

Les biothérapies

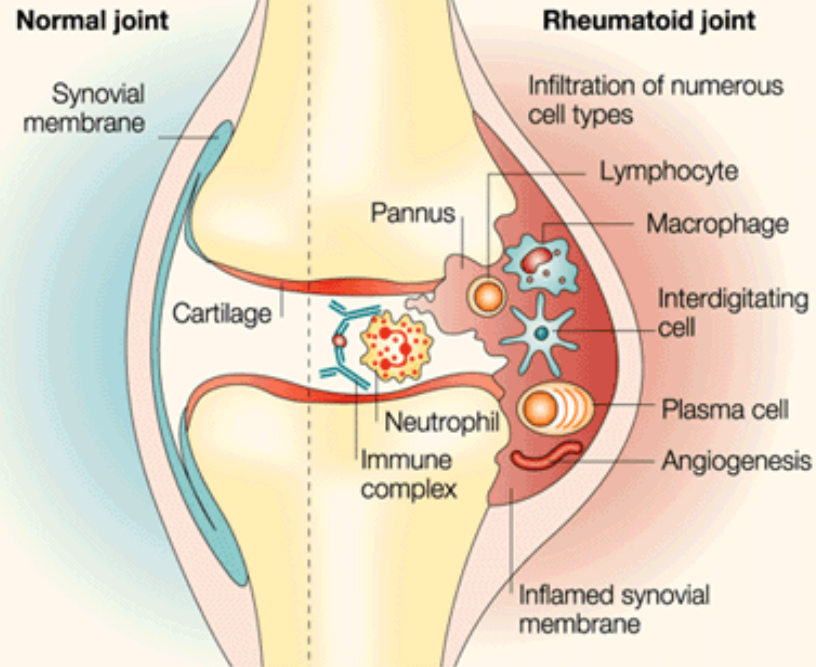
C'est quoi?

En 2010, on dispose de traitements anti-rhumatismaux

permettant d'éviter cela ...

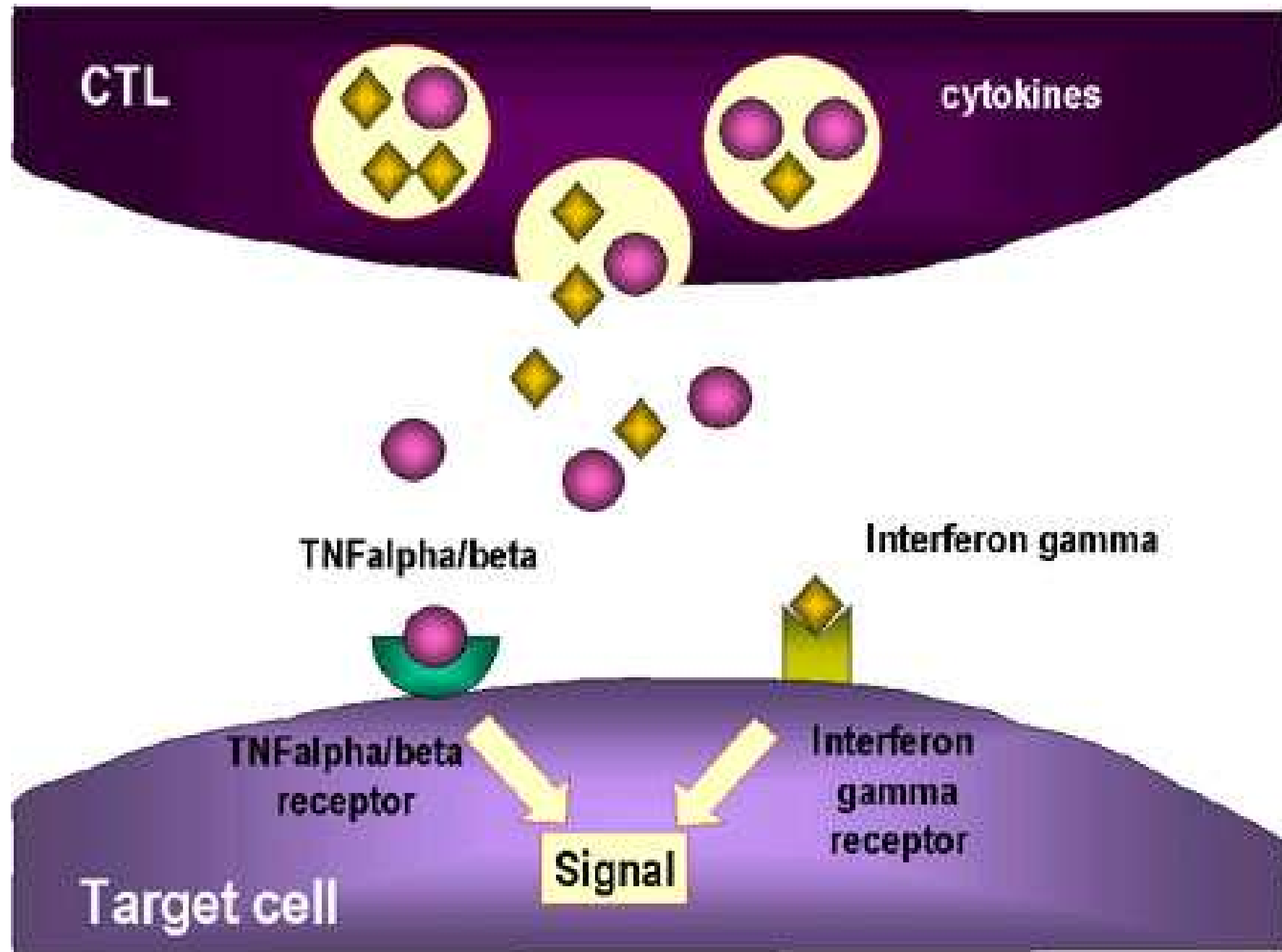


Comparison of normal and rheumatoid joints



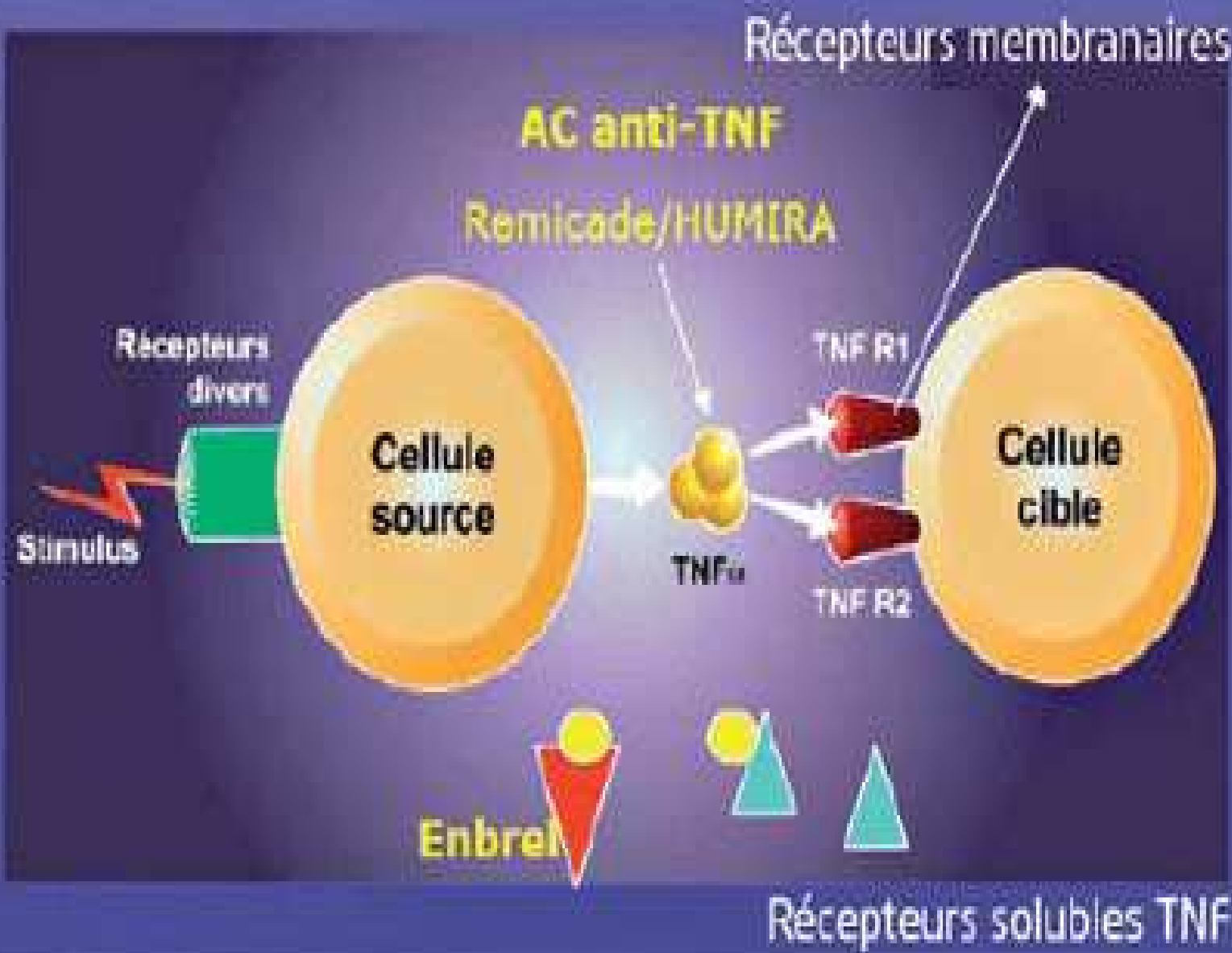
Rheumatoid hands: deformities and their structural basis





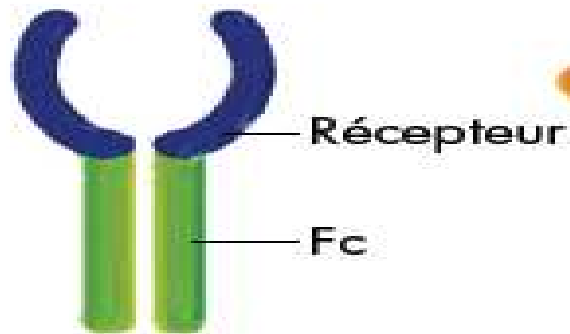
Anti TNF	anticytokines	Anti lymphocyte T	Anti-lymphocytes B
Adalimumab (humira)	Anakinra	Abatacept (orencia)	Rituximab (mabthera)
Etanercept (enbrel)	Tocilizumab (roactemra)		
Infliximab (remicade)			
Certolizumab (cimzia)			
Golimumab			

Contre indications communes	Bilan préthérapeutique	Recommandations particulières
<p>Infections Tumeurs et troubles lymphoprolifératifs de moins de 5 ans</p>	<p>ATCD infectieux, néoplasiques Rx pulm Bilan BR Serologies VIH, Hepatites Grossesse Vaccinations</p>	<p>SEP Insuffisance cardiaque Pathologie hépatique Hypercholestérolémie diverticulite</p>

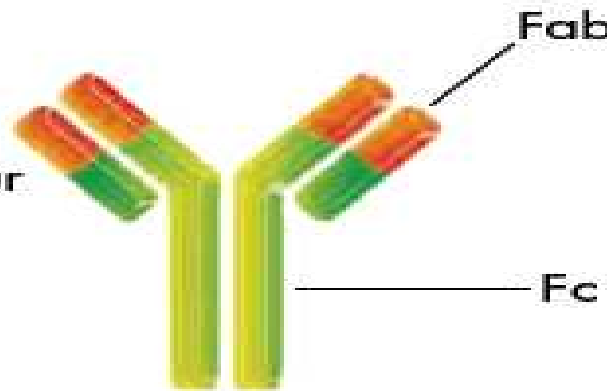


Trois classes d'inhibiteurs du TNF- alpha

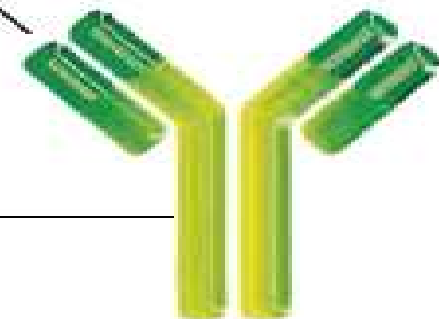
Etanercept



Infliximab



Adalimumab

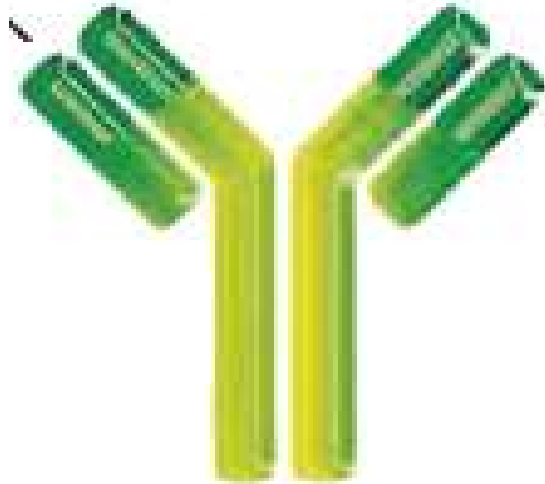


Protéine de fusion
humaine recombinante
avec récepteur/
fragment Fc

Anticorps monoclonaux

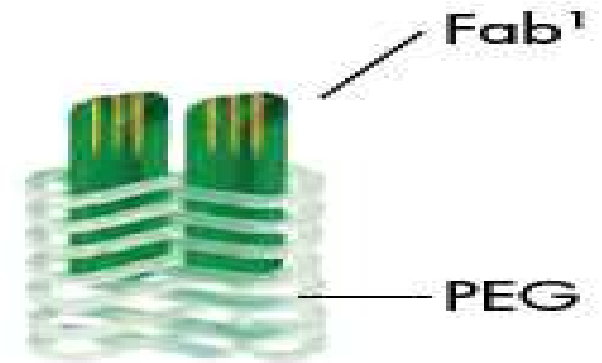
Deux nouveaux Anti-TNF- alpha

Golimumab (CNTO 148)



AC monoclonal anti-TNF-alpha
IgG1 humanisé

Certolizumab pegol



Fragment Fab¹
pégylé humanisé

ENBREL[®]=etanercept=protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α

• Indications:

- 1- **Traitement de la PR** active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX
- 2- **Traitement de la PR sévère, active** et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX
- 3- Traitement de **l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire** active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX
- 4- Traitement de la **SPA sévère et active** de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- 5- Traitement du **Rhumatisme psoriasique** actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.
- 6- Traitement du **psoriasis en plaques**, grave chronique de l'adulte en cas d'échec à au moins 2 traitements systématiques parmi lesquelles (la photothérapie, le MTX, la ciclosporine)

ENBREL[®]=etanercept=protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α

- **Posologie**

- PR: 50 mg possible
- SPA et rhumatisme psoriasique: 25 mg x 2 /semaine
- Psoriasis en plaque: - 25 mg x 2/ semaine
- 50 mg x 2/ semaine

Jusqu'à 12 semaines

- poursuite du traitement jusqu'à
rémission, maximum 24 semaines

- Interruption si pas de réponse après 12
semaines de traitement

- Enfants et adolescents :0,4 mg / kg 2 fois par semaine

HUMIRA[®] = Adalimumab = Anticorps antiTNF- α humain

- **Indications:**

1- Traitement de la **PR** modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le MTX est inadéquate.

2- Traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX.

3- Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate

HUMIRA[®] = Adalimumab = Anticorps antiTNF- α humaine

- **Posologie**

- PR: 40 mg dose unique, voie sous cutanée toutes les 2 semaines
- En monothérapie, possibilité de passer à 40 mg toutes les semaines
- MTX doit être continué.
- Rhumatisme psoriasique: 40 mg sous cutanée, toutes les 2 semaines

Remicade[®] = infliximab = anticorps antiTNF- α

- **Indications (1)**

- Maladie **de Crohn**
- **PR** avec maladie active sévère et évolutive non traitée auparavant par le MTX ni les autres traitements de fond
- PR active dont la réponse aux traitements de fond dont le MTX a été inappropriée.
- **SPA** chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs serologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Remicade[®] = infliximab
= anticorps antiTNF- α

- **Indications (2)**

- **Rhumatisme psoriasique** en association avec le MTX, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux traitements de fond.
- **Psoriasis en plaque** modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de CI ou d'intolérance à MTX, PUVA, CSA.

Remicade[®] = infliximab = anticorps antiTNF- α

- Poudre pour solution à diluer pour perfusion
- Voie IV, durée de perfusion 2 heures
- Doses: 3 mg/ kg PR

5mg/ kg SPA, rhumatisme psoriasique

- 1 perfusion initiale puis à 2 et à 6 semaines puis toutes les 8 semaines.

Evénements Indésirables observés sous anti-TNF α

- INFECTIONS
 - pyogènes
 - tuberculose → recommandations
 - opportunistes
- Réactions à l'injection (locale / générale)

Événements Indésirables observés sous anti-TNF α

- Démyélinisation
- Dysimmunité
- Immunisation
- Divers :
 - hépatiques
 - thromboses
 - poussées PR, nodules, vascularites
 - troubles de l'humeur

Prévention des événements indésirables

- Respect des indications
- Respect des contre-indications :
 - infections évolutives
 - infection grave antérieure
 - maladie démyélinisante, névrite optique
 - maladies hématologiques et lymphoïdes
 - néoplasies récentes (< 5 ans)
 - insuffisance cardiaque congestive
 - maladies favorisant les infections
 - hypersensibilité au médicament
 - grossesse et allaitement

Infections observées dans les essais cliniques

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Infections (%)	38	39	51,9
Infections sévères (%)	1	6	1,3
Infections sévères*	0,04	0,03	0,04

Infections opportunistes

Infections opportunistes sous anti-TNF- α

	Infliximab	Etanercept
Patients exposés	170 000	104 000
Tuberculose	84	11
Mycobactérie atypique	3	8
Histoplasmosse	9	1
Listériose	11	1
Candidose	7	3
Aspergillose	6	2
Pneumocytose	12	5

Insuffisance cardiaque

Recommandations dans les RCP

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB
NYHA Classe I et II	Utiliser avec précautions	Utiliser avec précautions	Utiliser avec précautions
NYHA Classe III et IV	Utiliser avec précautions	Contre-indiqué	Contre-indiqué
		Arrêt si symptômes	Arrêt si symptômes

Réactions au produit

- GÉNÉRALES :
 - Infliximab :
 - Réactions liées à perfusion > 10% ; 1^{ère} ou 2^{ème} perfusion
→ arrêt perfusion

fièvre, frissons, myalgies, modification TA, anaphylaxie
 - Hypersensibilité retardée (dans les 2 semaines suivant réintroduction)
- LOCALES :
 - Adalimumab et etanercept : 1^{er} mois ; durée 3-5 jours

→ sans conséquences , gestion locale

Effets secondaires

Effets secondaires fréquents ($\geq 1\%$)

- Infliximab** Infections (virale, des voies respiratoires), fièvre, réactions d'hypersensibilité retardée, céphalée, vertiges/étourdissement, bouffées de chaleur, nausée, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, transaminases hépatiques élevées, rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée, fatigue, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion
- Adalimumab** Infections (des voies respiratoires, sinusite), nausée, douleurs abdominales, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hématurie, phosphatase alcaline élevée, réactions au site d'injection, céphalées, rash, douleurs lombaires, infections urinaires, hypertension artérielle
- Etanercept** Infections, réactions au site d'injection, réactions allergiques, prurit, fièvre

CAT en cas de chirurgie

- Chirurgie programmée
- Chirurgie en milieu stérile (ex : cataracte)

	2 demi vies	En pratique
Infliximab	16-19 j	Programmer l'intervention à mi chemin entre 2 perfusions
Adalimumab	20-40 j	Proposer l'intervention 1 mois après la dernière injection
Etanercept	7 j	Ne pas réaliser les 2 perfusions la semaine précédant l'intervention

CAT en cas de chirurgie

- Chirurgie en milieu septique (ex sigmoïdite)
- Ou situation à risque septique (ex prothèse articulaire)

	5 demi vies	En pratique
Infliximab	40 à 45 j	Programmer l'intervention 6 semaines après la dernière perfusion et programmer la perfusion suivante 4 semaines après l'intervention
Adalimumab	50 à 100 j	Arrêter au moins 2 mois avant l'intervention
Etanercept	14.5 j	Ne pas réaliser les injections des 2 semaines précédant l'intervention

CAT en cas de chirurgie

- Chirurgie en urgence
 - Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont :
 - Arrêt du traitement par anti TNF α
 - Discuter un antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (ex péritonite)
 - Surveillance rigoureuse post-opératoire
 - Reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection

CAT en cas de soins dentaires

- **Soins dentaires**

- Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers. En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement anti TNF α

- **Soins usuels (caries, détartrage) :**

- Il n'y a pas d'éléments justifiant l'arrêt des anti TNF α mais on peut proposer une antibioprofylaxie

- **Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès...)** :

- Il est recommandé d'arrêter les anti TNF α et de proposer une antibioprofylaxie

- **Implants :**

- Il n'y a pas d'indication formelle à arrêter les anti TNF α , tout en restant vigilant aux potentiels risques infectieux

Que faire en cas de fièvre

En cas de fièvre

- Suspicion d'infection
 - Virale banale des voies aériennes supérieures: symptomatique, pas d'arrêt du traitement anti TNF α
 - Virale plus sévère: grippe, zona...: arrêt du traitement
 - Bactérienne non compliquée: prélèvements, traitements, reprise de l'anti TNF α après guérison clinique

En cas de fièvre

- Bactérienne sévère: hospitalisation rapide, discussion pour la reprise ultérieure
- Tuberculose: 50% extra pulmonaire, diagnostic difficile arrêt de l'anti-TNF α et reprise plus tard éventuellement

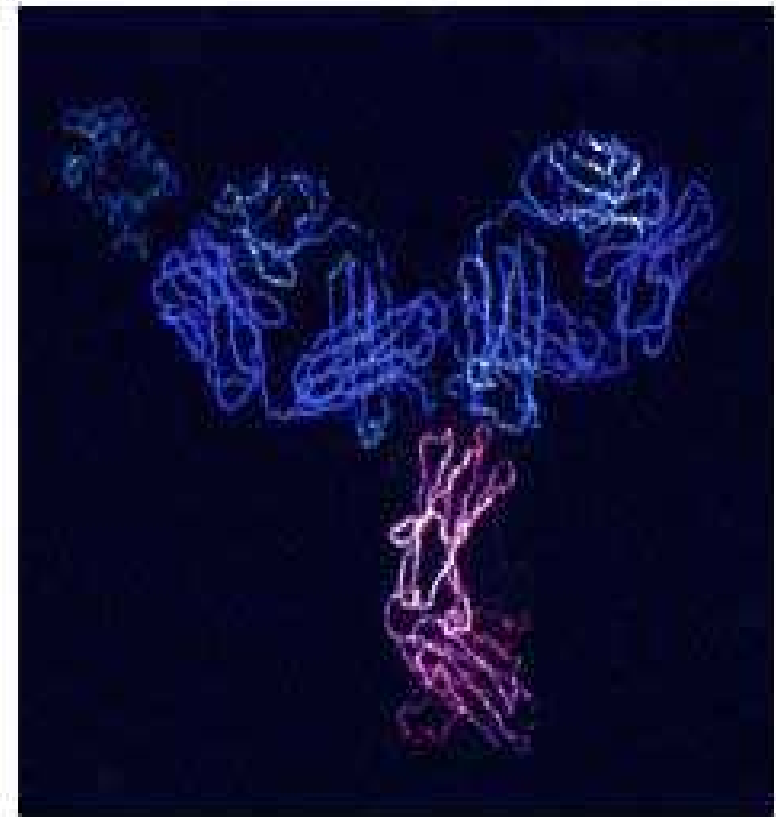
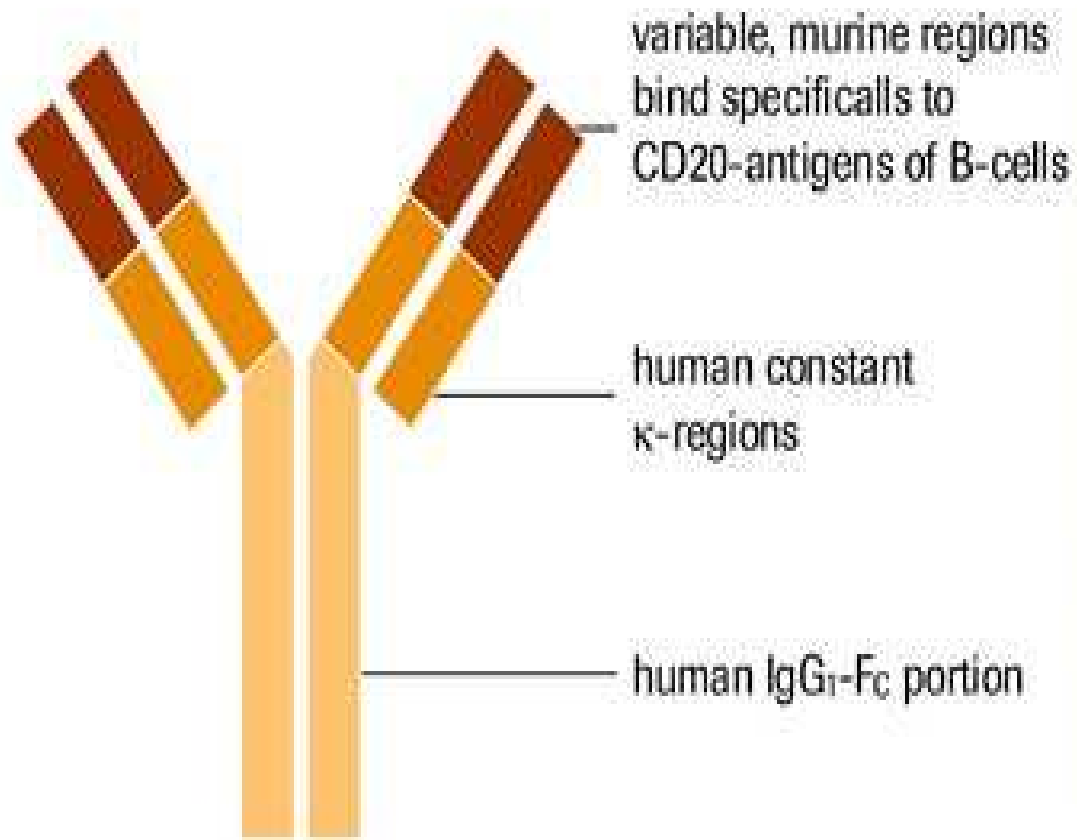
Vaccination

- Vaccins vivants atténués contre indiqués:
 - BCG, ROR, Varicelle, Fièvre jaune, Polio
- Vaccins inactivés peuvent être administrés
 - Grippe, hépatite B, C, Pentacoq, Méningocoque, pneumocoque, fièvre typhoïde, polio injectable

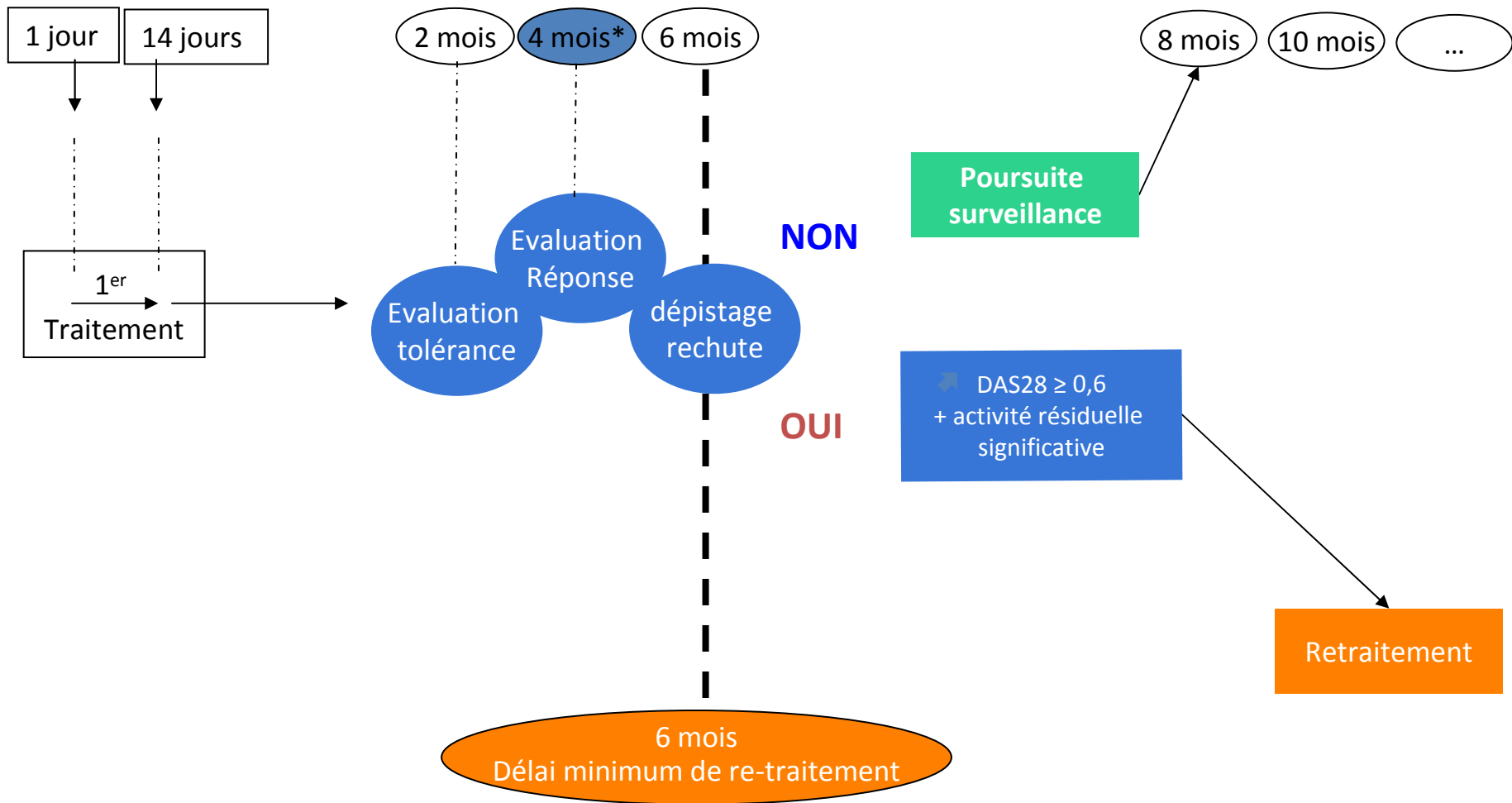
Vaccination

- Avant traitement: faire les vaccins contre indiqués, si IDR négative ne pas faire le BCG
- Anti pneumocoque: à faire avant car efficacité serait moins bonne (*Elkayam, sem arthritis rheum*)
- PDT TT:Grippe doit être encouragée
 - Fièvre jaune: allo Pasteur

Mabthera=Rituximab=Ac anti- CD20



MabThera[®] : rituximab



Mabthera

- 1000 mg IV
- S0 et S2 à renouvelé après 6 mois

L'administration du Rituximab

● Surveillance de la perfusion

- **Si réactions légères ou modérées liées à la perfusion :**
Réduire la vitesse de perfusion
Celle-ci peut être ré-augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes
- **Si signes évidents de réaction grave** (dyspnée sévère, bronchospasme, hypoxie) :
Arrêt immédiat de la perfusion
Reprise de la perfusion : seulement si disparition complète de tous les symptômes, à une vitesse réduite d'au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale
- **Si nouvelle réaction grave** : envisager l'arrêt du traitement au cas par cas

● Réactions aiguës liées à la perfusion

- Réactions d'intensité légère à modérée, réversibles après la diminution de la vitesse de perfusion et un traitement symptomatique.
- Réduction de la fréquence et de la sévérité des réactions après une prémédication

Le suivi du patient traité par Rituximab

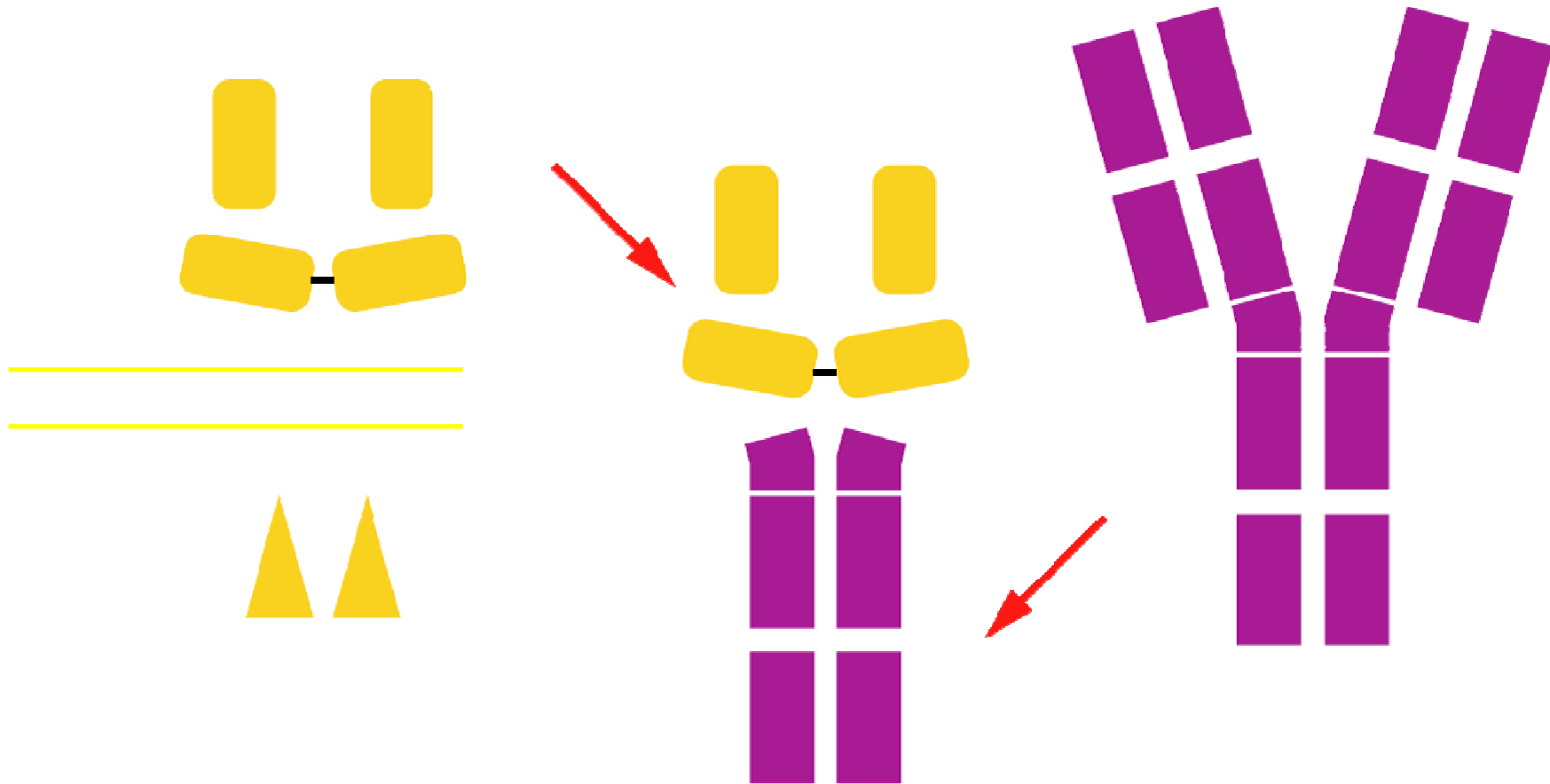
Par le rhumatologue traitant

1. Evaluer la tolérance

Dès le deuxième mois

- Réactions d'hypersensibilité retardée (type maladie sérique):
 - rares
 - entre le 3^{ième} et le 12^{ième} jour après perfusion
 - fièvre, rash urticarien, arthralgies avec régression spontanée
- Infections:
 - pas d'infection opportuniste
 - augmentation modérée de la fréquence des infections des VAS
 - plus grande sensibilité aux bactéries encapsulées (streptocoque, pneumocoque)
 - Infections sévères: 5,0 pour 100 patient-années avec RTX vs 3,4 dans le groupe placebo.

Abatacept (CTLA-4Ig):Orencia



CTLA - 4 : Antigène des Lymphocytes T cytotoxiques. Ig : immunoglobuline.

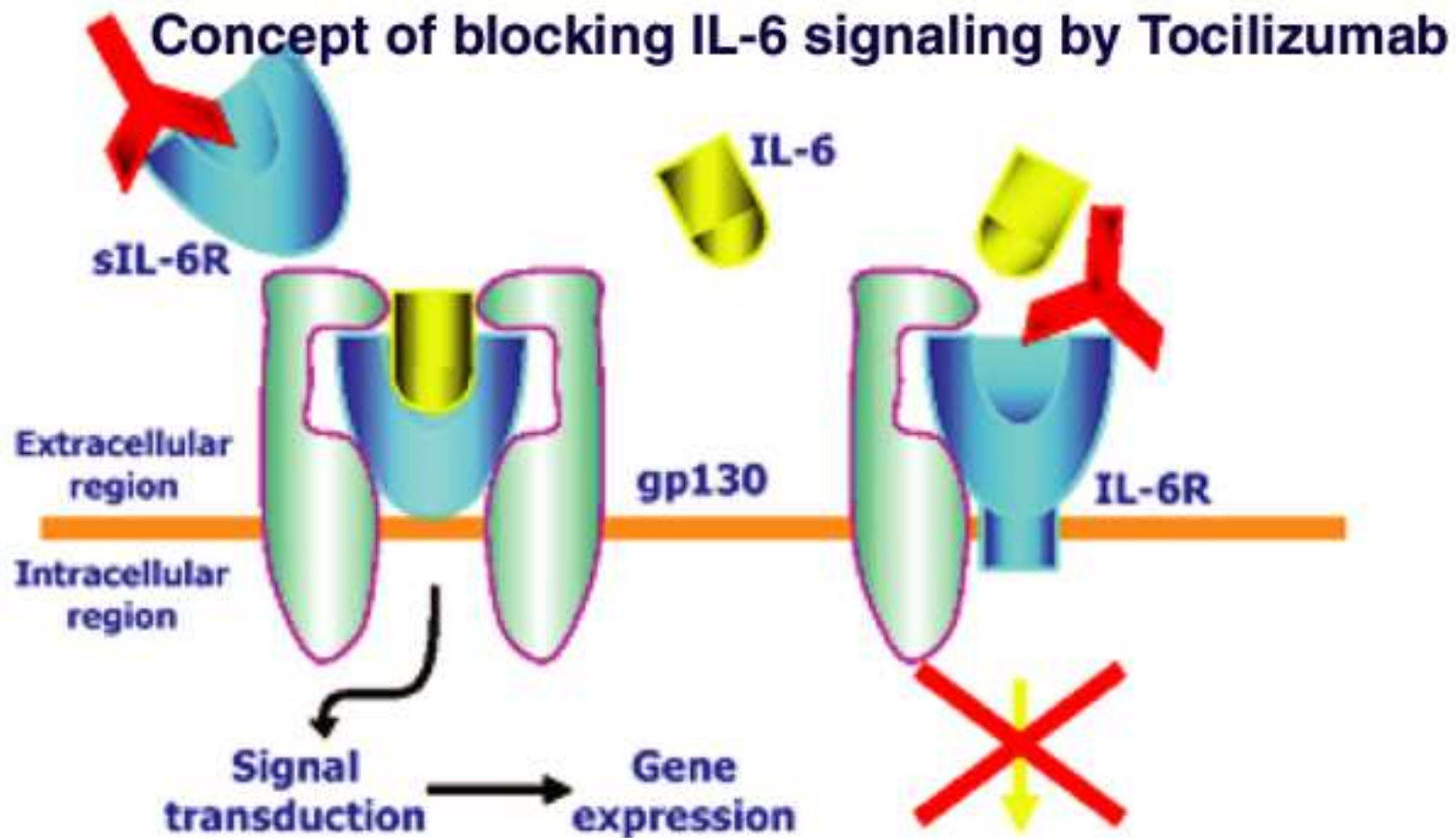
2. Linsley PS *et al.* *J Exp Med.* 1991 ; 174 : 561-9.

Orencia

- Dose en fonction du poids
- 500mg si +60kg
- 750mg si poids entre 60 et 100 kg
- 1000mg si + 100kg

- S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines

Roactemra



Roactemra

- 8mg/kg toutes les 4 semaines
- Se différencie des autres par rapidité d'action
- Dès S2
- Action sur asthénie et inflammation..

Biothérapies : coût annuel

- **Infliximab** : 9000 € / an (3 mg / kg ; 60 kg)
- **Etanercept** : 13 000 €/ an (50 mg / sem)
- **Adalimumab** : 13 600 € / an (40 mg / 14 jours)
- **Rituximab** : 11 280 € (retraitement en moyenne tous les 9 mois), 5655 € pour 1 traitement (2 perf)
- **Abatacept** : 15 000 € / an (10 mg / kg ; 60 kg)