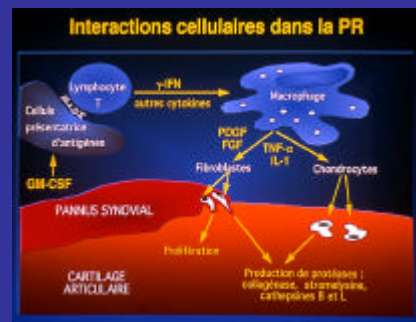
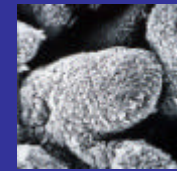
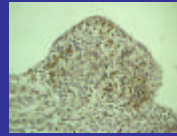


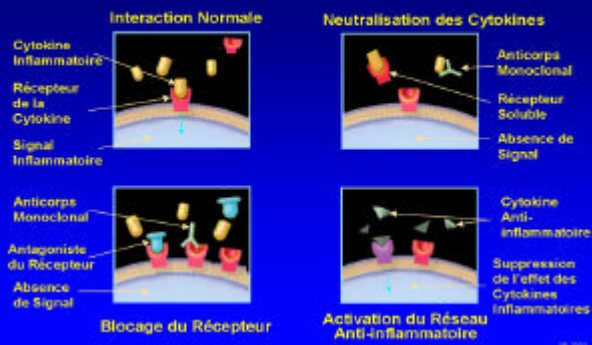
Nouveaux immunomodulateurs

P Goupille
CHU Tours

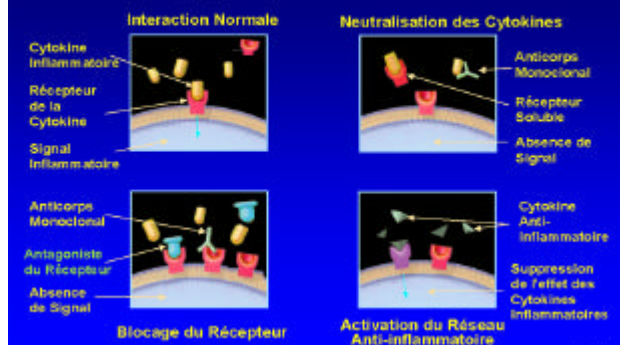
PR : le pannus rhumatoïde « l'ennemi à abattre »



Cytokines – Récepteurs : Interactions



Cytokines – Récepteurs : Interactions



IL-1 ra

Nom commercial	Anakinra Kineret®
Nature	IL-1 Ra Recombinant
Demi-vie	4-6 heures
Administration	Sous cutanée quotidienne
Posologie	100 mg

Anakinra – IL1Ra

- Antagoniste naturel de l'interleukine 1 : IL1Ra
- Anakinra : protéine recombinante ayant une action biologique identique à l'IL-1Ra endogène
- Ce n'est pas un anti-TNF
- Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde **en association avec le méthotrexate** chez les patients dont la réponse au méthotrexate est insuffisante
- Prescription initiale hospitalière avec renouvellement / 6 mois
- Injection quotidienne 100 mg SC
- Pas d'association avec anti-TNF

Biothérapies anti-TNF dans la PR

Anti-TNF

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Nom commercial	Enbrel®	Remicade®	Humira®
Classe	sTNF -R	TNF -α mAb	TNF - α mAb
Nature	Recombinant	Chimérique	Recombinant humain
Demi-vie	70 heures	8-9,5 jours	2 semaines
Cible	TNF α-/LT-α	TNF - α	TNF - α
Administration	Sous -cutanée 2x/semaine	IV H avec MTX /8 semaines	Sous -cutanée 2x/mois
Posologie	25 mg	3 mg/kg	40 mg

L'arsenal anti-TNF

■ souris
■ homme

Anticorps monoclonaux

Infliximab®
Remicade®
Schering-Plough

CDP 870 - Peg
Celltech-Pharmacia

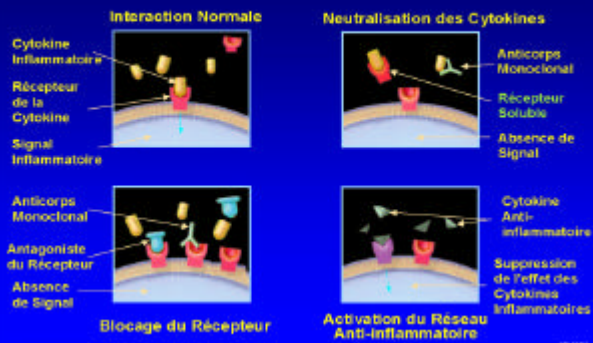
D2E7 Adalimumab
Humira®
Abbott

Récepteurs solubles

TNFP75-IgGfc
Etanercept
Enbrel®
Wyeth

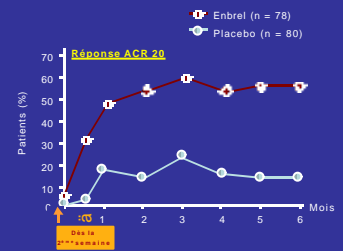
Peg sTNF - R1
Amgen

Cytokines – Récepteurs : Interactions



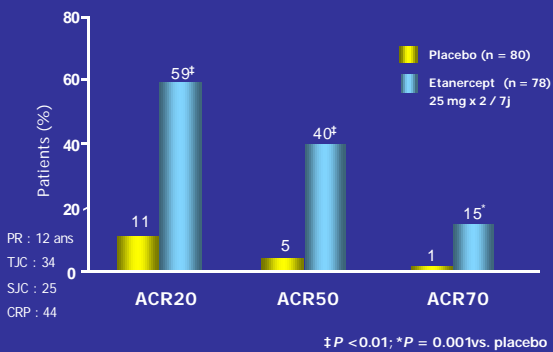
PR mal contrôlée par traitement de fond Etanercept en monothérapie

- Dès la 2^{ème} semaine, amélioration clinique rapide ($p < 0,001$)
- A 3 mois, 62 % des patients ont une réponse ACR 20 versus 23 % dans le groupe placebo ($p = 0,01$)



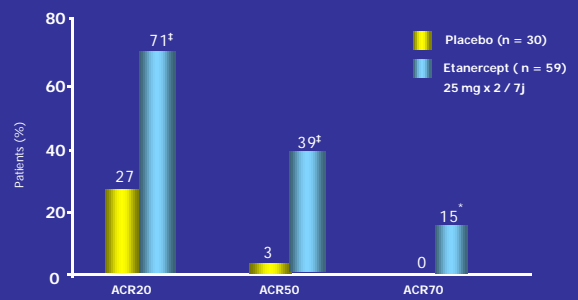
Moreland LW et al. Ann Intern Med. 1999;130:478-486

Taux de réponse ACR à 6 mois



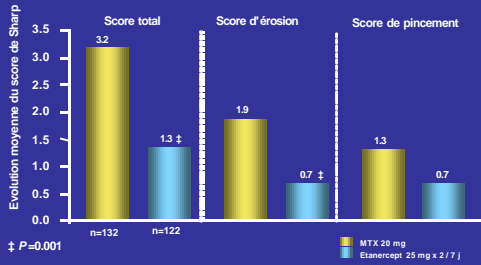
Moreland LW et al. Ann Intern Med. 1999;130:478-486

Etanercept en association au MTX Taux de réponse ACR à 6 mois



*P < 0.05; ‡P < .001 vs. placebo

Modification du score de Sharp à 2 ans

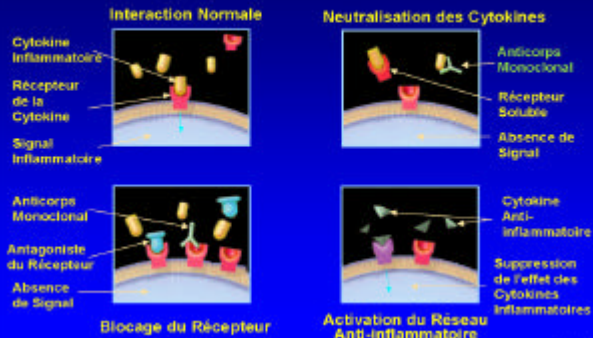


Genovese MC et al. Arthritis Rheum. 2002;46:1443-1450.

Indications thérapeutiques de l'Etanercept

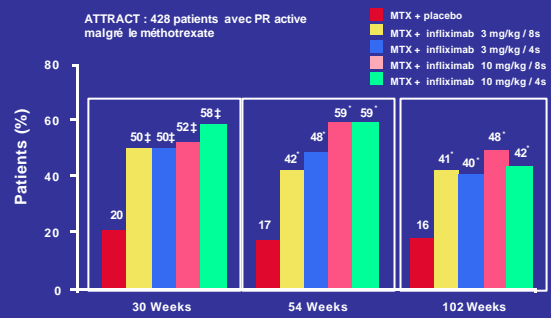
- **PR** active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication)
 - **PR** sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Chez ces patients, Enbrel ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie
 - **Arthrite chronique juvénile** active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX
 - **Rhumatisme psoriasique** actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur
-
- Prescription initiale hospitalière: 25 mg SC x 2 / 7 jours, puis / 6 mois
 - Europe : MTX non mentionné dans le RCP

Cytokines – Récepteurs : Interactions



ATTRACT Association Infiximab + MTX :

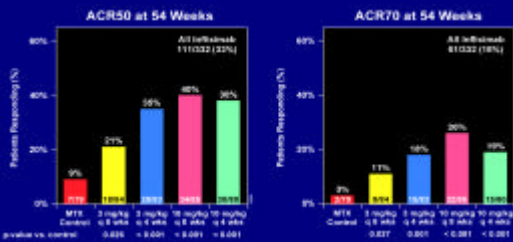
Taux de réponse ACR20



* p < 0.05; † p < 0.001 vs contrôles

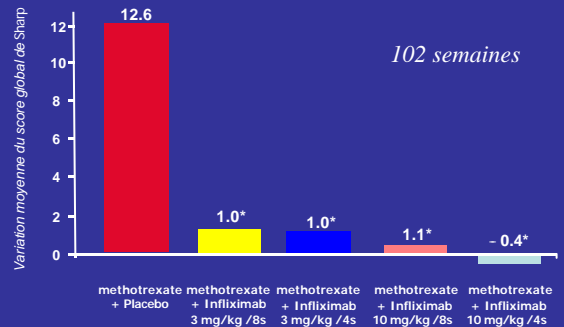
ATTRACT Association Infiximab + MTX :

Taux de réponse ACR50 et ACR70



ATTRACT Association Infiximab + MTX :

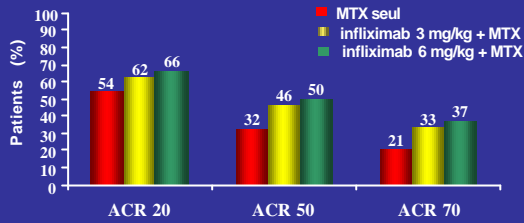
Action sur les dommages structuraux



Lipsky PE et al. N Engl J Med. 2000;343:1594

* p < 0.001 vs methotrexate + placebo.

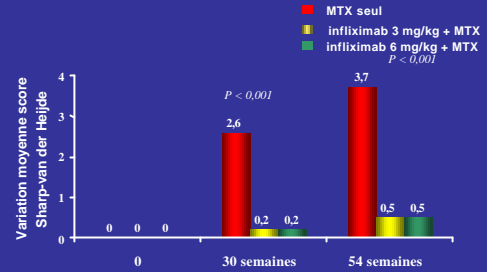
ASPIRE Infiximab dans les PR récentes Réponse ACR à 54 semaines



Smolen et al. EULAR 2003, ACR 2003. LB 21.

ASPIRE Dommages structuraux à 54 semaines

PR précoces

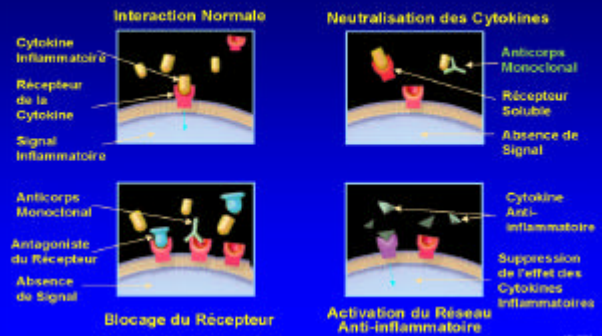


Smolen et al. EULAR 2003, ACR 2003. LB 21.

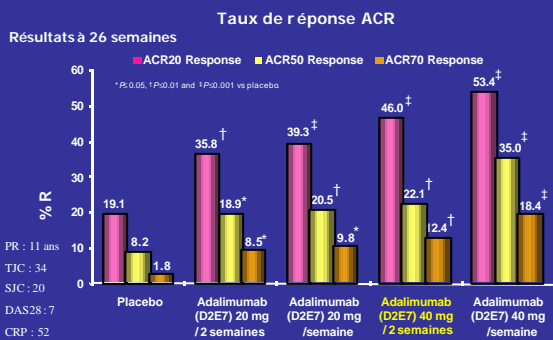
Indications thérapeutiques de l'Infiximab

- **Traitement de la PR** : réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux médicaments modifiant la maladie, dont le Methotrexate (MTX), a été inappropriée.
- **Traitement de la SPA** : axiale, rebelle aux AINS avec signes inflammatoires biologiques
- **Traitement de la MC** dans les formes :
 - active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement corticoïdes et/ou immunosuppresseur
 - fistulisée chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit

Cytokines – Récepteurs : Interactions

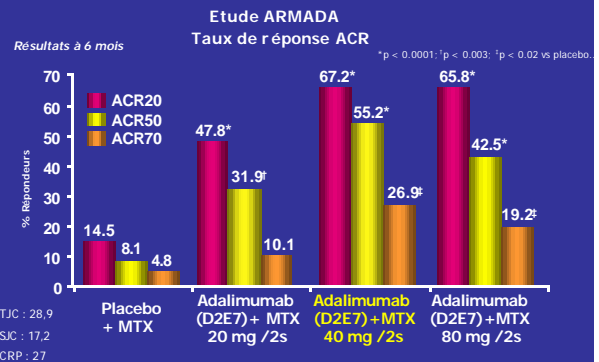


Adalimumab (D2E7) en monothérapie



1 - van de Putte LBA et al. The European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 12-15 June, 2002. Abstract FR10027.
2 - van de Putte LBA et al. ACR 2002 New Orleans Oct 2002 Abstract 467

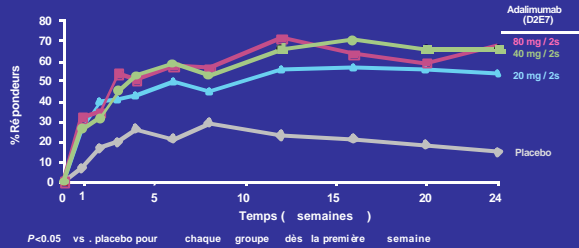
Association Adalimumab (D2E7) + MTX



Weinblatt, et al. Arthritis Rheum. 2003, 48 : 35-45.

Evolution de la réponse ACR20

Etude ARMADA

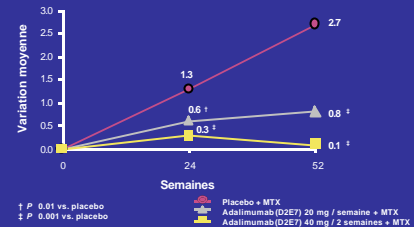


P<0.05 vs . placebo pour chaque groupe dès la première semaine

Weinblatt ME et al. Arthritis Rheum. 2003;48:35-45.

Association Adalimumab (D2E7) + MTX

Modifications moyennes du score total de Sharp



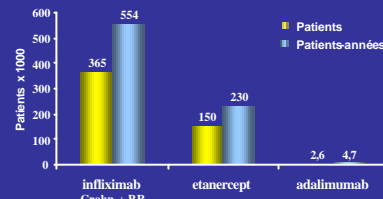
† P 0.01 vs. placebo
‡ P 0.001 vs. placebo

■ Placebo + MTX
■ Adalimumab (D2E7) 20 mg / semaine + MTX
■ Adalimumab (D2E7) 40 mg / 2 semaines + MTX

Indications thérapeutiques de l'Adalimumab

- Pour le traitement de la **PR** modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate
- En association au méthotrexate, pour assurer une efficacité maximum
- En monothérapie, si intolérance au méthotrexate ou si poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée

Expérience avec anti-TNF (mars 2003)



Infliximab AAC Briefing Doc, Mars 2003
Etanercept AAC Briefing Doc, Mars 2003
Adalimumab Briefing Doc, Mars 2003

Anti-TNF dans la PR

- Anticorps anti TNF α ou récepteur soluble
- Efficacité clinique rapide et brillante qui se maintient, **mais ... 30 % des patients ne répondent pas**
- Efficacité biologique
- Efficacité sur les dommages structuraux
- Monothérapie ou en association au MTX
- PR évoluée destructrice ou dès la phase précoce ?
- Principal inconvénient : infections
- Incertitude sur le long terme
 ➔ Révolution thérapeutique dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

Anti-TNF et Psoriasis

- Etude, randomisée, contrôlée, double insu, 24 sem
- 652 patients :
 - Placebo (puis Etanercept 25 mg x 2/semaine à S12)
 - Etanercept
 - 25 mg/semaine
 - 25 mg x 2/semaine
 - 50 mg x 2/semaine
- Etendue et sévérité psoriasis

Leonardi CL et al. N E J Med 2003;349(21):2014-22.

Anti-TNF et Psoriasis

Amélioration > 75 %

	Semaine 12	Semaine 24
Placebo	4 %	
25 mg	14 %	25 %
25 mg x 2	34 %	44 %
50 mg x 2	49 %	59 %

Leonardi CL et al. N E J Med 2003;349(21):2014-22.

Instauration d'un traitement par anti-TNF-a

Bilan pré-thérapeutique

- Confirmer le diagnostic
- Justifier la biothérapie
- Éliminer une contre-indication

Justifier l'indication - dans la PR -

- Échec des stratégies conventionnelles
 - Quel traitement ?
 - Méthotrexate posologie 15 mg/sem (IM)
 - Ou contre-indication ou intolérance au MTX et échec d'au moins un autre traitement de fond
 - Définition de l'échec thérapeutique
 - Persistance de signes d'activité de la maladie
 - Apparition de dégâts structuraux

Éliminer une contre-indication

- Pathologie infectieuse évolutive
- Infections à répétition ou pathologies prédisposant aux infections
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère
- Pathologie démyélinisante type SEP
- Grossesse - allaitement
- Lupus
- Insuffisance rénale sévère pour l'anakinra

Pathologie infectieuse évolutive

- Interrogatoire
- Radiographie pulmonaire
- ECBU si point d'appel



Tuberculose

Recommandations de l'AFSSAPS

- Antécédents
- IDR
- Radio pulmonaire



Tuberculose latente

- Primo-infection (dont IDR > 10 mm)
- Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse
 - Tuberculose avant 1970
 - Traitement incomplet
 - Séquelles de tuberculose et pas de certitude d'un traitement stérilisant

Chimioprophylaxie

- Rifampicine 10mg/KG/j + isoniazide 4mg/kg/j pendant 3 mois (ou Rifinah 2cp/j)
- Isoniazide seul (4mg/kg/j) pdt 9 mois
- 3 semaines de TTT avant la mise en route de l'anti-TNF

Insuffisance cardiaque

- Interrogatoire
- Ex clinique
- ECG + RP
- Echographie cardiaque et avis cardiologique si besoin



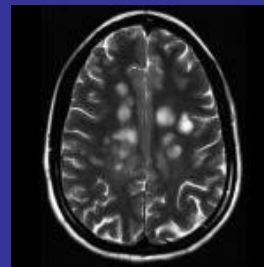
Néoplasies

- Interrogatoire
 - Néoplasie de moins de 5 ans
 - Sauf baso-cellulaire et cancer *in situ* (ex. col utérin)
- RP
- + si point d'appel clinique



Pathologie démyélinisante

- Interrogatoire
 - ATCD familiaux
 - ATCD personnels de SEP
- Examen neurologique
- Si doute examens habituels (PL, IRM cérébrale) et avis neurologique



Suivi d'un patient sous anti-TNFa

Suivi d'un patient sous anti-TNF

Les 5 objectifs :

1. Organiser un suivi systématique et rigoureux
2. Détecter des complications
3. Gérer les situations « difficiles » :
 - Grossesse
 - Intervention
 - Vaccination
 -
4. Informer le médecin traitant et le patient
5. Participer au suivi de pharmacovigilance des anti-TNF

1. Un suivi systématique et rigoureux

Prescription de l'Anti-TNF

	Qui initie ?	Qui renouvelle ?
Rémicade	Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en rhumatologie, en médecine interne, en gastro-entérologie ou en chirurgie digestive	PH tous les 2 mois
Enbrel Humira	Prescription initiale hospitalière (PIH) de 6 mois, réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie (Enbrel).	PIH tous les 6 mois Consultations intermédiaires, tous les mois à tous les 3 mois

1. Un suivi systématique et rigoureux

Rythme de suivi

- Mensuellement, puis tous 3 mois, par le rhumatologue
- Voir en urgence si besoin le médecin généraliste

Circonstances diverses:

Fièvre
Dyspnée
Traumatisme/Brûlure
Infection
...

1. Un suivi systématique et rigoureux

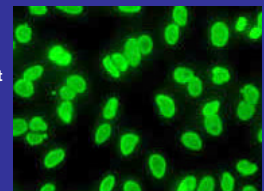
Suivi clinique

- Evaluer l'efficacité :
 - symptomatique : DAS28
 - structurale : Rx main/pied (1 fois/an)
- Evaluer la tolérance :
 - Examen clinique et interrogatoire

1. Un suivi systématique et rigoureux

Suivi biologique

-  Pas de suivi biologique recommandé pour infliximab, etanercept et adalimumab
- En pratique :
 - 1- NFS +CRP
 - AC anti-nucléaires : uniquement avant de débiter le traitement (ne répéter que si signes cliniques d'affection auto-immune)



2- Suivi habituel du méthotrexate et des traitements associés

2. Détecter les complications

- INFECTIONS
 - pyogènes
 - tuberculose (recommandations)
 - opportunistes
- Insuffisance cardiaque congestive
- Cancers, Lymphomes
- Dysimmunité
- Immunisation

2. Détecter les complications

En cas de suspicion de tuberculose

- IDR à la tuberculine (peut être faussement négative chez les patients immuno-déprimés)
- recherche de BK, 3 jours de suite, par crachats ou tubages
- Rx pulmonaire +/- scanner thoracique

En cas de tuberculose avérée ou fortement suspectée

- Arrêt de l'anti- TNF

AFSSAPS Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous Remicade®. Février 2009.

2. Détecter les complications

En cas d'infection banale

- D'allure virale
 - arrêt transitoire de l'anti-TNF sauf pour rhinopharyngite banale
- D'allure bactérienne (angine, sinusite, pneumopathie, infection urinaire)
 - arrêt transitoire du traitement
 - reprise après guérison clinique et la fin de l'antibiothérapie



la reprise des anti-TNF n'est définitivement contre-indiquée que dans 2 cas :
- infection sévère, a fortiori si répétitive
- infection ayant mis en jeu le pronostic vital

2. Détecter les complications

En cas de néoplasie ou de lymphome

- arrêt définitif des anti-TNF
- arrêt du méthotrexate
- déclaration à la pharmacovigilance
- discussion thérapeutique multidisciplinaire

NEOPLASIES

- Absence d'augmentation d'incidence observée / attendue lors des études et en pharmacovigilance avec le recul actuel
 - Infliximab : plus de 250.000 patients traités
 - Etanercept : plus de 130.000 patients traités

LYMPHOMES

- Survenue de lymphomes avec chacun des 3 agents
- Etudes contrôlées et extension :
taux plus élevé / population générale US
- Analyse compliquée par risque lymphome dans PR

2. Détecter les complications

En cas d'auto-immunisation



- **s'il ne s'agit que d'anomalies biologiques** : pas de modification du traitement

Lupus induit biologique

- **en cas de maladie auto-immune évolutive** :

arrêt de traitement et mise en place d'un traitement spécifique

2. Détecter les complications

En cas de démyélinisation

- arrêt définitif du traitement anti-TNF

- thérapeutique adaptée en l'absence de régression spontanée rapide

2. Détecter les complications

En cas d'apparition d'une cytopénie

- Si cytopénie sévère Pl. < 50 000
 GB < 1 000

- arrêt de l'anti-TNF

- surveillance hémogramme



l'imputabilité de l'anti-TNF souvent peu probable, réintroduction envisageable avec une surveillance stricte.

- Si cytopénie modérée

- surveillance hémogramme



prudence car leucopénie chronique augmente le risque infectieux (Ex : neutropénie → mycose)

2. Détecter les complications

En cas de réactions au produit

- Réactions locales (étanercept et adalimumab)

- traitement symptomatique,

- injecter doucement (1'),

- contrôler température produit (sortir du frigo avant)

2. Détecter les complications

En cas de réactions au produit

- Réactions générales (Infliximab, exceptionnellement étanercept, adalimumab)

- mineures ralentir le débit de la perfusion (Infliximab)
 ou arrêt transitoire de la perfusion

- majeures - arrêt immédiat de l'injection et réanimation en urgence
 - arrêt définitif des anti-TNF



pas de traitement prophylactique ayant démontré une efficacité, mais utilisation des anti-histaminiques (+/- corticoïdes)

3. Gérer les situations « difficiles »

En cas de grossesse souhaitée

- Arrêt des anti-TNF avant la conception, poursuite contraception :
 - 6 mois pour Remicade
 - 5 mois pour Humira
 - ND pour Enbrel



durée théorique ne reposant sur aucune donnée réelle, mais recommandation légale (RCP)

- Arrêt des anti-TNF avant la conception... chez le père aussi !!
 - 6 mois pour Remicade
 - 5 mois pour Humira
 - ND pour Enbrel



aucune donnée scientifique justifiant cette recommandation

3. Gérer les situations « difficiles » En cas de grossesse « accidentelle »

- Arrêt des anti-TNF
- Surveillance échographique
- Déclaration à la pharmacovigilance

3. Gérer les situations « difficiles » En cas de chirurgie programmée

- En milieu « stérile » (ex : cataracte)
 - Arrêt de l'anti-TNF à « mi-chemin » (2 x 1/2 vie)
 - Env. 7 j après étanercept
 - Env. 30 j après rémicade
 - Env. 30 j après adalimumab
- En milieu « septique » (ex : sigmoïdite)
ou situation à risque septique (ex : prothèse)
 - Arrêt de l'anti-TNF en fin de biodisponibilité (5 x 1/2 vie)
 - Env. 50 j pour adalimumab et infliximab
 - Env. 15 j pour étanercept



ces données sont théoriques, non documentées par des études.

3. Gérer les situations « difficiles » En cas de chirurgie « en urgence »

- Arrêt du traitement anti-TNF
- Discuter antibiothérapie prophylactique si chirurgie à risque septique
- Surveillance rigoureuse



reprise du traitement uniquement après cicatrisation et éventuel traitement anti-infectieux.

3. Gérer les situations « difficiles » En cas de vaccination

- Contre-indication des vaccins vivants atténués :
 - BCG
 - TAB
 - Poliomyélite buvable
 - ROR
 - Fièvre jaune
- Efficacité des vaccinations classiques (DTPolio, grippe)
- Chez l'enfant : toutes les vaccinations avant début traitement

4. Informer le médecin traitant et le patient

- De l'efficacité ET • Des risques

Une double nécessité...

- INFORMER et EDUQUER les patients concernant les différents effets indésirables potentiels
- Faire circuler l'information
collaboration ville – hôpital rôle des réseaux

5. Participer au suivi de pharmacovigilance

- Observatoire national des anti-TNF

Pourquoi une révolution ?

	Budget Médicament Service 1998	Budget Médicament Service 1999	Budget Médicament Service 2000	Budget Tours 2003 Anti-TNF
Euros	70 000	90 000	120 000	2 500 000

Sans commentaires !

Est-ce raisonnable ?

Coût annuel / patient : 11 000 Euros

Les cliniciens doivent-ils culpabiliser ?

- Femme 25 ans
 - PR agressive depuis 5 ans
 - Peu ou mal traitée
 - Handicap +++
 - Invalidité
 - Hospitalisations
 - Chirurgie
 - Poussées
 - Complications
 - Coût pour la société ?
- Femme 25 ans
 - PR agressive depuis 6 mois
 - Echec Méthotrexate
 - Anti-TNF (11 000 Euros/an)
 - Rémission
 - Activité professionnelle
 - Pas d'hospitalisations
 - Pas de chirurgie
 - Coût pour la société ?

Perspectives

- Constituer un véritable réseau RTOs région Centre
 - Prescriptions libérales
 - Consensus sur les indications, le suivi
- Renforcer la pharmacovigilance
 - Infections : tuberculose, pyogènes, opportunistes
 - Cancers et lymphomes