

Conflits d'intérêts – liens industrie

- Liens de consultance occasionnels:
 - Ipsen, Pharmacie centrale des armées, Innate-Pharma, Pierre Fabre, Will research, Bailleul, Venipharm, Boehringer-Ingelheim
- Contrat de recherche
 - Servier

Candidature Académie Pharmacie
correspondant national
section 2
« Sciences pharmacologiques »

Marc Pallardy

INSERM UMR 996, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud

Situation actuelle

- Doyen, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, France
- Professeur agrégé des Universités de Toxicologie, chef du service de toxicologie, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud.
- Responsable équipe “Allergy, Immunotoxicology and Immunopathology” INSERM UMR 996, University Paris-Sud, France.
- Coordonnateur du projet Innovative Medicine Initiative « ABIRISK » depuis 2012 (38 partenaires, 9 laboratoires pharmaceutiques)
- LABEX LERMIT, (Laboratoire d’Excellence en Recherche sur le Médicament et l’Innovation Thérapeutique, Responsable formation, membre du COPIL, LABEX LERMIT
- Co-Chairman, « Immunotoxicology Technical Committee » HESI-ILSI, USA
- Editeur associé pour “Toxicological Sciences” (journal de la Société Américaine de Toxicologie)
- Expert to the European Agency of Medicinal Products (EMA)
- OECD expert for immunotoxic products
- EUROTOX: member du “scientific program committee” et Président de l’ITCASS (Immunotoxicology Chemical Allergy Specialty Section), EUROTOX
- Président de la Société de Pharmacologie-Toxicologie Cellulaire (SPTC)

Immunotoxicité des biothérapies: de l'animal à l'homme

Pr Marc Pallardy, INSERM UMR 996

Faculté de Pharmacie

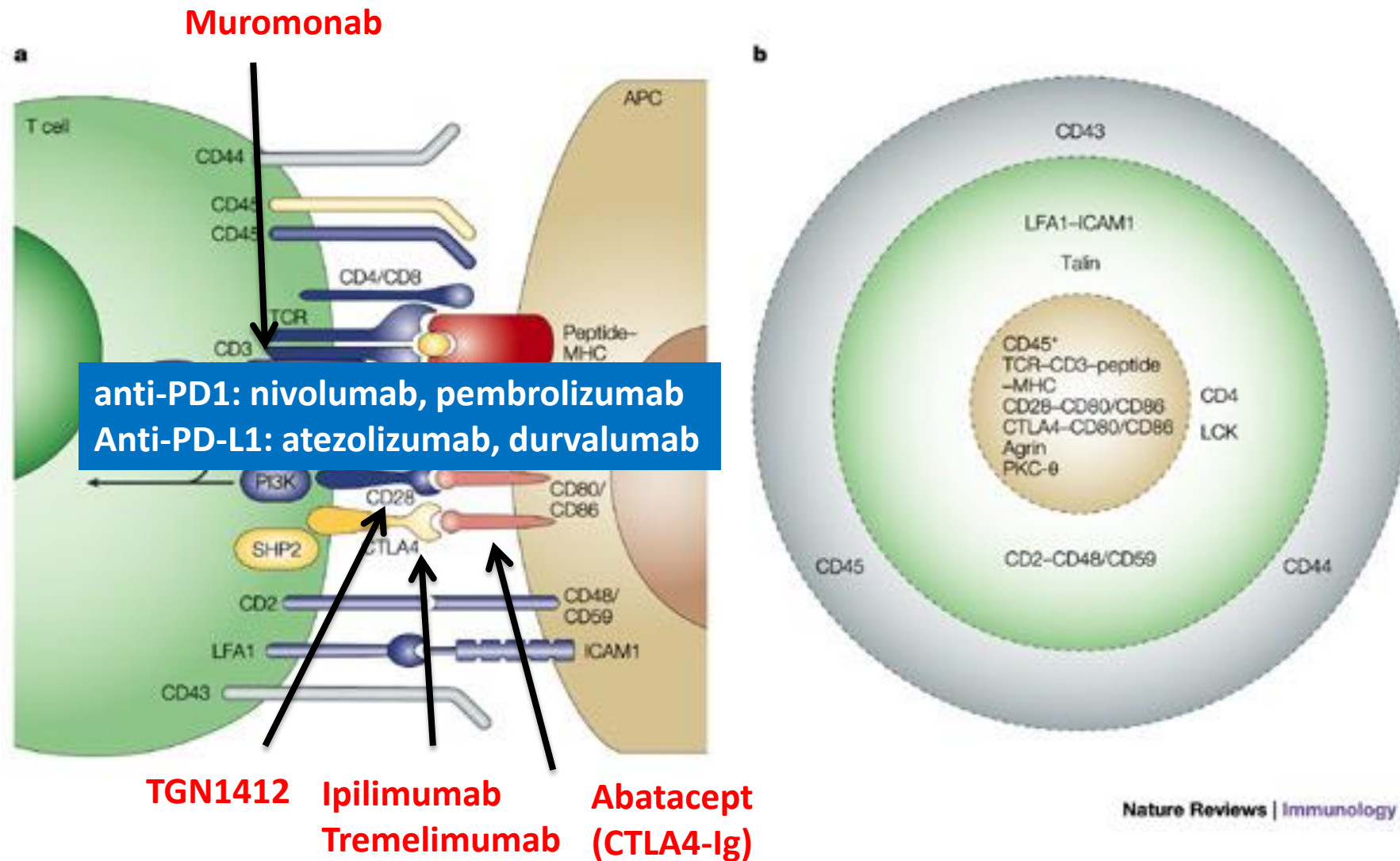
Université Paris-Sud

Biothérapies ?

- **Protéines**
 - Facteurs de croissance (EPO...)
 - Cytokines (IL-2...)
 - Anticorps: monoclonaux, bi-spezifiques, BiTE...
- **Cells**
 - Thérapie cellulaire
 - Greffe moelle et cellules souches hématopoïétiques
 - Cellules cytotoxiques « Chimeric antigen receptors T-cells » (CAR-T cells)
- **Thérapie génique**
 - Vecteur viraux (AAV, lentivirus...)
 - Cellules possédant des modifications génétiques (CD34+...)

Produits très divers = nouvelles questions sur la sécurité d'emploi

La synapse immunologique une cible pour les biothérapies



- **Effets observés en clinique liés à l'immunotoxicité**

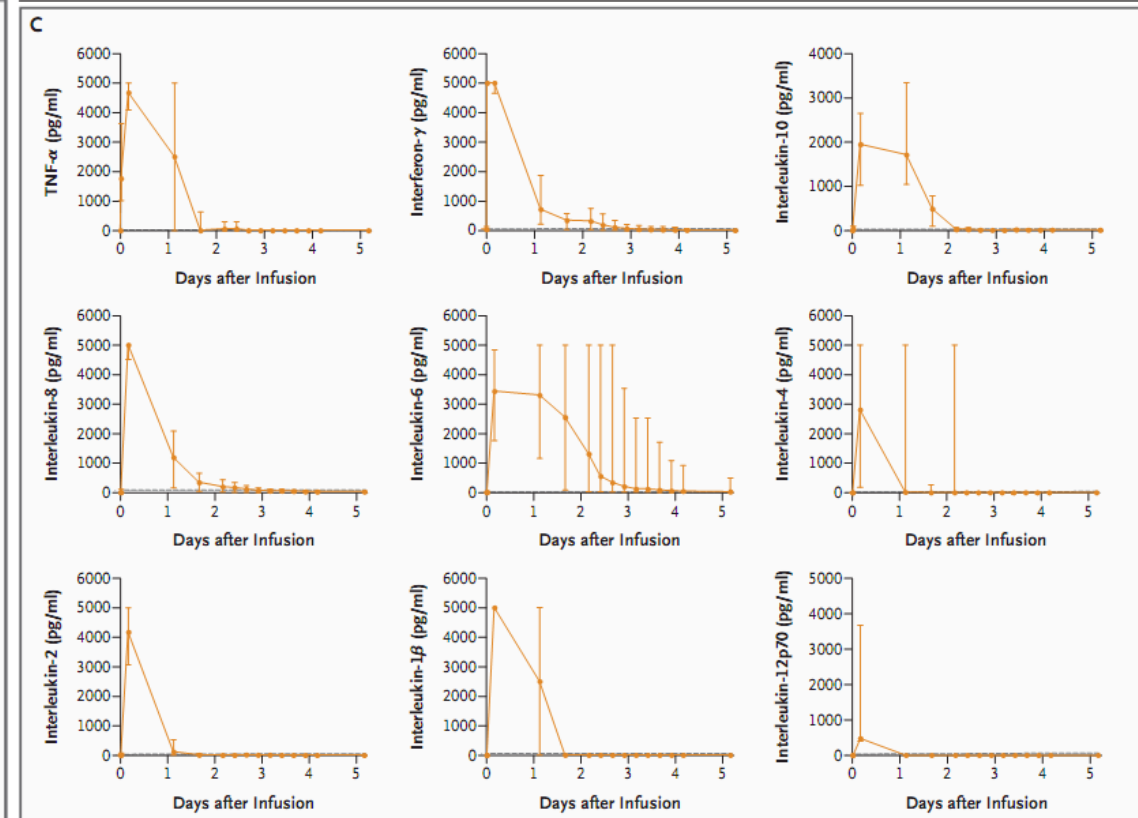
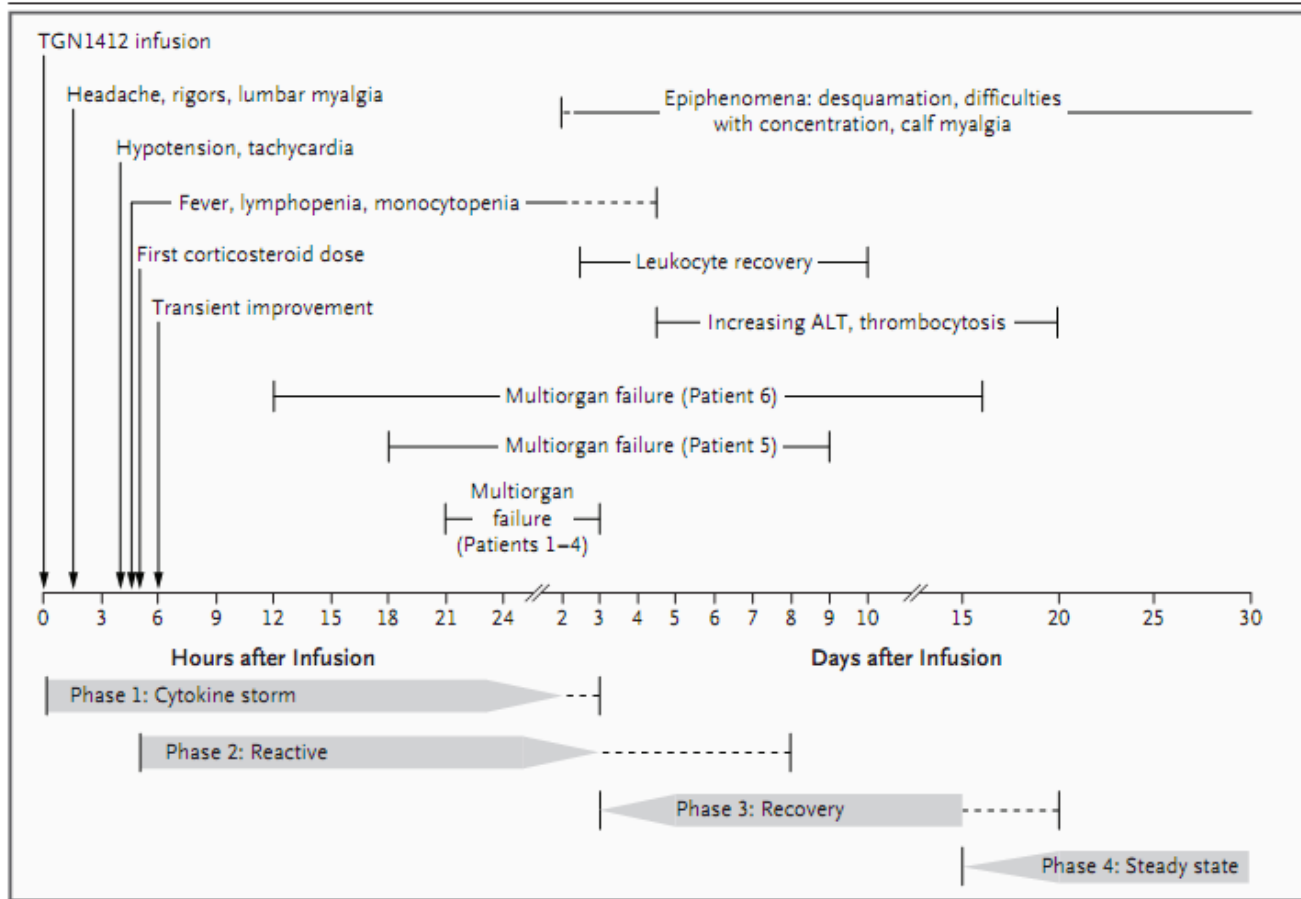
- **1988** Anti-CD3 (Muromonab): Syndrome de relargage des cytokines (CRS)
- IL-2: syndrome de fuite capillaire
- Anti-CD52 (Alemtuzumab); anti-CD20 (Rituximab): CRS
- Natalizumab (anti-intégrine) et encéphalopathie multifocale progressive
- TGN1412 (agoniste anti-CD28) : CRS très sévère
- Vaccin anti-maladie d'Alzheimer (AN1792): méningoencéphalite chez 6% des patients immunisés
- Anti-CTLA-4 (Ipilimumab) et atteinte du colon
- Anti-PDL1 (Nivolumab) et maladies auto-immunes
- Daclizumab (anti-CD25): toxicité hépatique, encéphalites

The TGN 1412 story = anti-CD28

- Mars 2006
- Essai clinique de Phase I chez des volontaires sains
- **Produit parfaitement bien toléré chez le singe jusqu'à 50 mg/kg**
 - **CD28 de singe reconnu par le TGN 1412**
- 6 volontaires sains reçoivent le produit
 - 0.1 mg/kg, 2 mg/min, 3-6 min IV infusion
- **Syndrome cytokinique majeur avec hospitalisation en réanimation**

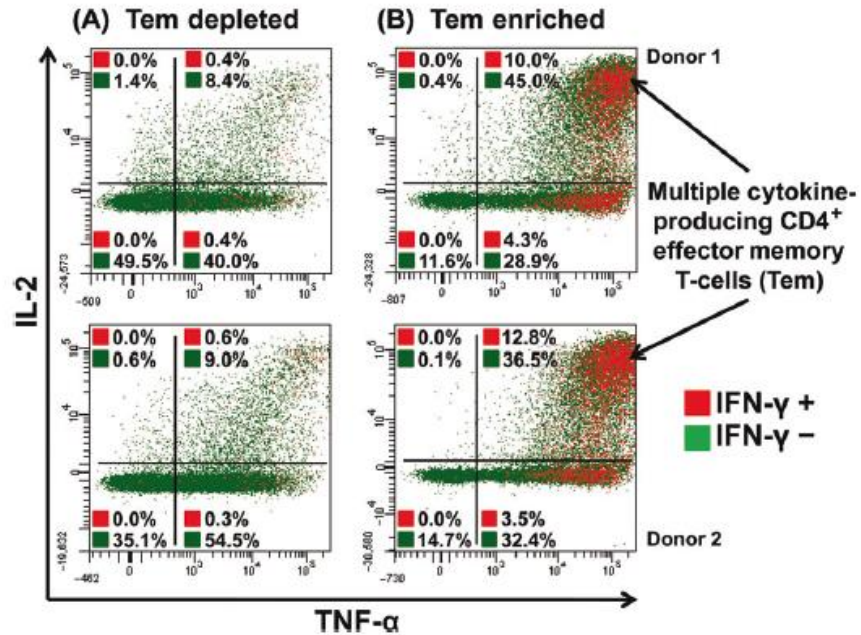


Résumé des principaux effets observés après injection du TGN1412



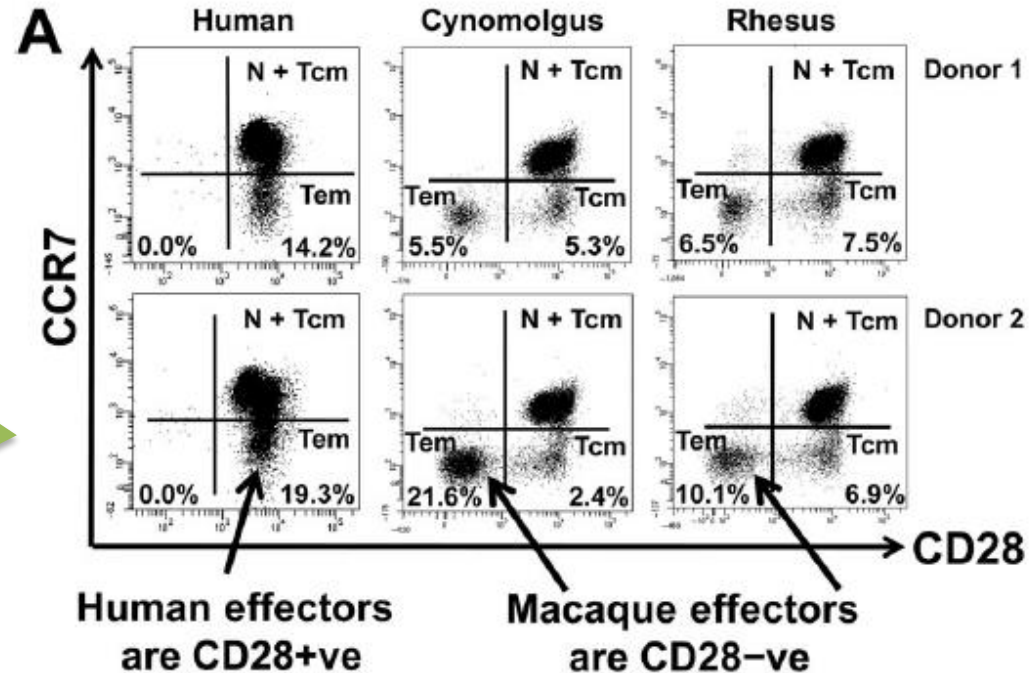
Taux de cytokines circulantes chez les volontaires ayant reçu le TGN1412

Différences singe/homme



- Lymphocytes T effecteurs mémoires sont les cellules produisant les cytokines

La molécule CD28 n'est pas exprimée sur les lymphocytes effecteurs mémoires de singe



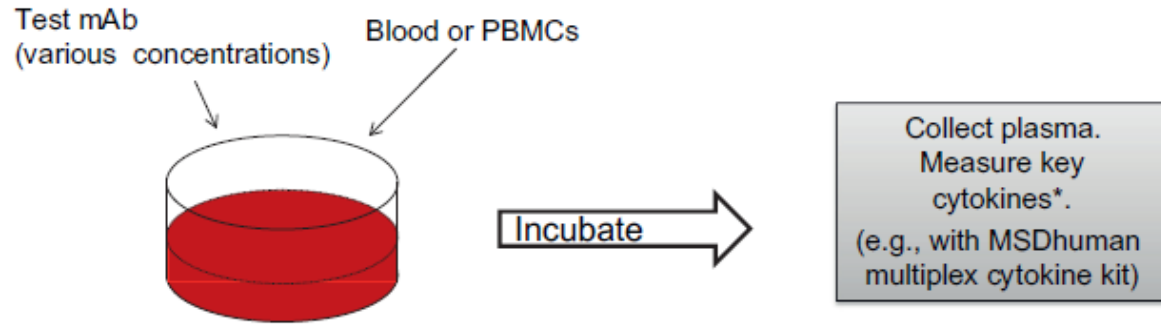
N – Naive Tcm – Central memory Tem – Effector memory

Comment évaluer l'immunotoxicité des biothérapies au cours des études précliniques

- Les lignes directrices existantes (ICH S6, ICHS8) ne sont pas adaptées aux nouvelles problématiques de la toxicité des biothérapies
- La neutralisation d'un médiateur du système immunitaire par un anticorps thérapeutiques chez l'animal peut ne pas refléter la situation chez l'homme
 - Surtout en l'absence de pathologies, une situation où le médiateur peut être absent
- **Il faut être inspiré par la littérature et la science**
 - Nécessité d'une fertilisation croisée ("cross-fertilization") entre la toxicologie, la recherche amont, la pharmacologie et les affaires réglementaires
 - Il est fondamental de très bien connaître la biologie de la cible et ses sites d'expression
- Il est très important de porter une attention particulière aux différences inter-espèces concernant la cible du produit développé
- ***Il y a donc un grand besoin de modèles in vitro utilisant des cellules humaines***

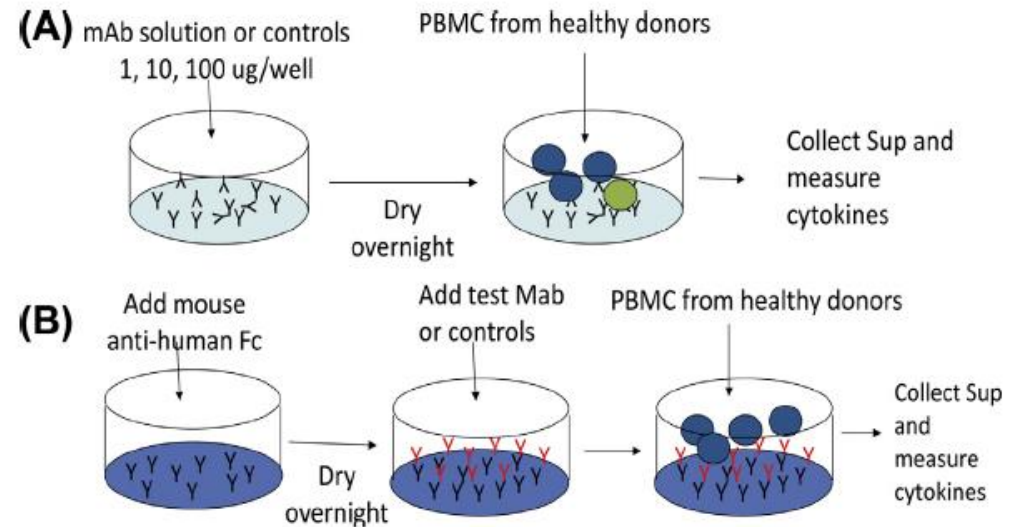
“Cytokine Release assay” utilisant des cellules mononuclées humaines circulantes

Phase Soluble



Multiple Donors
Positive controls
Negative controls

Phase Solide



Diapositives supplémentaires