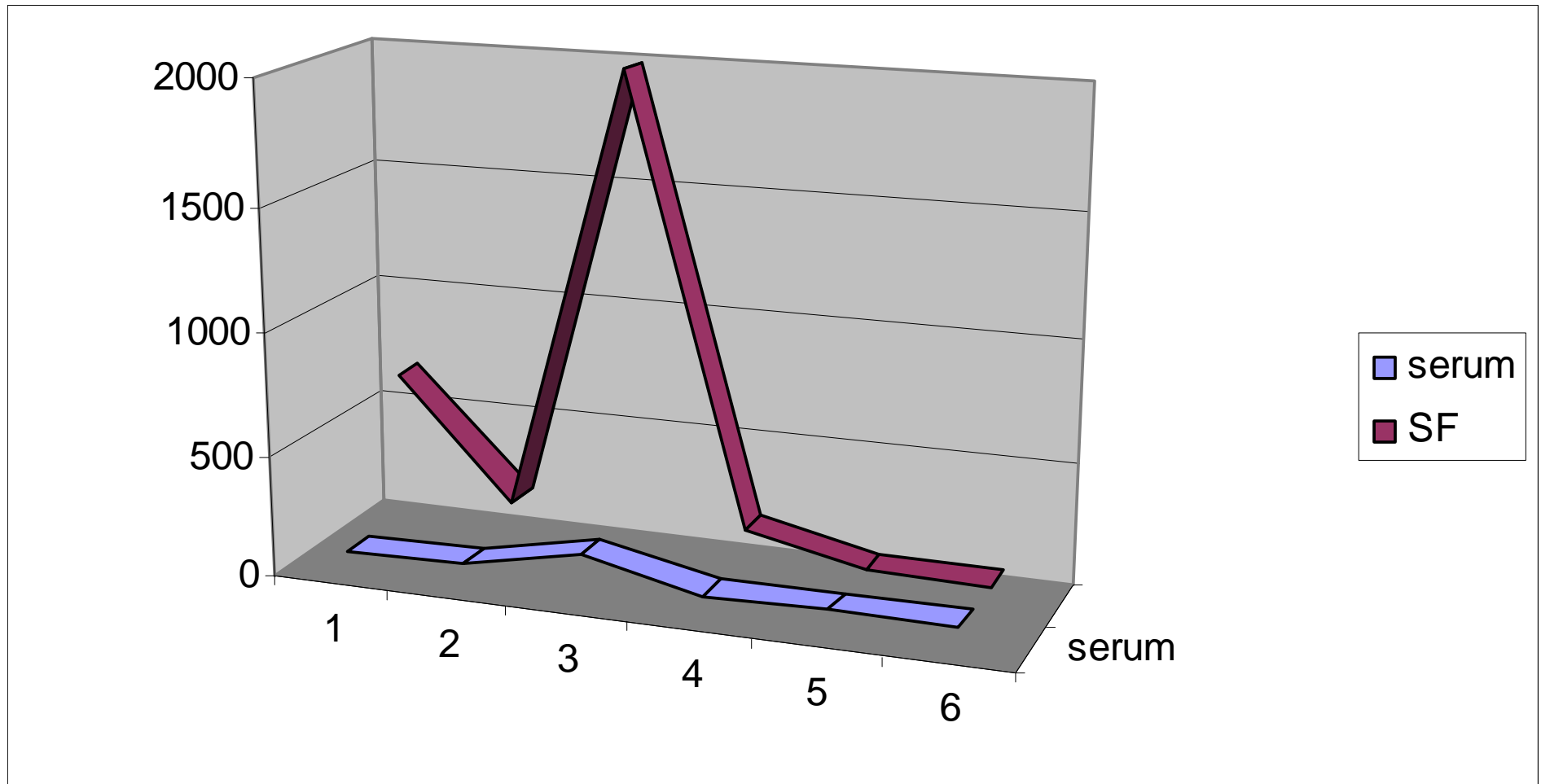
Résultats : liquide synovial

- 6/27 SpA 14450 leuco/mm³ [5200-33000]
- 3 gonarthrose 403 leuco/mm³ [170-600]
- SpA > arthrose

536 pg/ml [75-2000] vs 133 pg/ml [84-174]

- Dans SpA pas de corrélation entre taux synoviaux p40 et VS, CRP, Nb leucocytes

p40 IL-12/23 SpA



Littérature

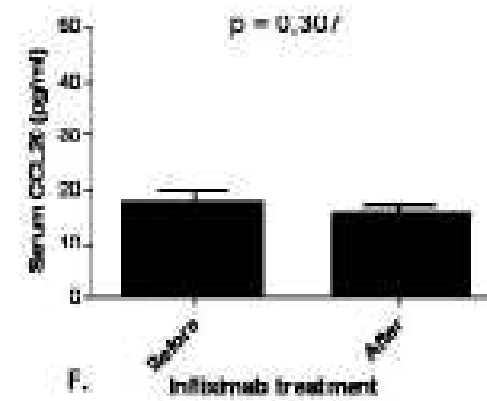
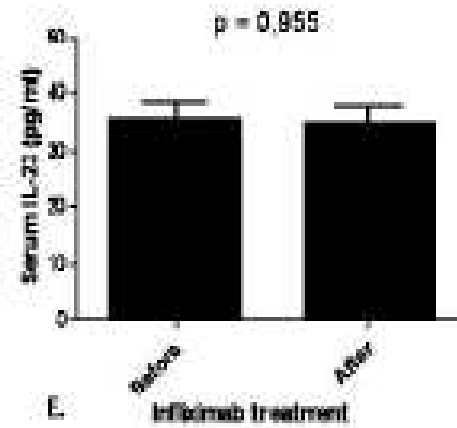
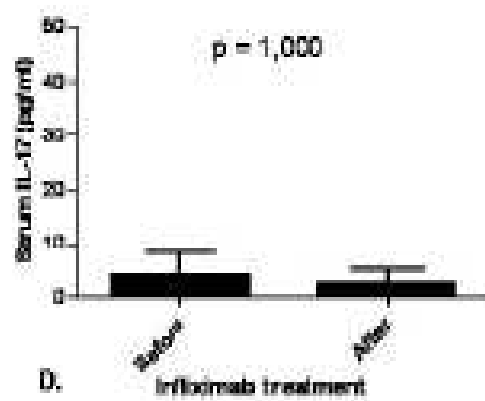
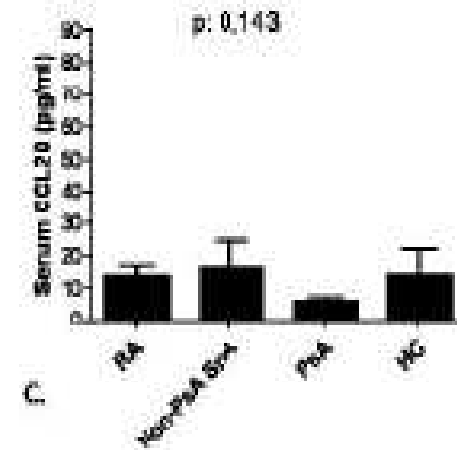
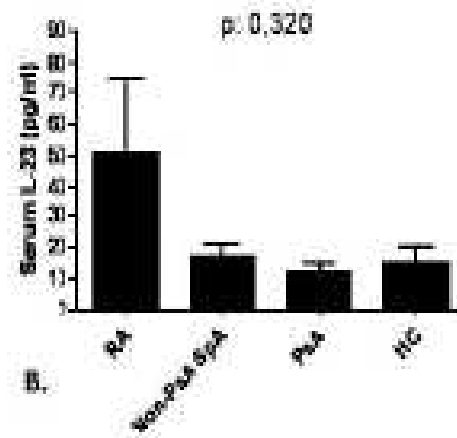
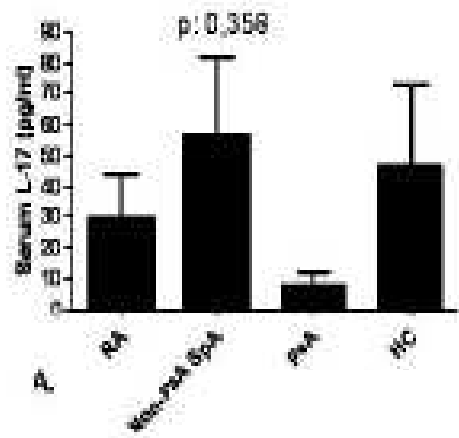
- IL 23 (ELISA) sérum, liquide synovial
- 53 SpA (22 USpa, 23 PsA, 6 SA, 2 ReA),
23 PR
- Sérum IL23 : PR > SpA ($p = 0,014$)
dans PR IL 23 corrélé à activité
- Liquide synovial IL 23 : PR > SpA

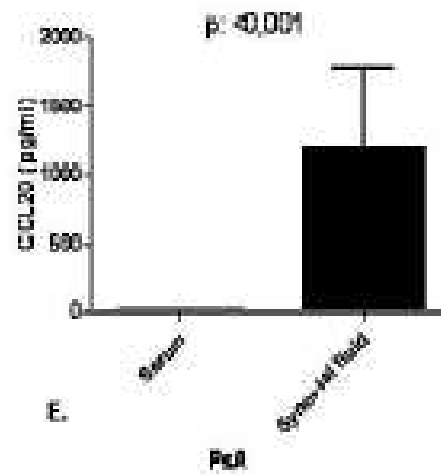
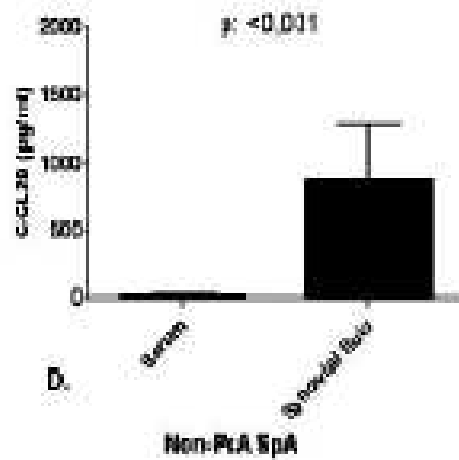
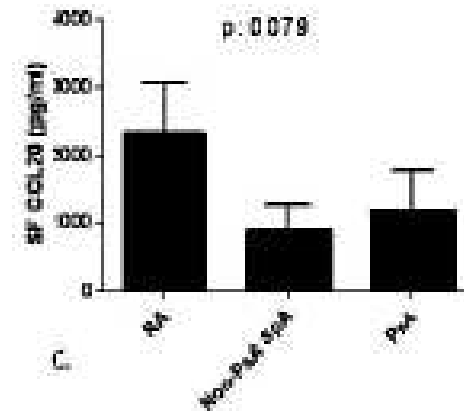
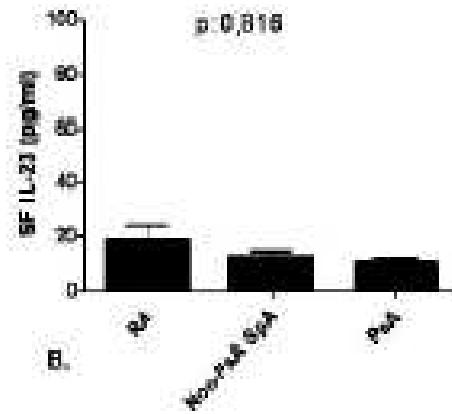
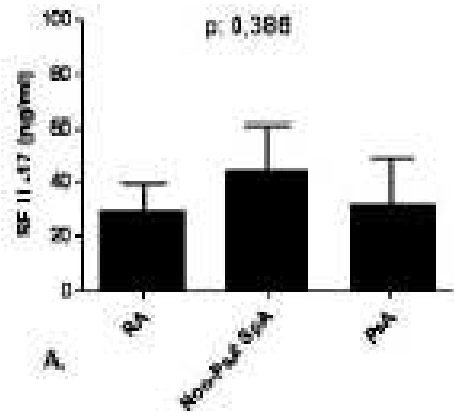
Littérature

- Liquide synovial :
p40 IL-12/23
SpA indifférenciées (39) > arthrose (10)

Littérature

- 30 SpA, 22 Rh Pso, 22 PR
- IL 17, IL 23 (p19, p40)
serum, liquide synovial
- IL 23 serum : PR \geq SpA
dans PR IL 23 corrélé à NAG, CRP, DAS
28



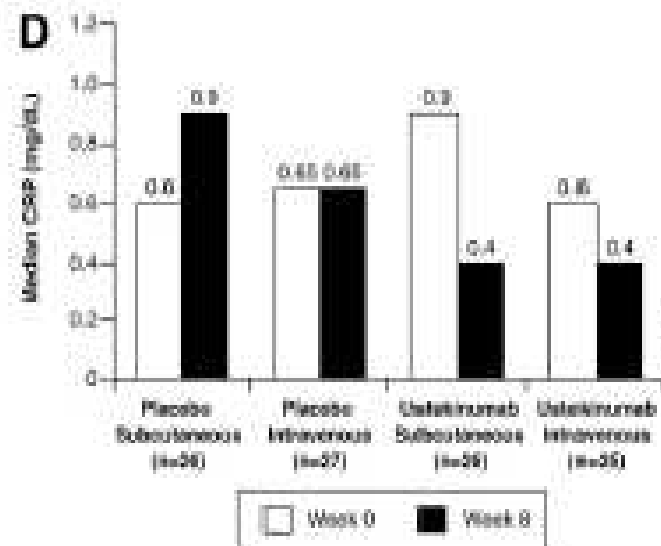
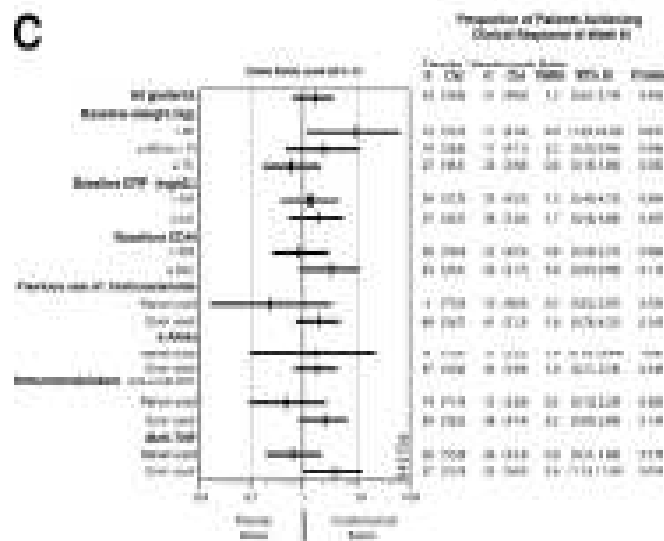
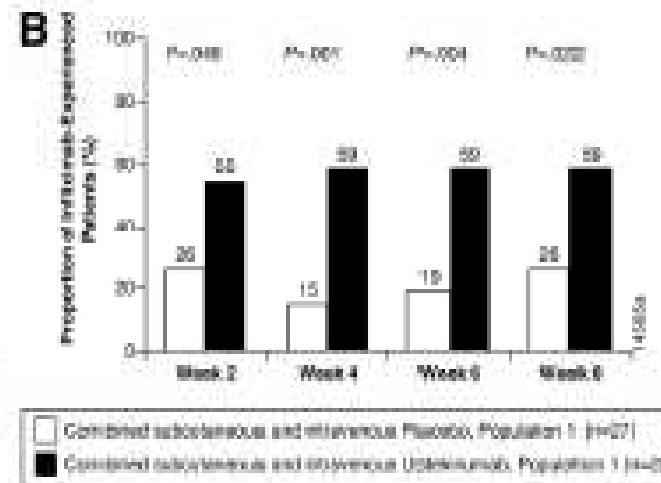
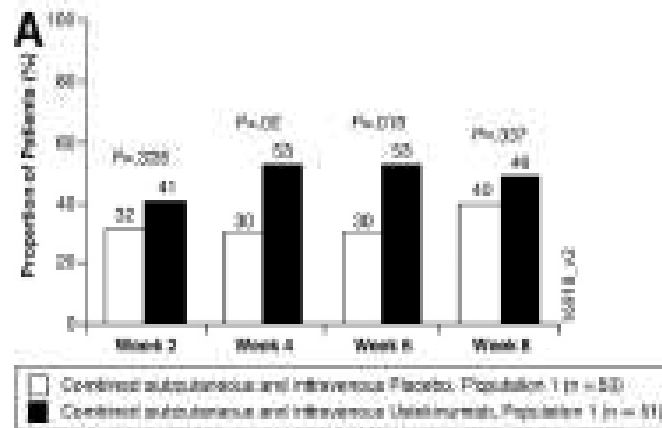


Melis L, ARD 2009 online

Aspects thérapeutiques

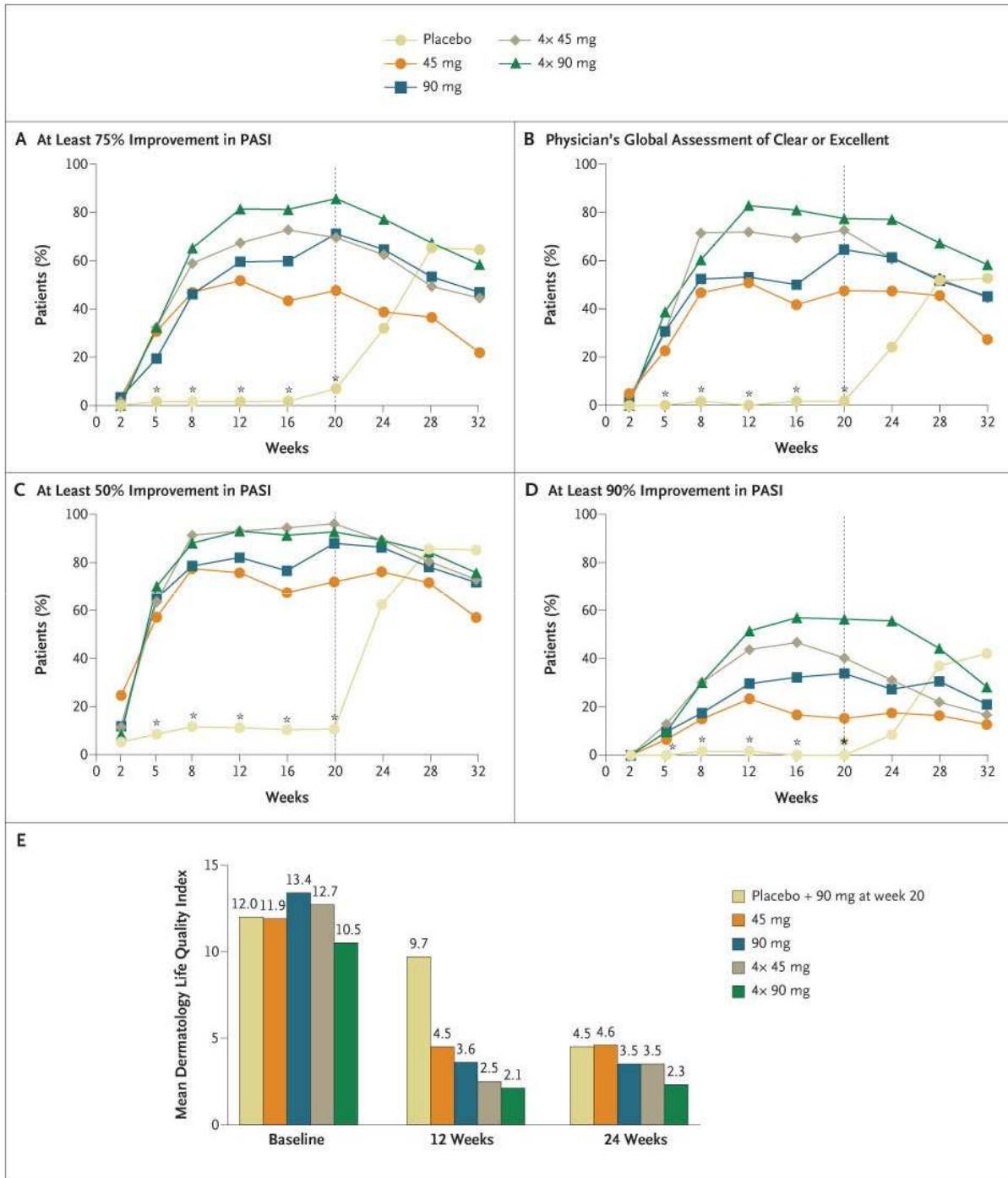
A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease

WILLIAM J. SANDBORN,^{1*} BRIAN G. FEAGAN,² RICHARD N. FEDORAK,³ ELLEN SCHERL,³ MARK R. FLEISHER,³ SEYMOUR KATZ,^{4*} JEWEL JOHANNIS,^{5*} MARION BLANK,^{6*} and PAUL RUTGEERTS,^{7*} for the Ustekinumab Crohn's Disease Study Group



A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis

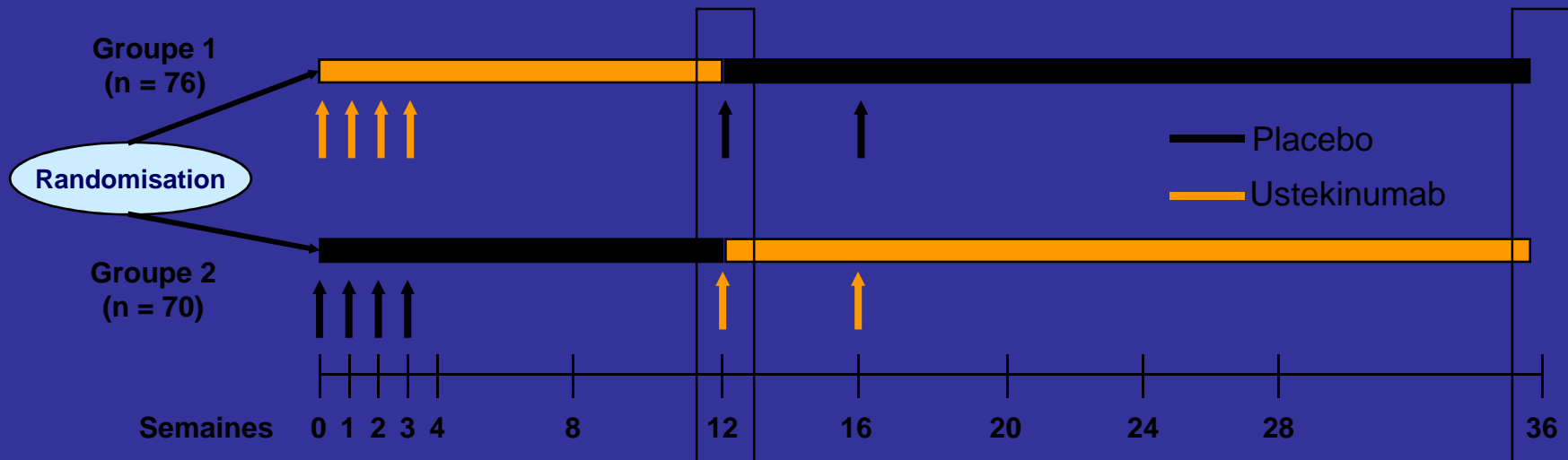
Gerald G. Krueger, M.D., Richard G. Langley, M.D., Craig Leonardi, M.D.,
Newman Yeilding, M.D., Cynthia Guzzo, M.D., Yuhua Wang, Ph.D.,
Lisa T. Dooley, Dr.P.H., and Mark Lebwohl, M.D.,
for the CNTO 1275 Psoriasis Study Group*



N Engl J Med 2007

Ustekinumab (CNTO1275) : Ac monoclonal inhibiteur de l'IL-12/23 (1)

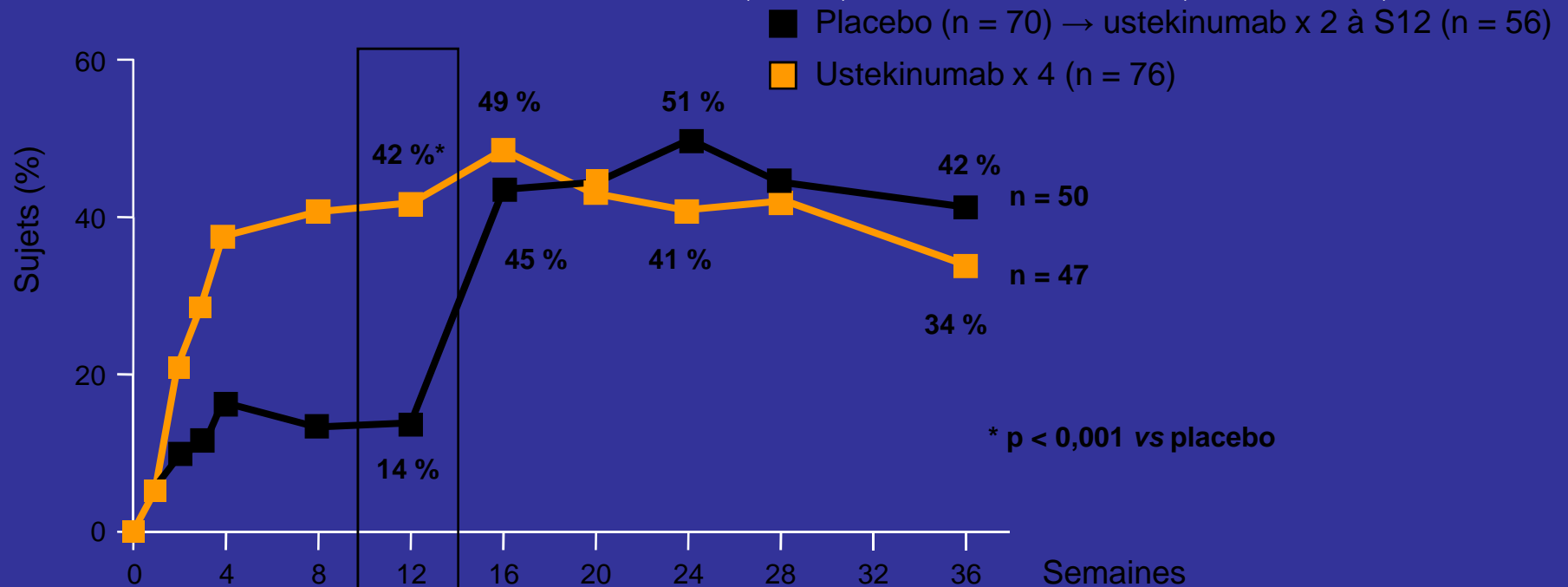
Un essai contrôlé randomisé dans le Rhumatisme Psoriasique



- Critères d'inclusion
 - ≥ 3 NAG et ≥ 3 NAD et CRP ≥ 15 mg/l ou raideur matinale ≥ 45 min
 - Psoriasis avec une lésion cible ≥ 2 cm
- Critère principal
 - Répondeurs ACR 20 à 12 semaines

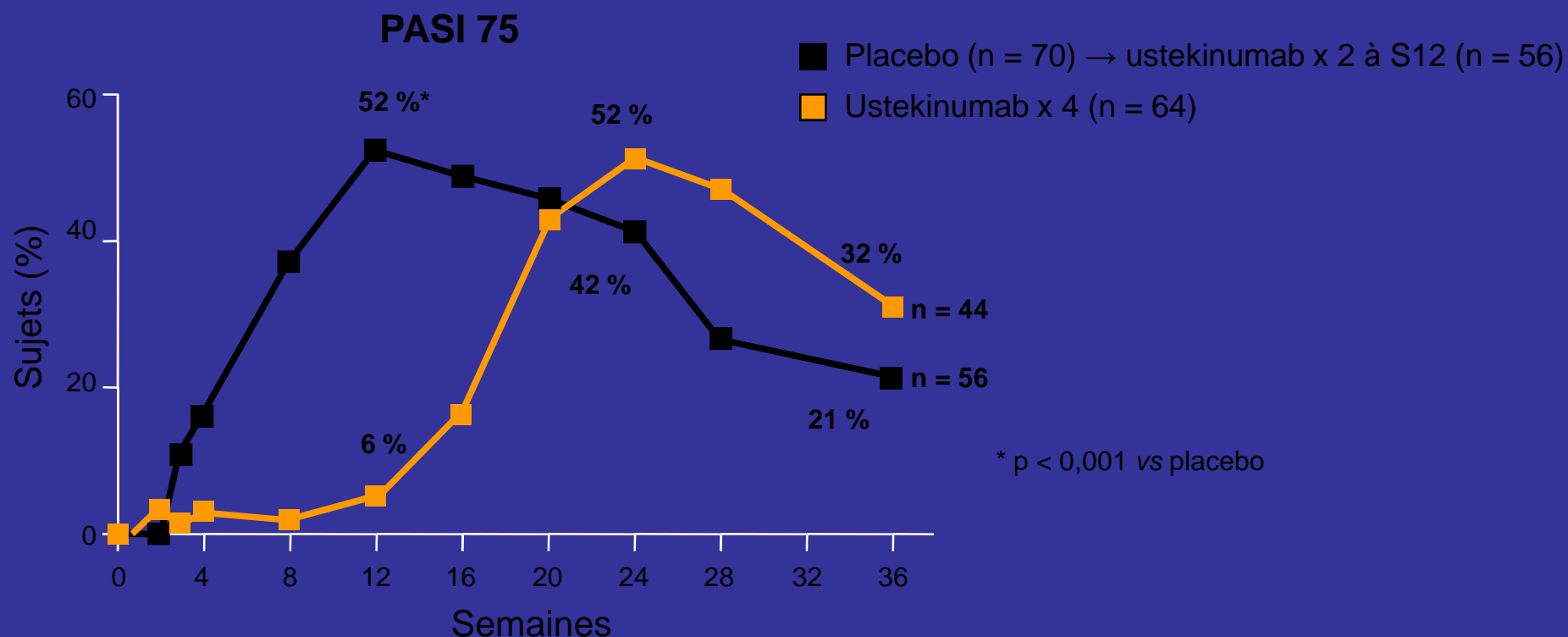
Ustekinumab (CNTO1275) : Ac monoclonal inhibiteur de l'IL-12/23 (2)

- A l'inclusion :
 - 43,8 % femmes ; âge : 48,7 ans
 - NAD : 12,4 ; NAG : 22,3 ; CRP : 8 mg/l
 - Traitements associés : MTX : 20,5 % ; corticoïdes : 0 % ; AINS : 48,6 %



→ 70 à 80 % des répondeurs ACR 20 à S12 ont une rémanence de l'effet à S36

Ustekinumab (CNTO1275) : Ac monoclonal inhibiteur de l'IL-12/23 (3)



- Rémanence de l'effet moins nette pour l'atteinte cutanée que pour l'atteinte articulaire
- Bonne tolérance, en particulier pas d'infection grave, pas de tuberculose, pas de cancer

Perspectives

- Ciblage p 40
- Spondylarthrite
- Anti IL-17

