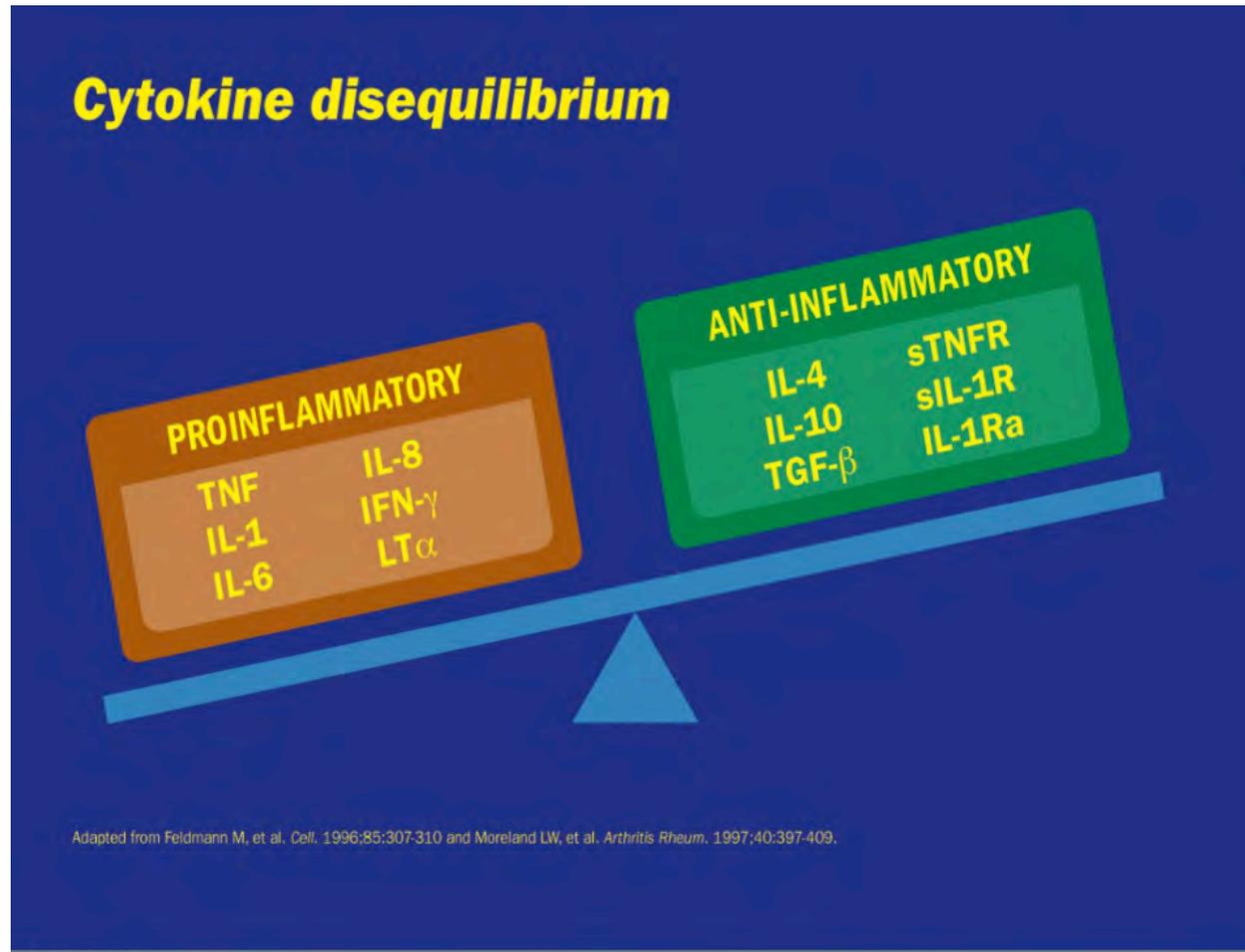


Les biothérapies en rhumatologie

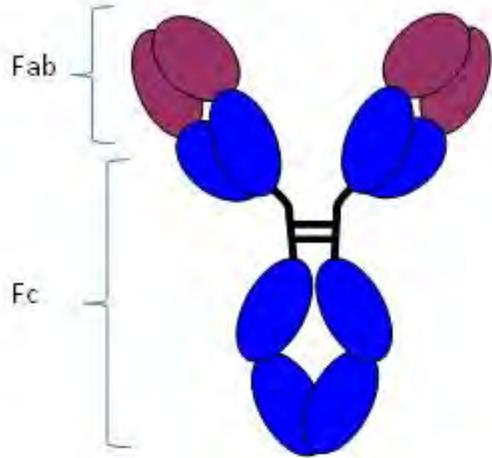


Rétablir l'équilibre entre pro et anti inflammatoire



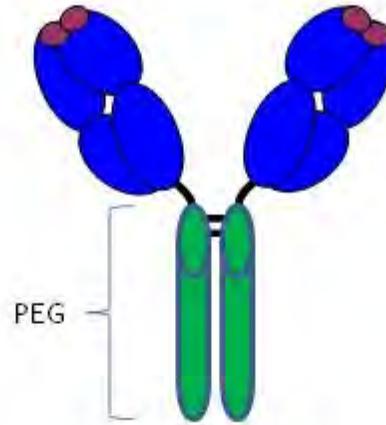
Biologique mais pas bio





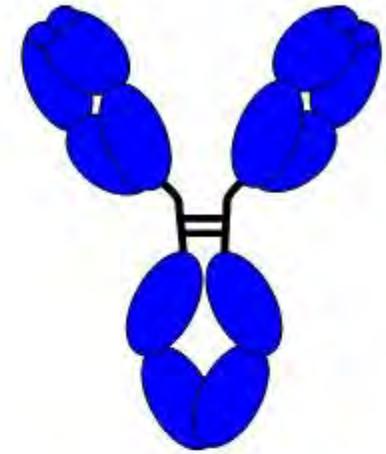
Anticorps chimériques
DCI -ximab
Infliximab

25% murin
75% humain



Anticorps humanisés
DCI -zumab
Certolizumab (pégylé)

10% murin
90% humain



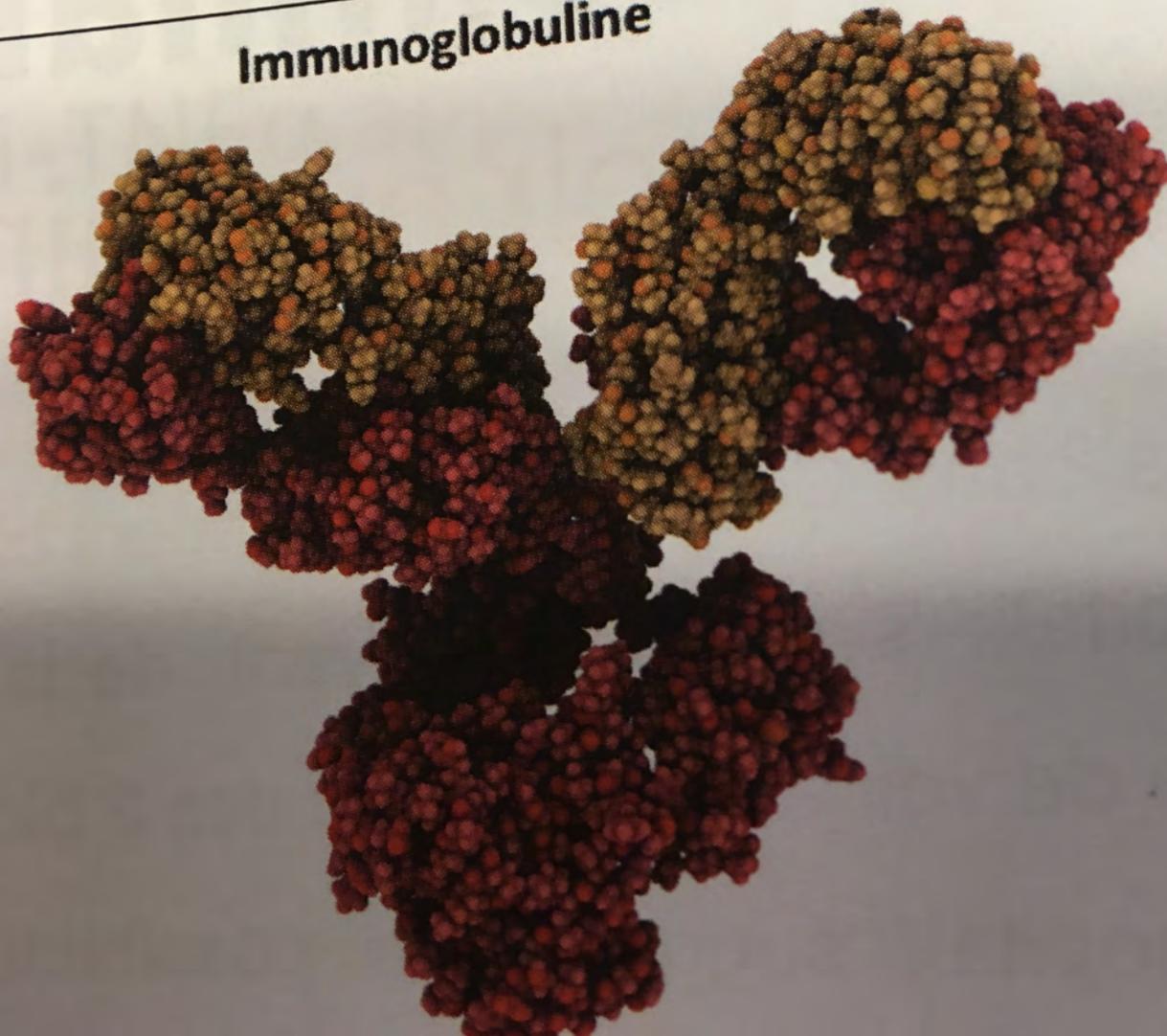
Anticorps humains
DCI -mumab
Adalimumab
Golimumab

100% humain

Humanisation



Immunoglobuline



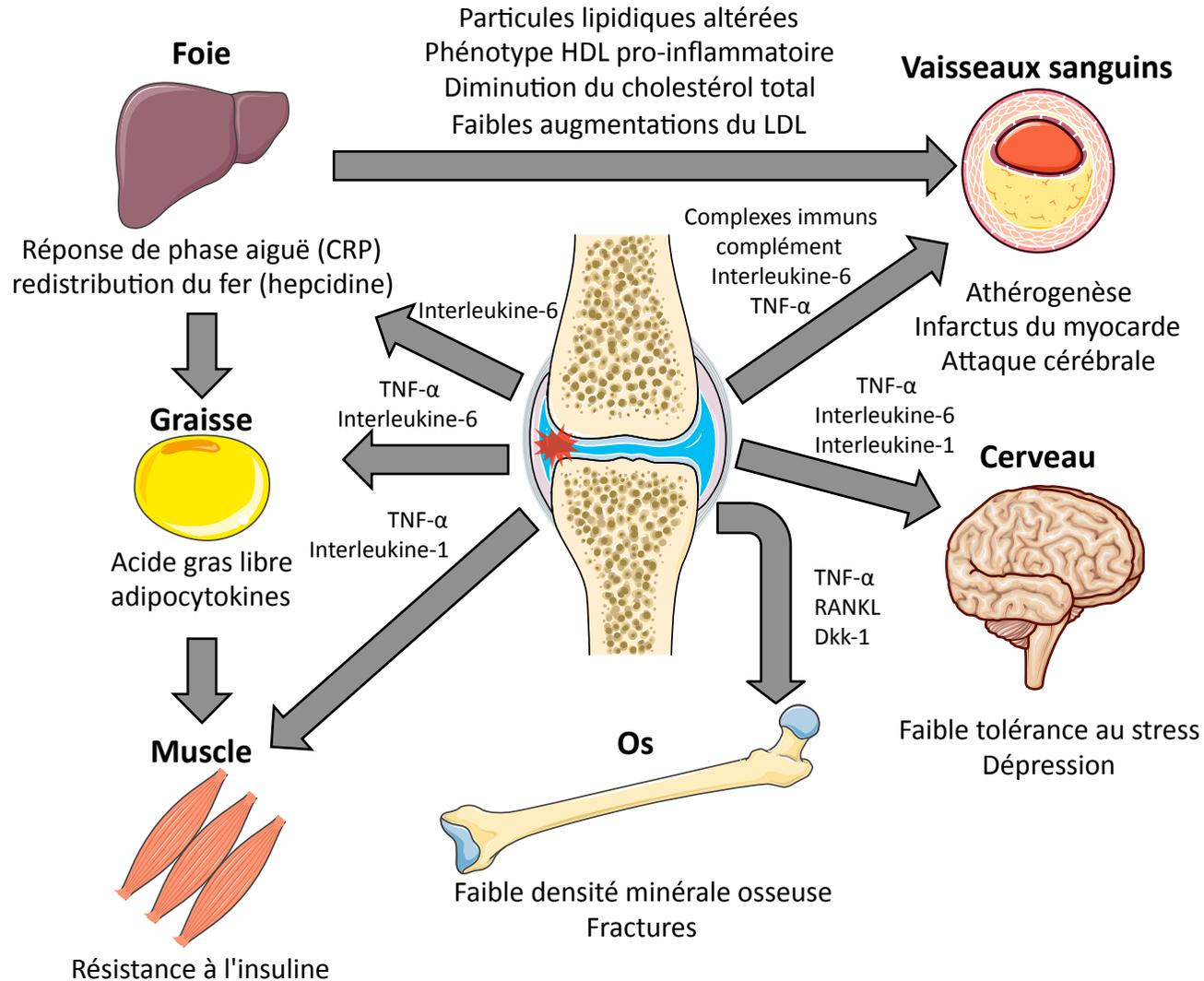
Aspirine



Plusieurs cibles, plusieurs familles de traitements

- Anti cytokiniques :
 - Anti TNF alpha, anti IL1RA, anti IL6
 - Anti IL12/23, anti IL17
- Les immuno-modulateurs :
 - Anti CD20, ANTI CTLA4, anti rank ligand

Action systémique des biothérapies



Première vague : anti tnf alpha et IL1ra

- Etanercept : enbrel*
- Infliximab : remicade*
- Adalimumab : humira*
- Anakinra : kineret*



multiples indications et les plus prescrits en rhumatologie

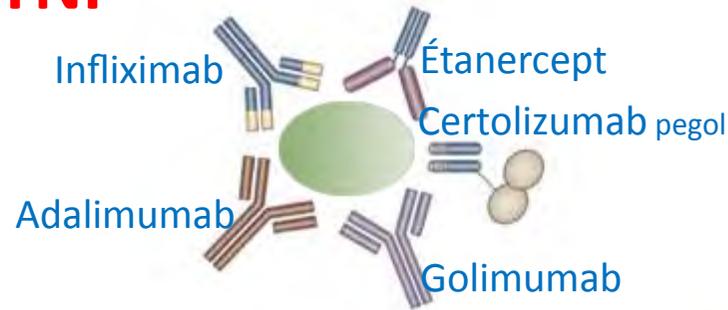
Indications des anti-TNF Chez l'adulte					
Maladie de Crohn	Polyarthrite rhumatoïde	Spondylarthrite ankylosante	Rhumatisme psoriasique	Psoriasis	RCH
					
1999	2000	2003	2004	2005	2006

Seconde vague : tout pour la PR

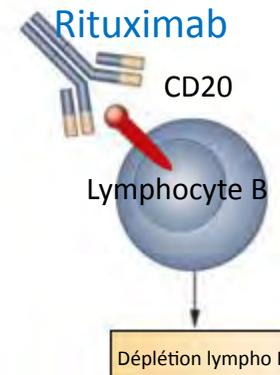
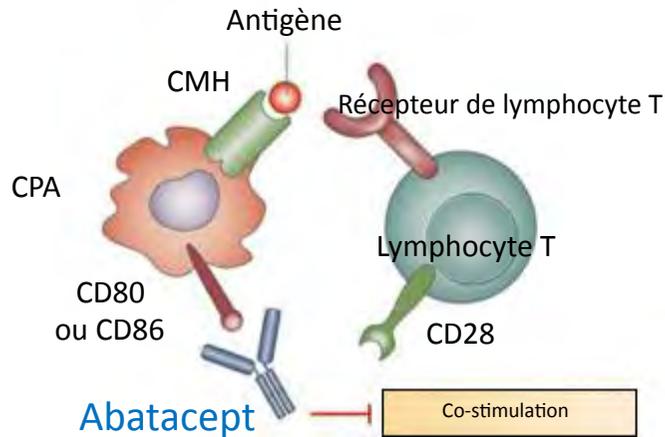
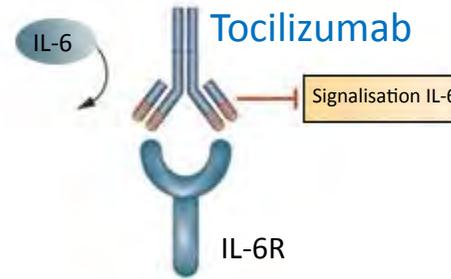
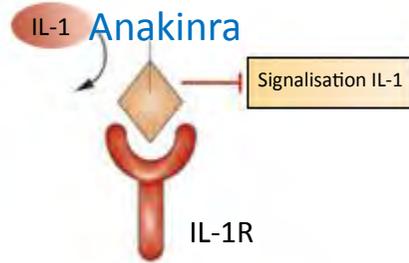
- Abatacept : Orencia*
- Rituximab : Mabthéra*
- Tocilizumab: Roactemra
- nouveaux anti TNF
alpha :
 - Golinumab : simponi*
 - Certolizumab : Cimzia*



Inhibiteurs de TNF



Autres agents biologiques

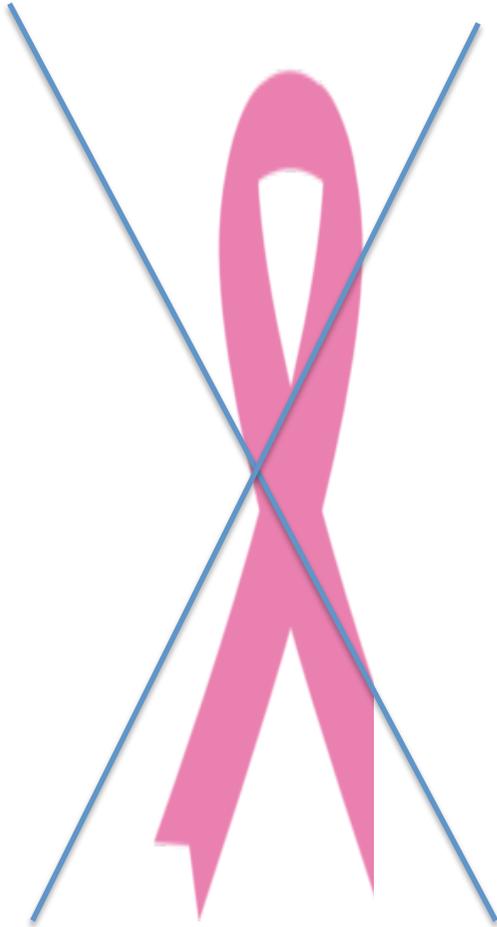


Troisième vague : spa et pso et rhum pso

- Anti IL 12/23 : stélara*
- Anti IL 17 : cosentyx*



Peut on prescrire un biologique à tout le monde? **NON!!!**



Quels bilans avant biothérapie?

PR, SPA, RHUM PSO

- Sont des Facteurs de risque de maladie cardiovasculaires
- entraînent une surmortalité cardiovasculaire
- entraînent un sur risque infectieux
- Rechercher les comorbidités et les traiter!!

Ya t'il des contre indications ?

- Cancer récent de moins de 5 ans
- SEP
- Tuberculose latente
- Ulcères cutanés ou plaie
- BPCO
- Insuffisance cardiaque sévère
- Foyer infectieux

Bilan biologique standard

- Hémogramme
- VS, CRP
- Ionogramme sanguin, Créatininémie
- Transaminases
- Bilan lipidique : cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol , triglycérides surtout pour le tocilizumab
- Electrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des Ig (rituximab)
- AAN

Détection des infections latentes

- Sérologies Hépatite B, Hépatite C, VIH
- Recherche d'une tuberculose latente :
 - par un test intradermique (IDR) à 5 unités de tuberculine ou par des tests à l'interféron (Quantiféron)
- A 48 à 72 heures :
 - Si induration > 20mm → Rifinah : 2cps 3mois
 - Si entre 5 et 10 mm → Quantiféron
 - Si négative : pas de contre indication

Bilan radiologique et ECG

- Cliché thoracique de face
- Panoramique dentaire
- RX sinus
- Mammographie

Penser à vérifier et mettre à jour
les vaccins



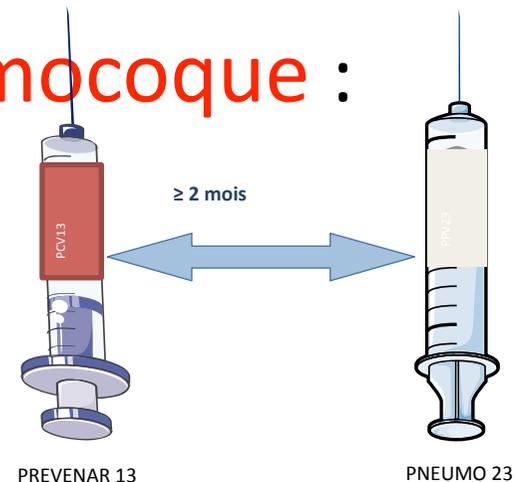
BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle : Contre-indiqués

– Si :

- Immunosuppresseurs synthétiques dont MTX
- Biomédicament
- Corticothérapie ≥ 10 mg prednisonne ≥ 2 semaines ou bolus ≤ 3 mois



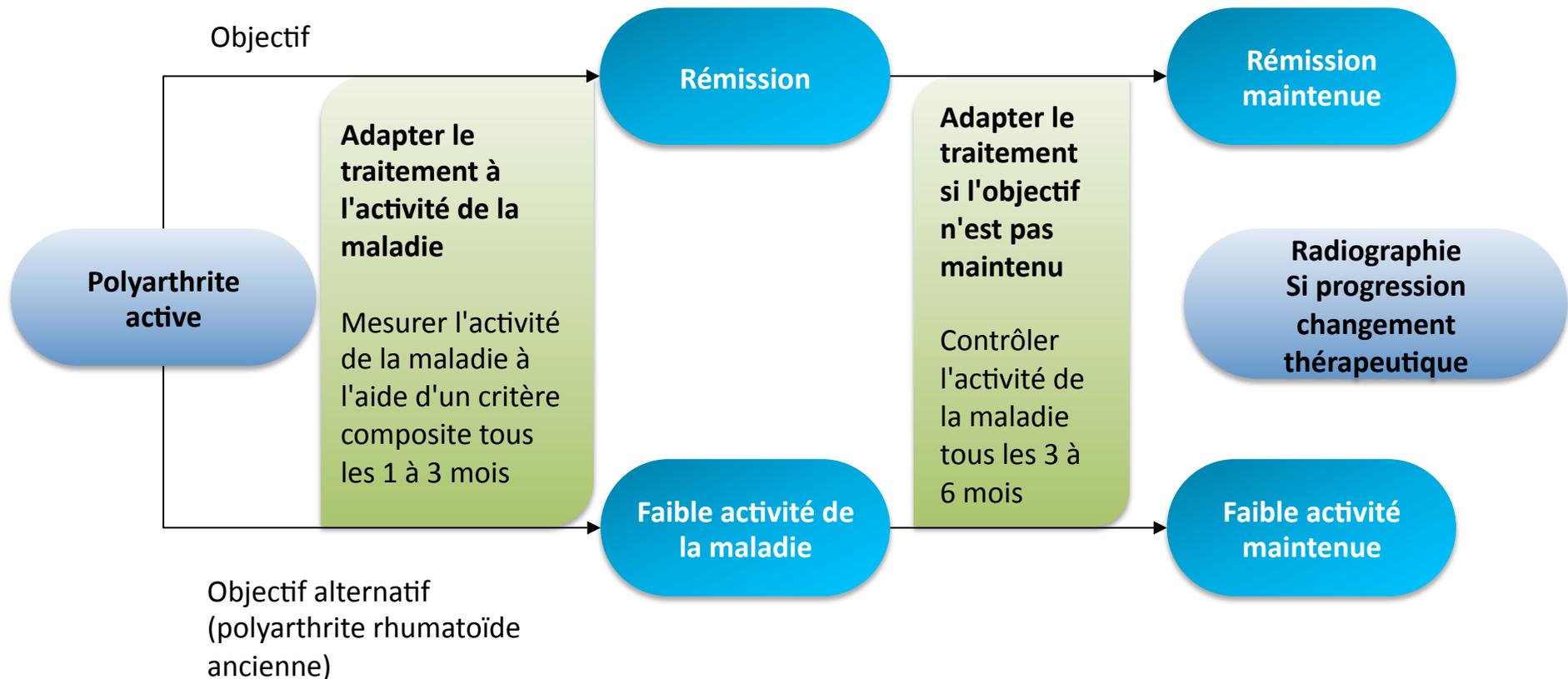
- **Mise à jour des vaccinations : carnet vaccinal**
 - ≥ 2 semaines avant le début pour les vaccins inactivés
 - Pas d'interruption du traitement pour les rappels
 - Si pas de varicelle connue : faire dosage des Ac
 - Si Ac- : vacciner avant initiation de la biothérapie
- **Vaccination contre la grippe** : Tous les ans
- **Vaccination contre le pneumocoque** :



Biothérapies quelle place?

QUAND LES UTILISER?

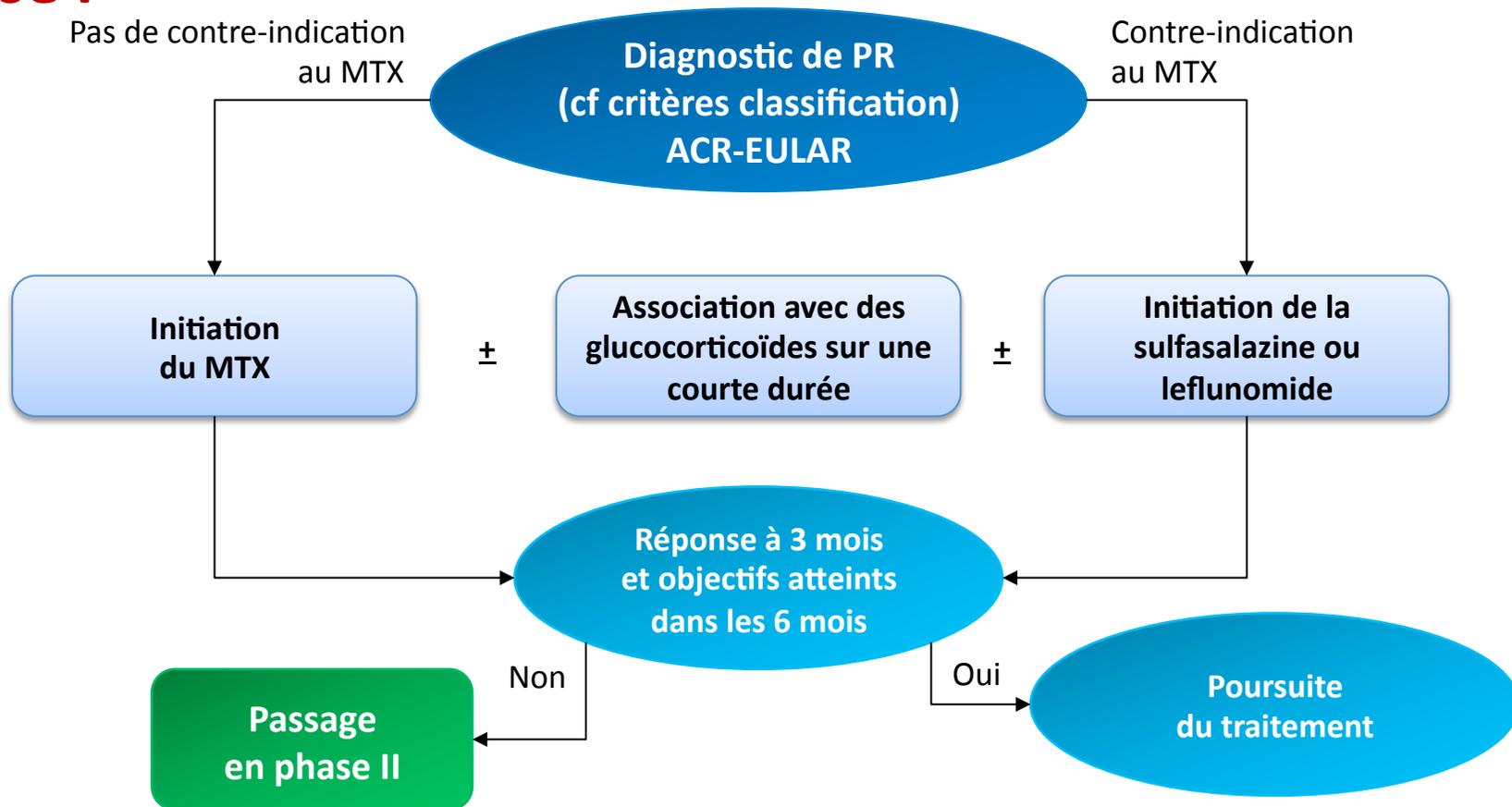
Principe général de la prise en charge d'une PR : rémission



Recommandations de la SFR pour la prise en charge de la PR

Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante

Phase I



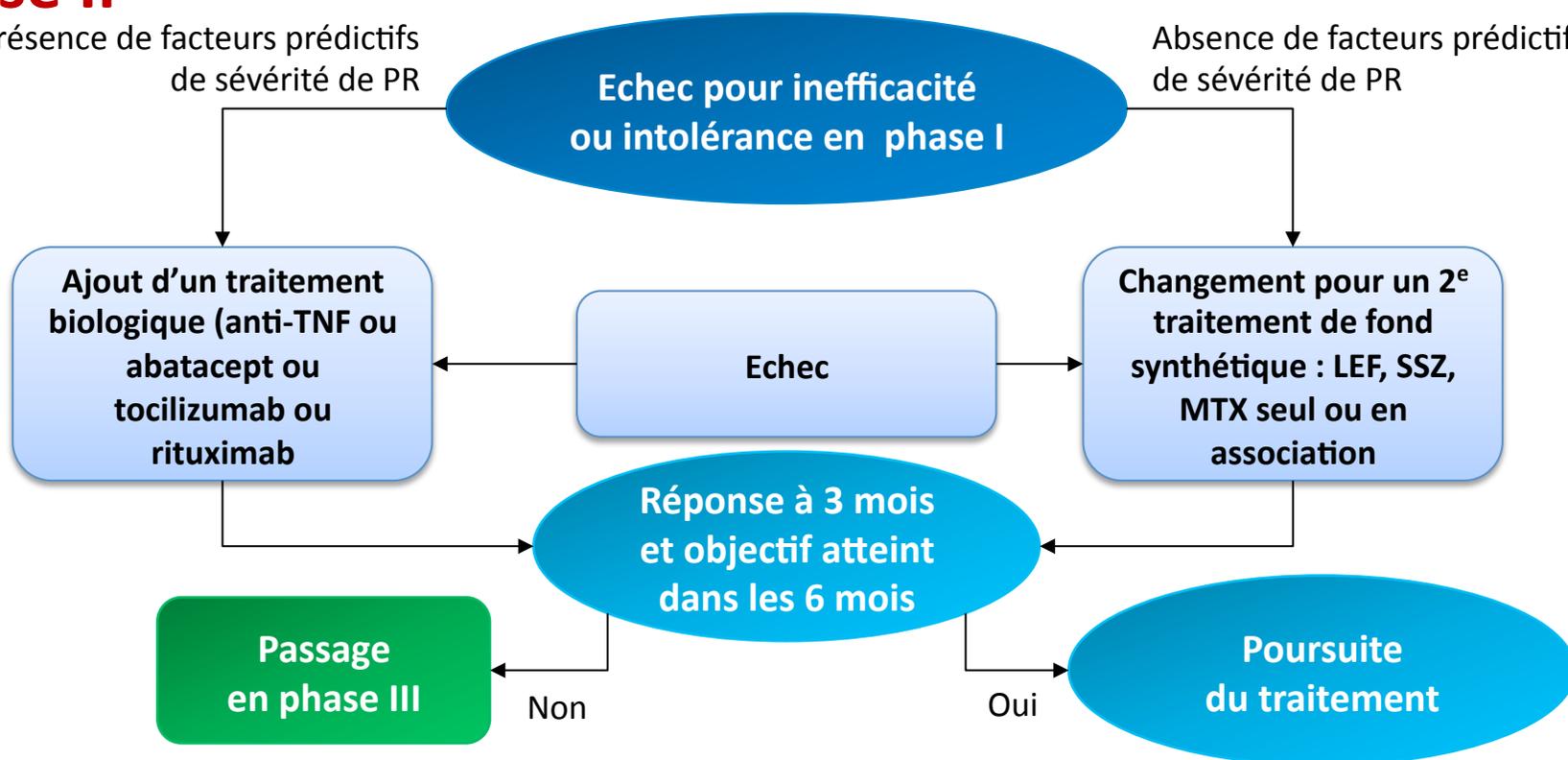
Recommandations de la SFR pour la prise en charge de la PR

Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse au MTX

Phase II

Présence de facteurs prédictifs de sévérité de PR

Absence de facteurs prédictifs de sévérité de PR



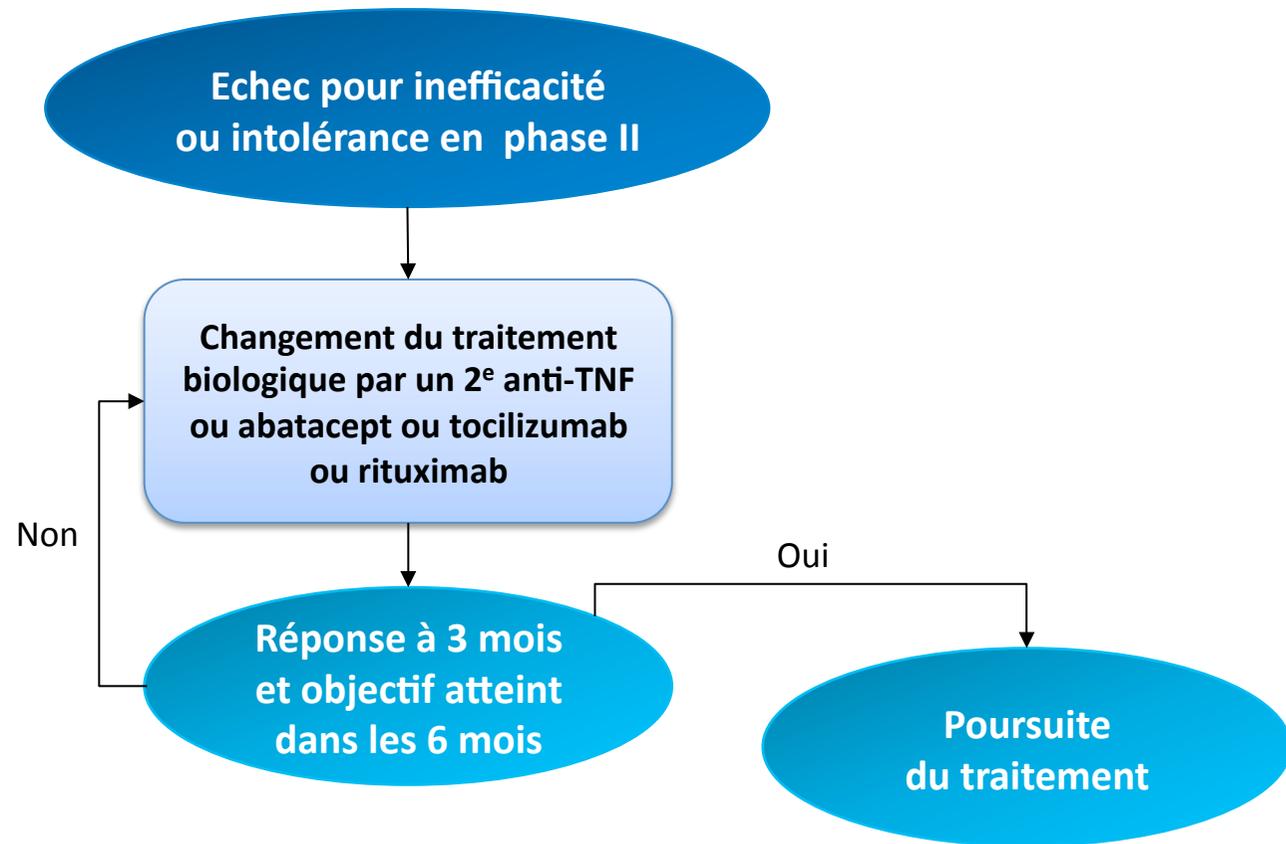
Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA

Rituximab : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

Recommandations de la SFR pour la prise en charge de la PR

Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse à une biothérapie

Phase III



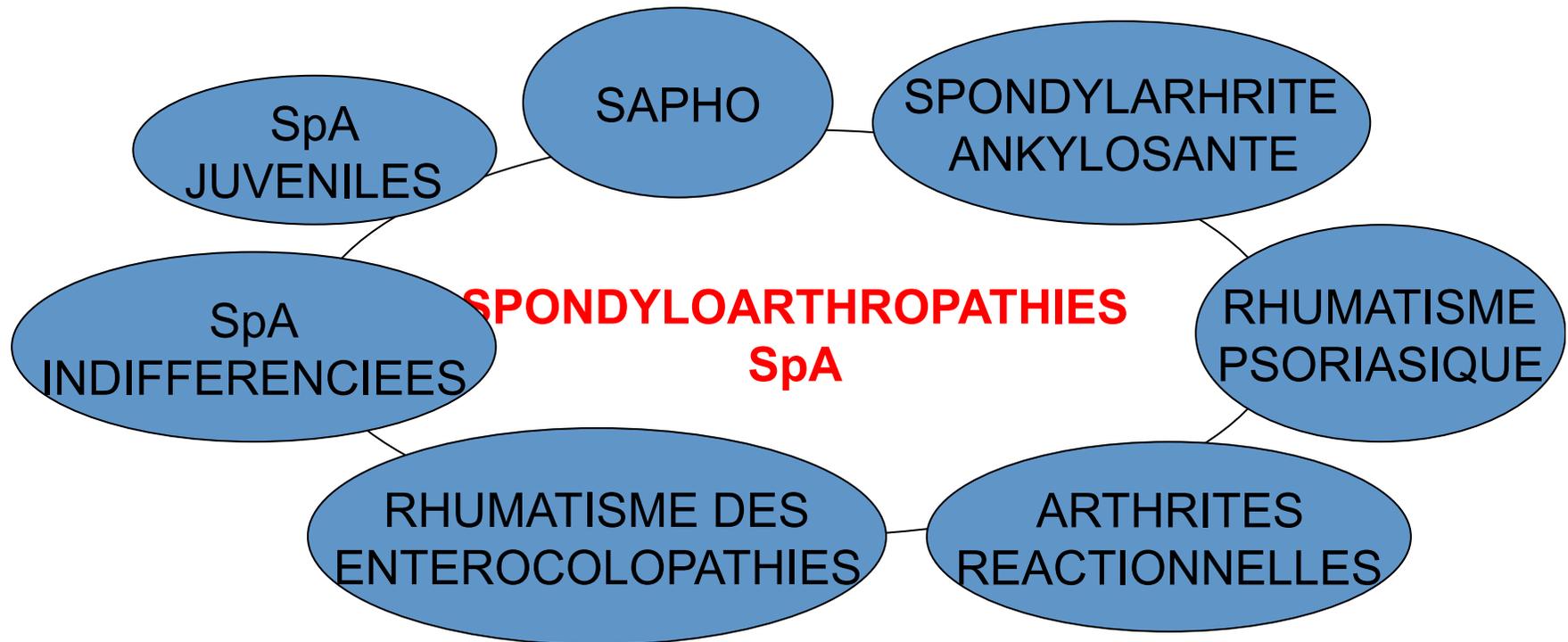
Plus jamais ça !!



Biothérapie et spondylo-arthropathies?



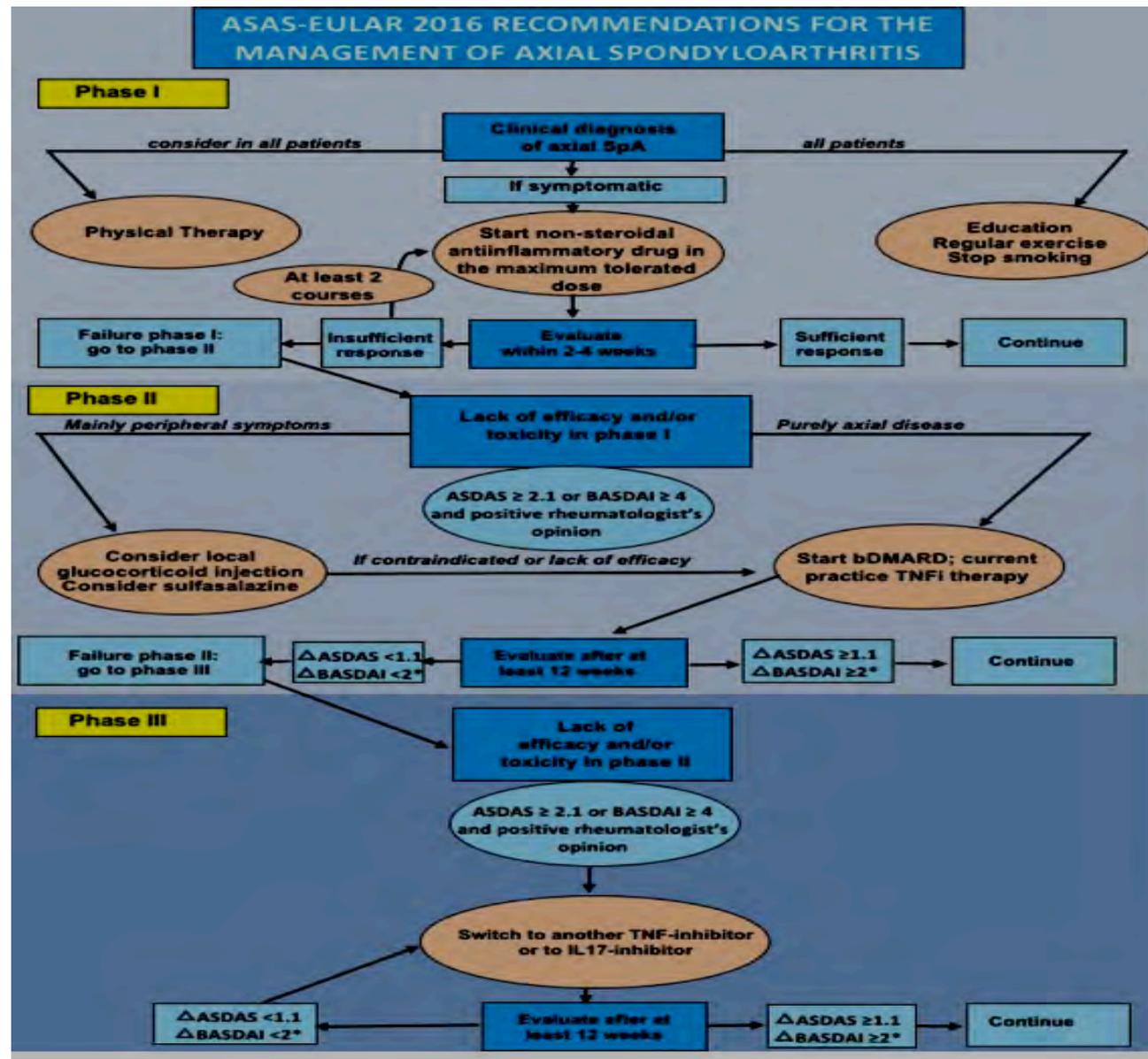
Le concept de spondylo-arthropathie (SpA)







Recommandations Eular 2016 :



Quid du rhumatisme psoriasique?

- les Biothérapies sont efficaces
 - sur les atteintes articulaires périphériques
 - Atteintes rachidienne « axiales »
 - Atteintes cutanées
 - Atteintes unguéales
 - Dactylites
 - Avec des produits plus efficaces sur certaines localisations que d'autres

Rhumatisme psoriasique : peau et articulation



Dactylite ou orteil et doigt en saucisse

Formes périphériques

Les dactylites ... Critère CASPAR ... Doigt ou orteil « en saucisse »

→ L'atteinte dite en « rayon »



Cofer

www.lecofer.org



Cofer

www.lecofer.org



Critère CASPAR de diagnostic

- Psoriasis , atcd familial ou perso de psoriasis
- Dystrophie unguéale typique
- Dactylite ou atcd de dactylite
- Absence de facteur rhumatoïde
ostéoformation juxta articulaire radiologique
- Score 2 pour psoriasis, 1 pour les autres
 - Dq si score sup ou égal à 3
 - Sensibilité 91%

Type de psoriasis cutané le plus souvent associé au rhumatisme



**Certains types de psoriasis cutanés
sont-ils prédictifs d'une atteinte
articulaire?**



Quelles explorations complémentaires envisager ?

RADIOLOGIE

Radiographies standard

⇒ « **Ostéoformation juxta-articulaire** » (CASPAR)



Quelles explorations complémentaires envisager ?

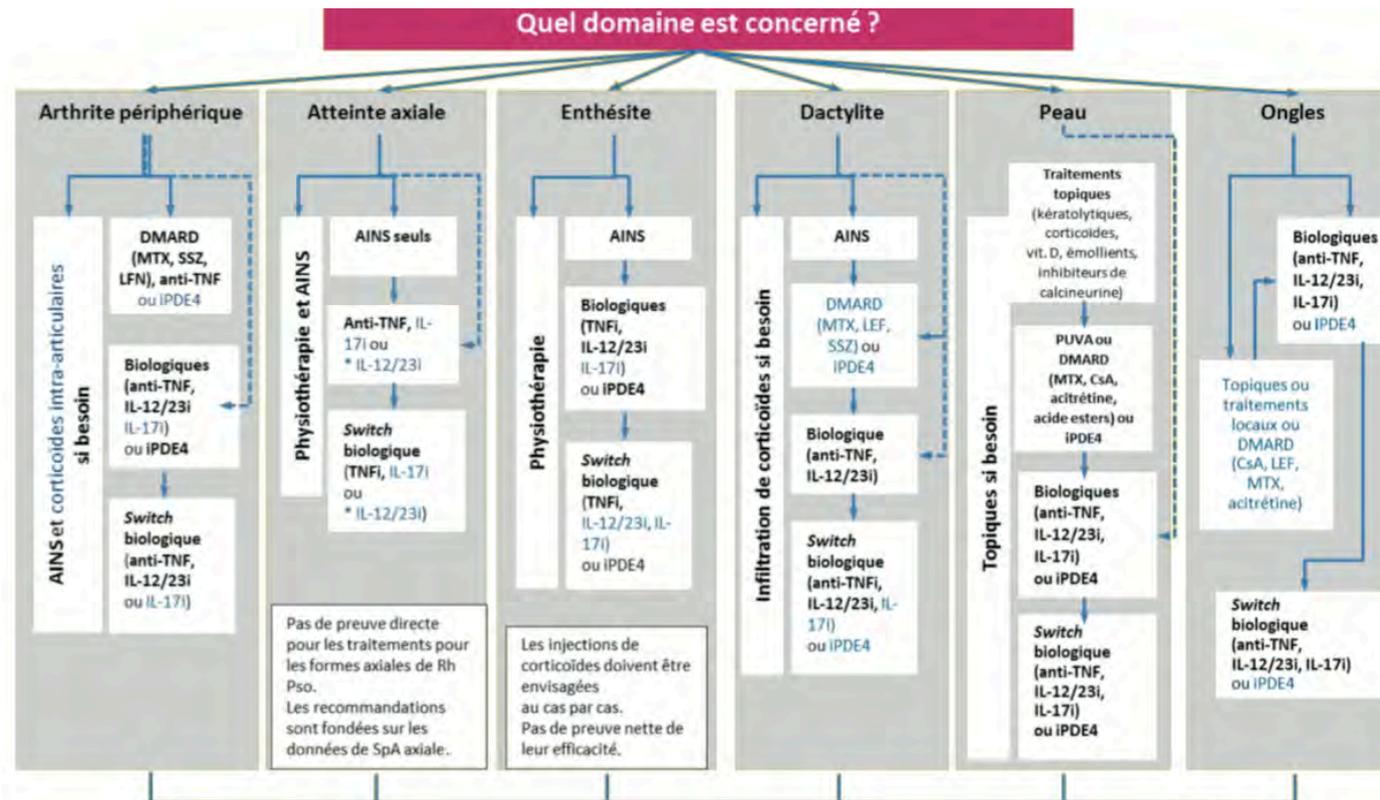
RADIOLOGIE

Radiographies standard

⇒ Une séméiologie parfois caractéristique ...

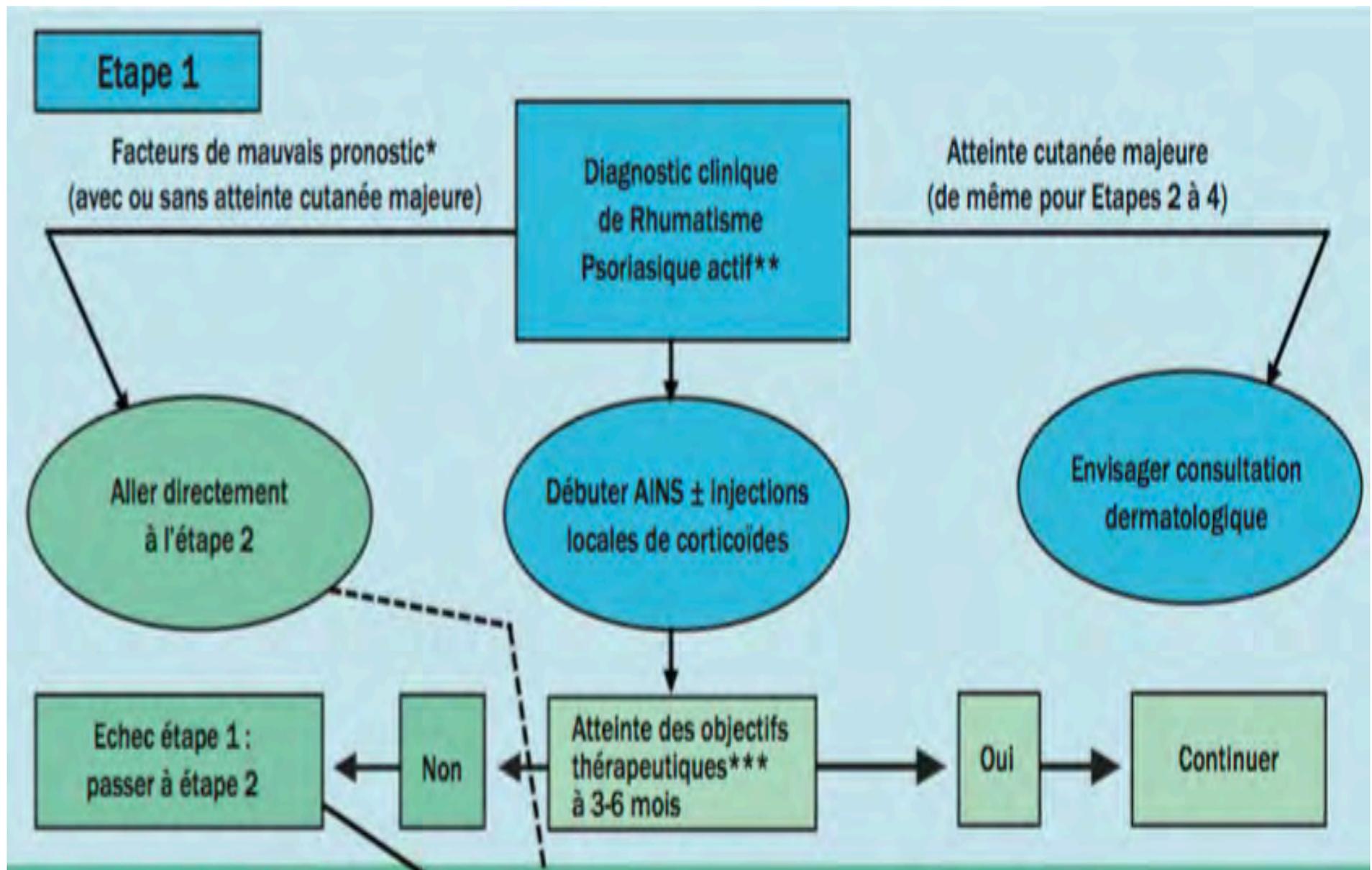


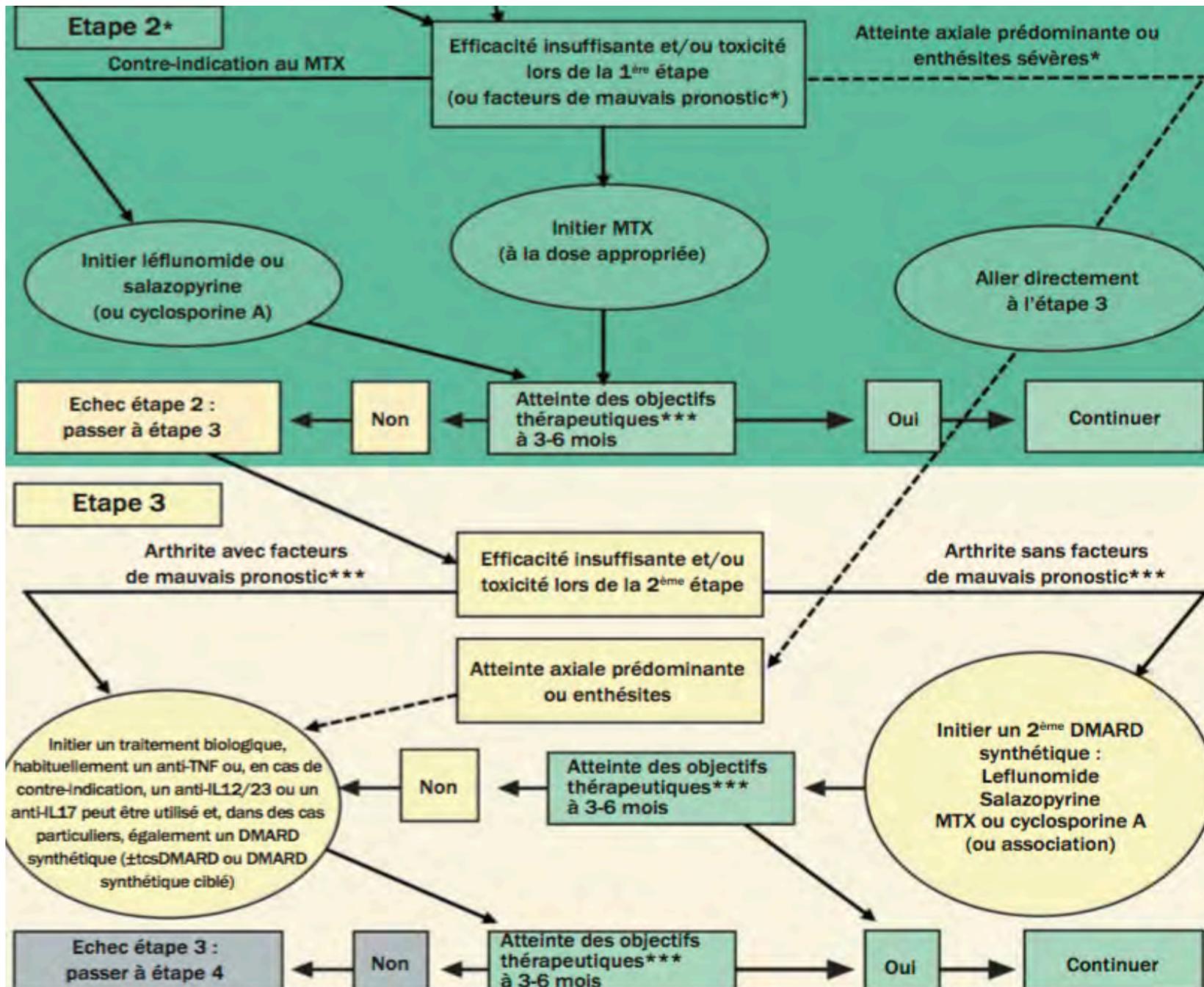
Recommandation GRAPPA 2016



- Évaluer l'activité, son impact et les facteurs pronostiques
 - Prendre en compte les traitements antérieurs, le choix du patient, les autres maladies et les comorbidités.
- Le choix du traitement devra prendre en compte le plus de domaines possibles

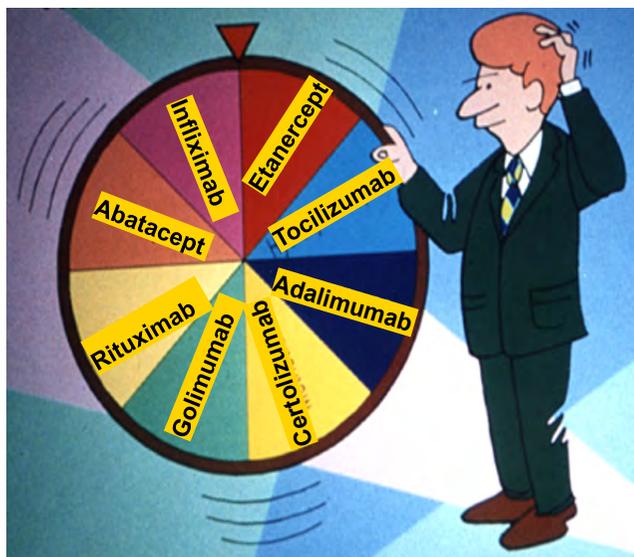
Traitement du rhumatisme psoriasique





Traitement de la PR, SPA et Rhumatisme psoriasique

- Un arsenal thérapeutique « riche »
- De nombreux critères de choix ...
 - **Liés à la maladie** : sévérité clinique, MEA, ...
 - **Liés au malade** : âge, sexe, ATCD, comorbidités, souhaits, ...
 - **Liés au traitement** : **mécanismes d'action, ...**
rapidité d'action, efficacité RX, galénique, ...
sévérité des EI, modalités de surveillance, coût,
 - **Liés au médecin** : opinion du prescripteur, école de formation, FMC, habitudes prescriptionnelles, ...



Le choix du patient

- **Globalement**
 - 55 % des patients préfèrent les formes SC
 - 45 % préfèrent l'IV
- **Quels sont les déterminants principaux ?**
 - L'âge des patients
 - < 60 ans : majoritairement pour la SC
 - > 60 ans : majoritairement pour l'IV
 - L'éloignement géographique de l'hôpital

Tolérance clinique

- Evaluer à chaque administration sc ou IV
 - Douleur, rougeur, prurit
 - Rash ou douleur thoracique
- Rechercher l'absence de contre indication :
 - Pas d'infection en cours, pas de chirurgie programmée
 - Pas de soin dentaire à risque septique
 - Pas de adénopathie, examen cutané, etc....
- Rechercher d'éventuels effets paradoxaux
- Ne pas hésiter à différer les injections si besoin et selon la demi vie du produit

Tolérance biologique

- Bilan bio classique tous les 3 mois : anémie, thrombopénie, cytolyse
- Recherche d'absence de sd inflammatoire
- Bilan lipidique régulier pour le tocilizumab
- Permet de suivre l'efficacité du traitement
critères DAS OU ASDAS

Le DAS28 en pratique

Évaluation de la réponse thérapeutique+++

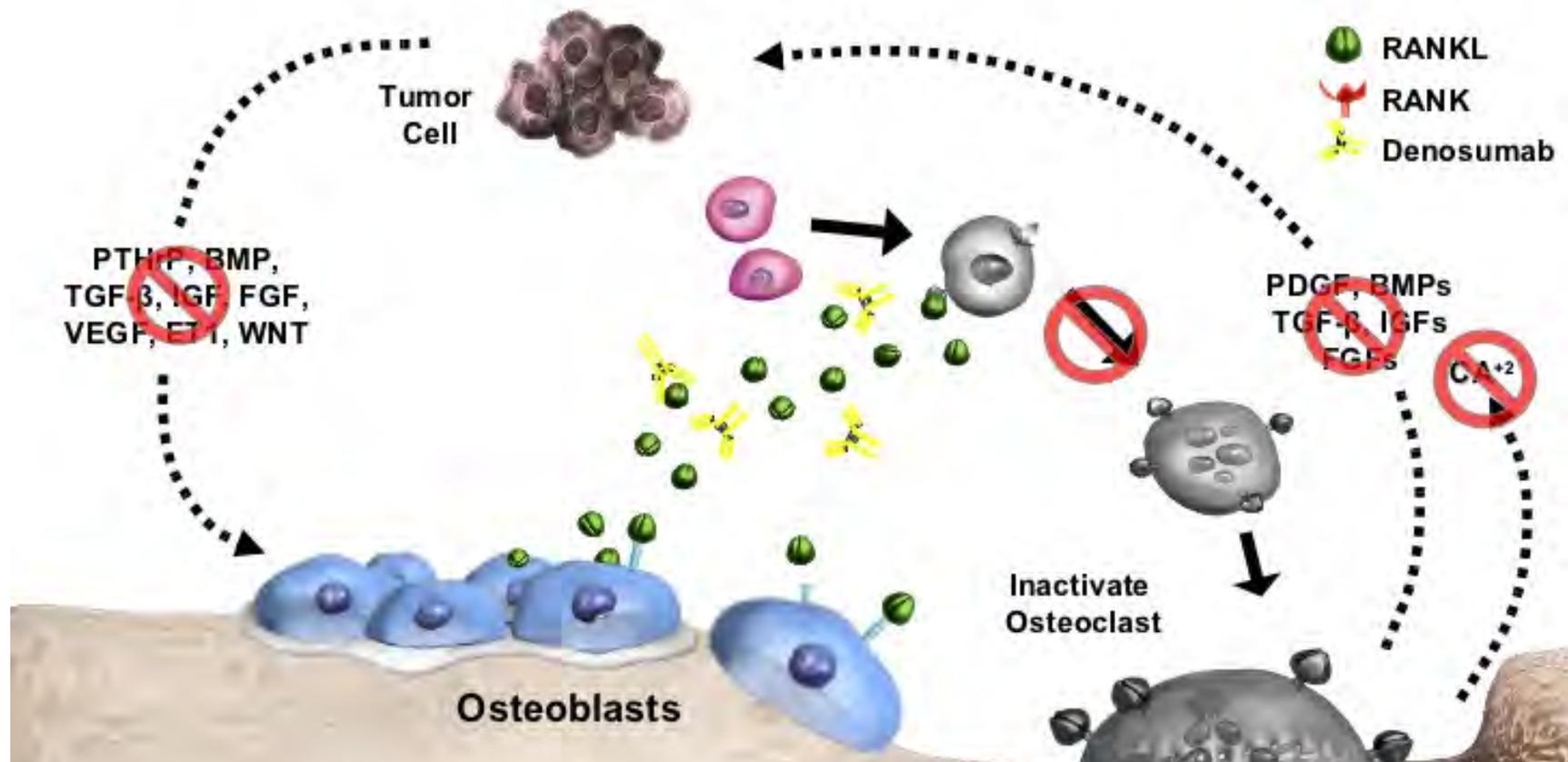
Variation DAS28	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
DAS28 actuel			
< 3,2	Bonne réponse	Réponse modérée	Pas de réponse
3,2-5,1	Réponse modérée		
> 5,1		Pas de réponse	

L'ostéoporose a aussi son anticorps monoclonal!

- **Dénosumab : Prolia***
 - anti rank ligand
 - Prolia* 60mg sc tous les 6 mois
- **seconde intention** après bisphosphonates si échec ou intolérance



Osteoclast Formation, Function and Survival



Une Révolution... *En Marche!*

- **Nouvelles voies** : anti blys, baff, anti jak...
- **Nouvelles indications** : dans l' os, l'inflammatoire, l'arthrose, la douleur...
- **Toujours plus ciblées**
- **Toujours plus couteuses** mais arrivée des biosimilaires

Merci !!!!

MH GUYOT

CH Victor Provo

Adaptation posologique en cas d'effets indésirables hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	RoACTEMRA IV Conduite à tenir	RoACTEMRA SC Conduite à tenir
> 1 à 3 x LSN	<p>Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle réduire la posologie de RoACTEMRA® à 4 mg/kg ou interrompre RoACTEMRA jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique</p>	<p>Modifier la dose du DMARD associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle réduire la fréquence d'injection RoACTEMRA à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre RoACTEMRA jusqu'à la normalisation de l'ALAT ou de l'ASAT. Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les 2 semaines, en fonction de l'état clinique</p>
> 3 à 5 x LSN (confirmée par des dosages répétés)	<p>Interrompre le traitement par RoACTEMRA® jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par RoACTEMRA®</p>	
> 5 x LSN	<p>Arrêter le traitement par RoACTEMRA®</p>	

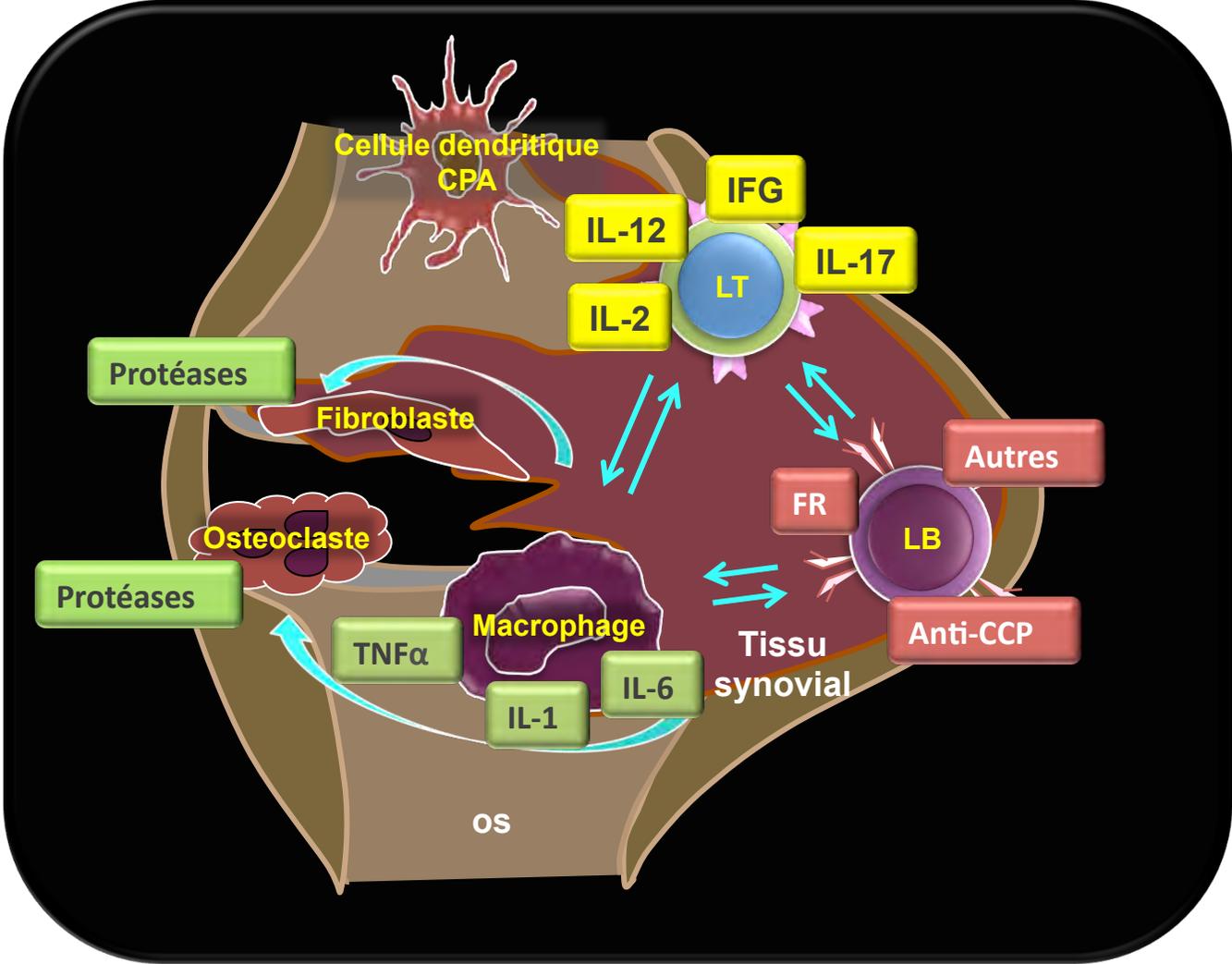
Adaptation posologique en cas d'effets indésirables hématologiques

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /L)	RoACTEMRA IV Conduite à tenir	RoACTEMRA SC Conduite à tenir
> 1 000	Maintenir la dose recommandée	
> 500 < 1 000	Interrompre le traitement par RoACTEMRA®. Lorsque les neutrophiles sont supérieures à 1 000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet.	Interrompre le traitement par RoACTEMRA® Lorsque les neutrophiles sont supérieures à 1 000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement par RoACTEMRA® à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet
< 500	Arrêter le traitement par RoACTEMRA®	

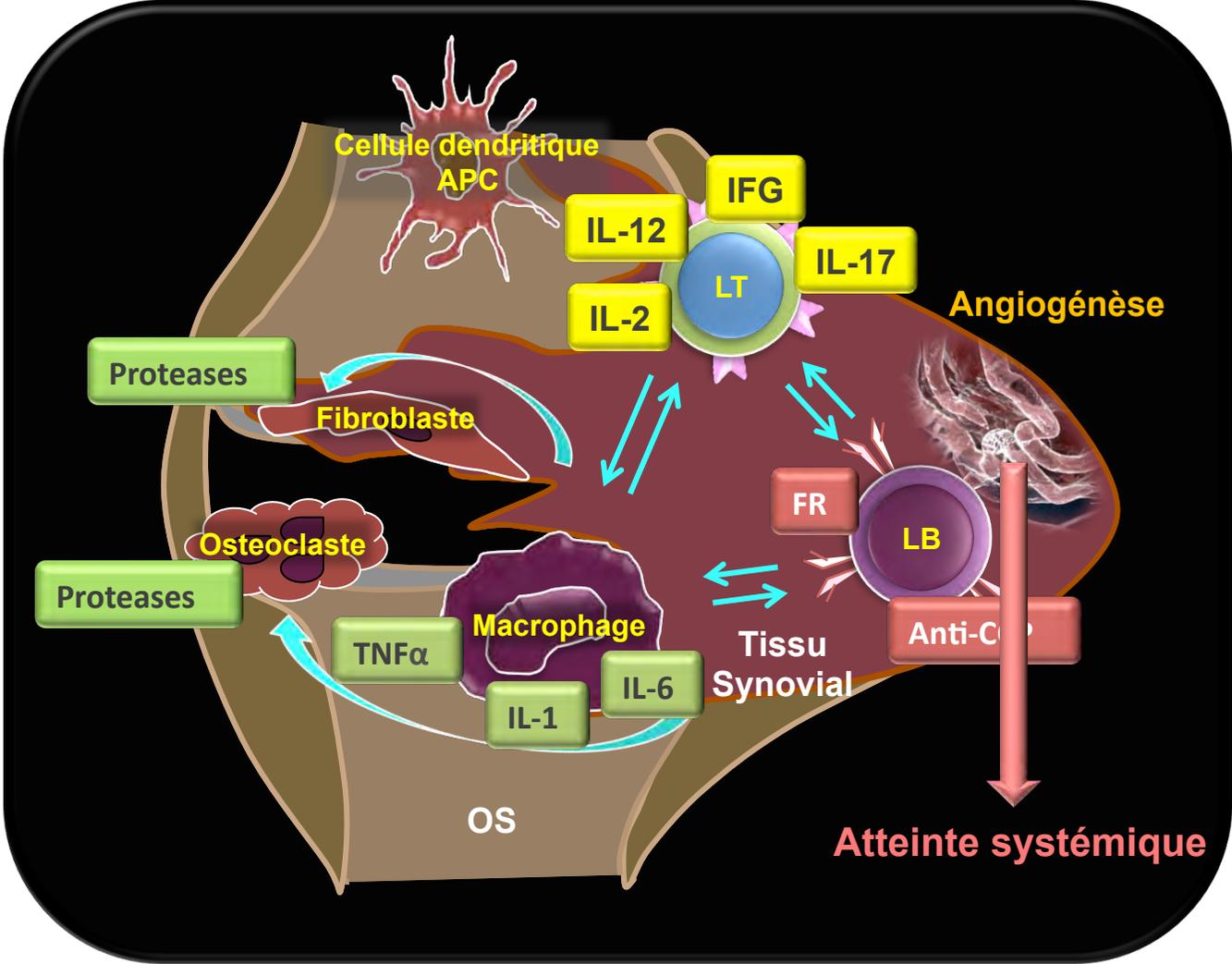
Adaptation posologique en cas d'effets indésirables hématologiques

Numération plaquettaire (cellules/ μ l)	RoACTEMRA IV Conduite à tenir	RoACTEMRA SC Conduite à tenir
50 000 à 100 000	Interrompre le traitement par RoACTEMRA®. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet.	Interrompre le traitement par RoACTEMRA® Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet
< 50 000	Arrêter le traitement par RoACTEMRA®	

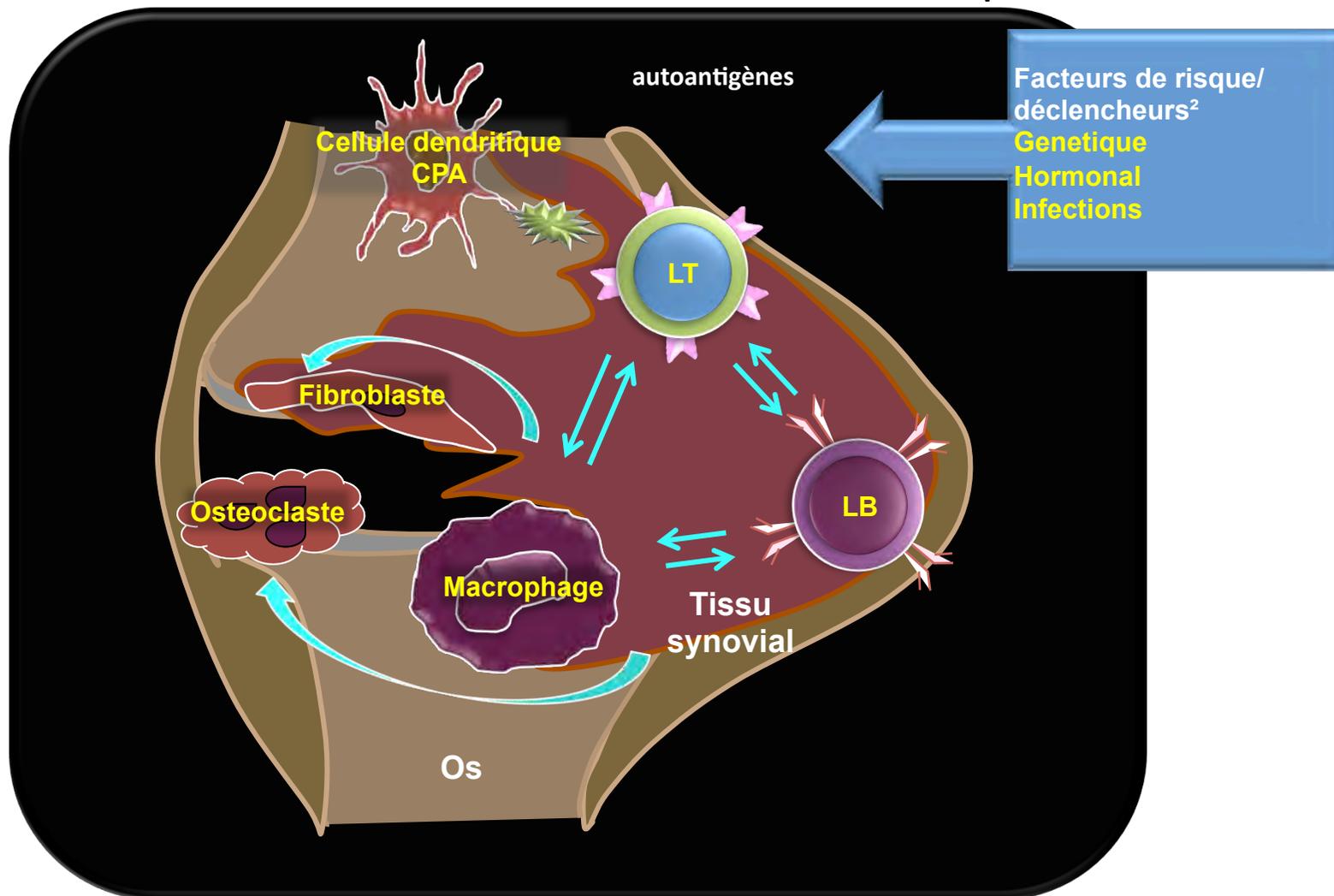
La physiopathologie de la PR implique de nombreuses cellules et leurs médiateurs au sein d'un réseau complexe



La physiopathologie de la PR implique de nombreuses cellules et leurs médiateurs au sein d'un réseau complexe¹

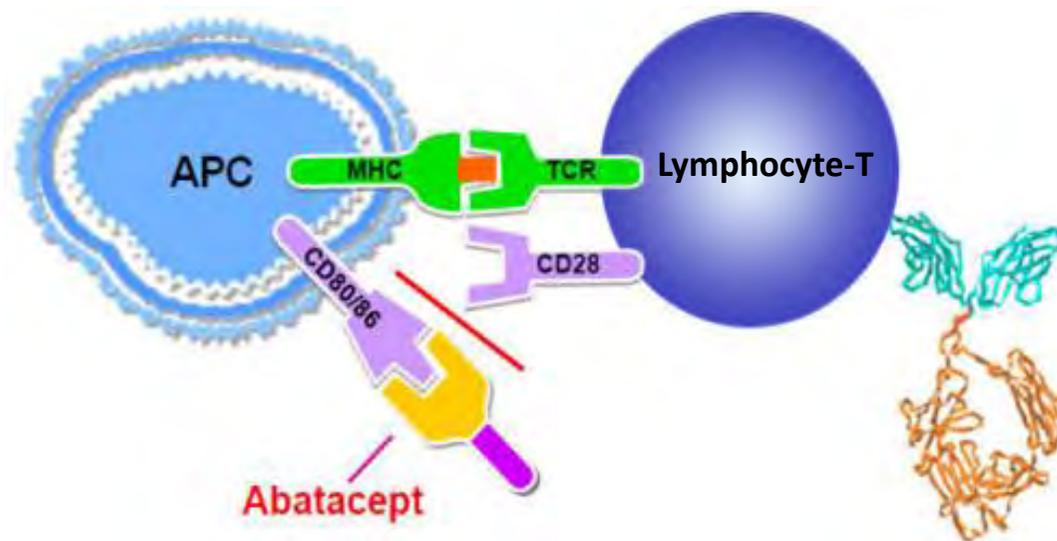


La physiopathologie de la PR implique de nombreuses cellules et leurs médiateurs au sein d'un réseau complexe



Abatacept

- Bloque la costimulation, en empêchant la liaison de CD80/86 avec CD28, inhibe la prolifération et l'activation de tous les sous-types de lymphocytes T, Tregs inclus¹



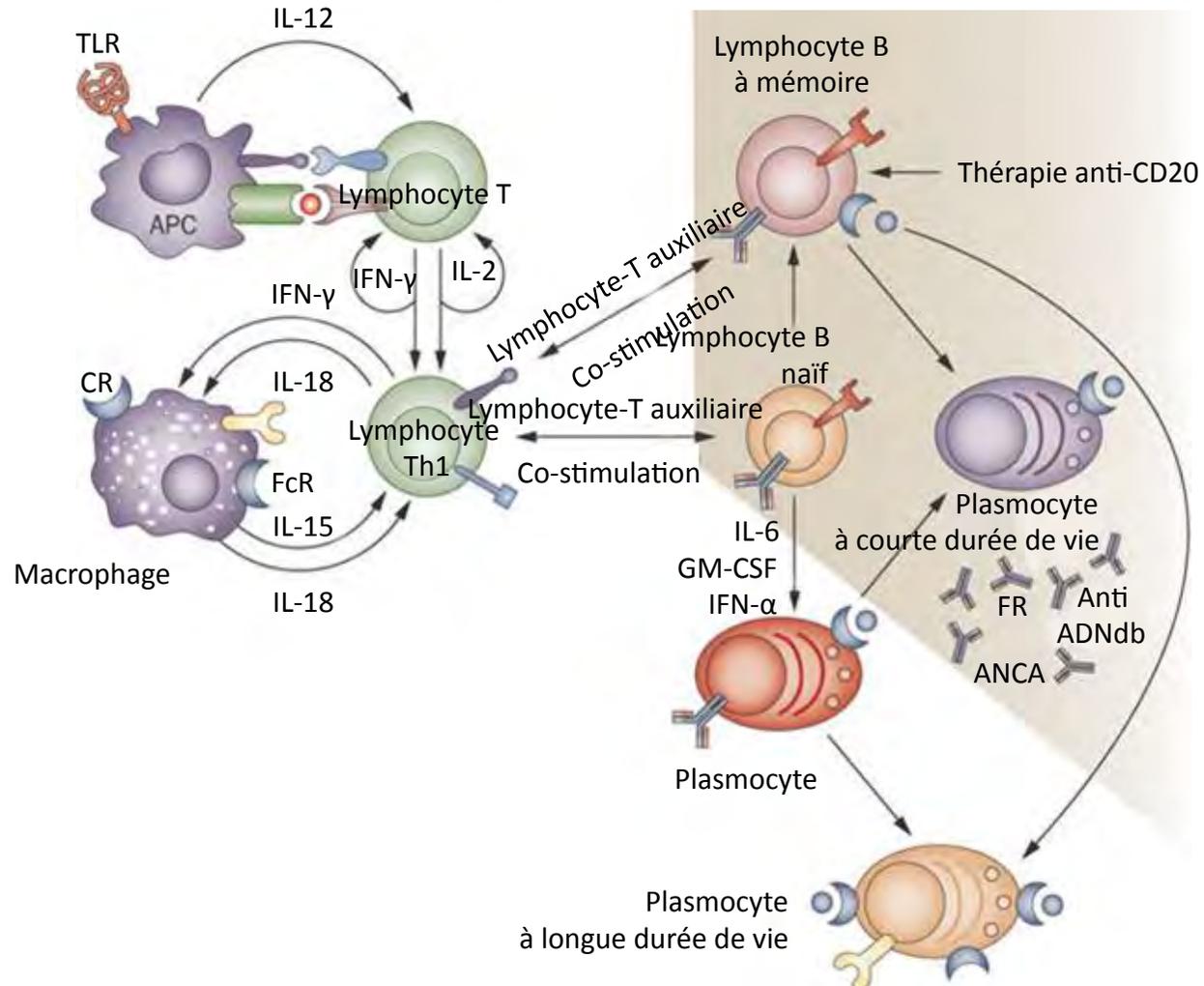
Abatacept module la réponse immunitaire par liaison au CD80/CD86 sur une cellule présentatrice d'antigène (APC), telle qu'une cellule dendritique, empêchant ainsi la liaison costimulatrice de CD28 sur les lymphocytes T naïfs et l'activation des lymphocytes T atténuateurs

1 Pieper J. et al, CTLA4-Ig(Abatacept) therapy modulates T cell effectors function in auto-antibody positive rheumatoid arthritis patients. BMC Immunol 2013, 14, 34

Suivi biologique sous TCZ SC

Paramètres	Fréquence - Contrôle
Neutrophiles Plaquettes	4 à 8 semaines après le début du traitement Puis conformément aux bonnes pratiques cliniques
ALAT/ASAT	Toutes les 4 à 8 semaines, pendant les 6 premiers mois de traitement Puis toutes les 12 semaines
Paramètres lipidiques	4 à 8 semaines après le début de traitement Puis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies

Rituximab induit une déplétion transitoire lymphocytaire B avec diminution des B mémoires, B auto-réactifs et présentation antigénique B



Roll P et al, Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment *Arthritis Rheum* 2008; 58, 1566-75

les anti-TNF en combinaison avec le MTX présentent un mécanisme d'action synergique

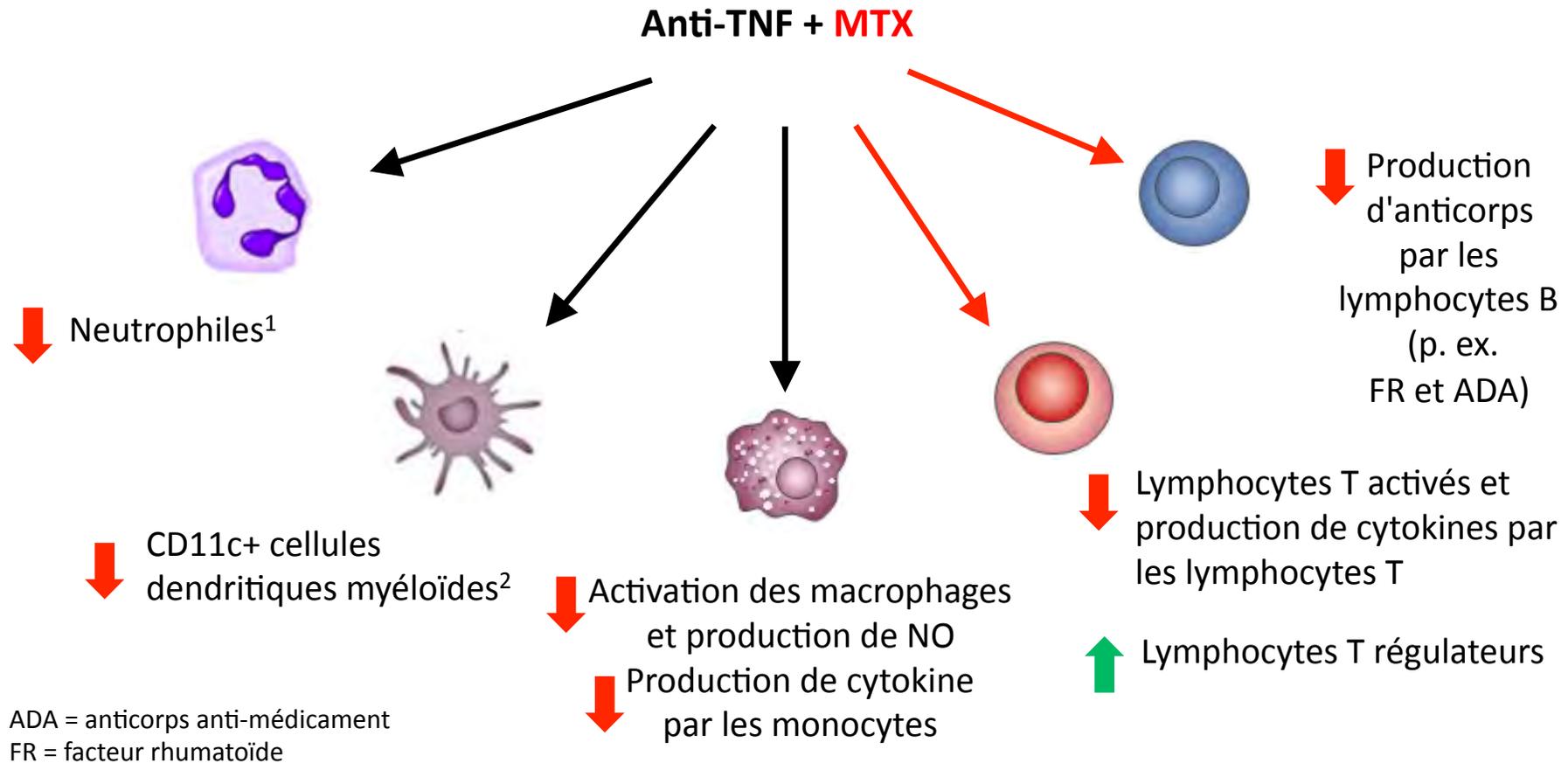
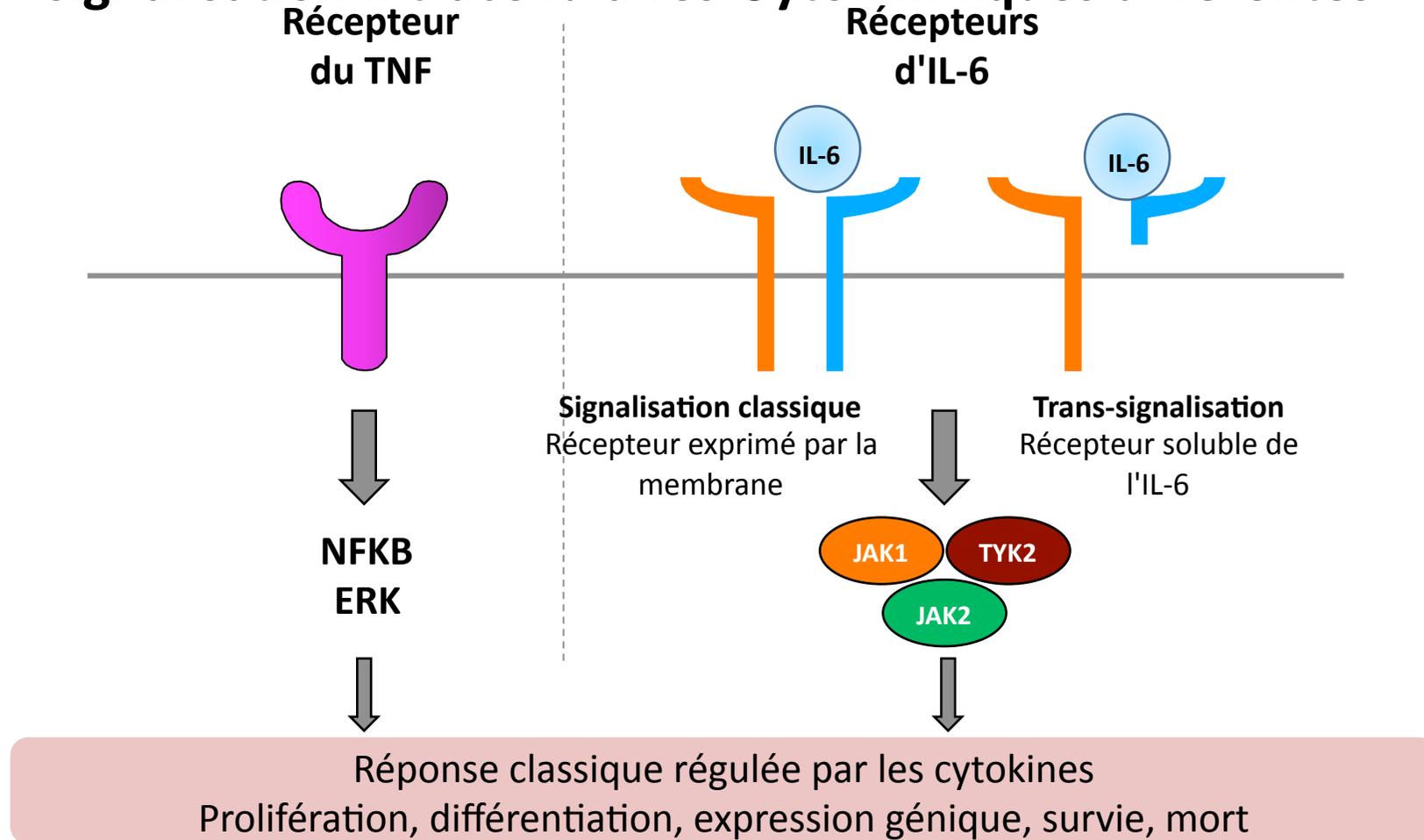


Figure adapted from Witte T, *Z Rheumatol* 2013; 72:279–286.

1. Dominical VM, et al. *Scand J Immunol* 2011; 73:309–318;
2. Balanescu A, et al. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25:9–18;
3. Perkins DJ, et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2205–2210;
4. Johnson WJ, et al. *J Rheumatol* 1988; 15:745–749;
5. Wijngaarden S, et al. *Rheumatology* 2005; 44:729–734;
6. Rossol M, et al. *J Immunol* 2007; 179:4239–4248;
7. Neurath M, et al. *Clin Exp Immunol* 1999; 115:42–55;
8. Krieckaert C, et al. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:217.

Les anti-TNF et le tocilizumab affectent des voies de signalisation intracellulaires Cytokininiques différentes



NFKB = facteur nucléaire-KB ; ERK = kinase régulée par un signal extra-celulaire ;
IL-6 = interleukine-6 ; JAK = Janus-activated kinase ; TYK2 = tyrosine kinase 2