



Biothérapies

Expérience du service de médecine interne du CHU Tlemcen



Bestaoui MH, Belmimoune M, Sendani D, Lounici A

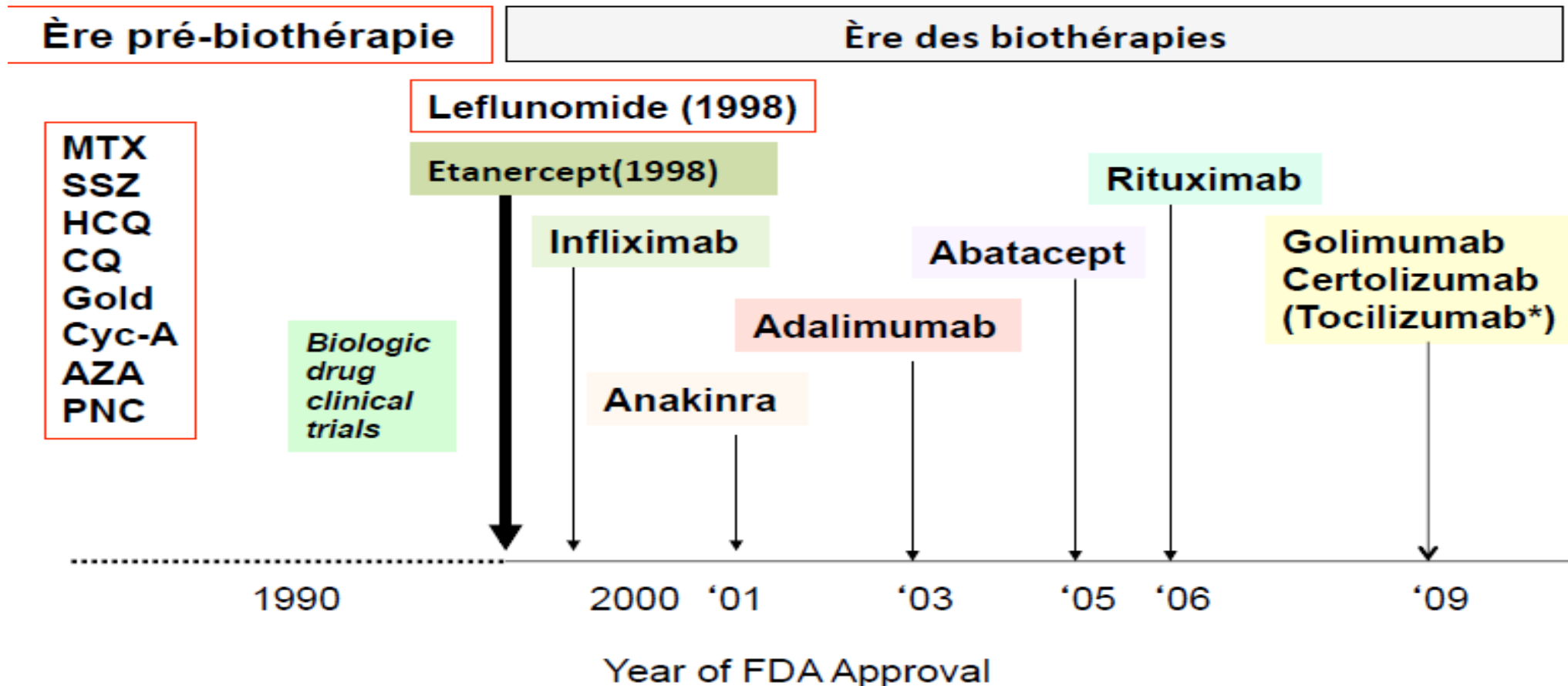
Service de Médecine Interne – CHU Tlemcen

Laboratoire de recherche sur le diabète – Université de Tlemcen

Tlemcen, le 15 décembre 2021

Introduction

Une révolution thérapeutique qui dure depuis plus de 20ans



Introduction

C'est quoi une biothérapie ?

* Médicament « **biologique** » dirigé contre une **cible spécifique** de la **réaction immunitaire** impliquée dans **les processus physiopathologiques** d'une maladie

- * Cytokines inflammatoires
- * Cellules ex : lymphocytes B...
- * ...



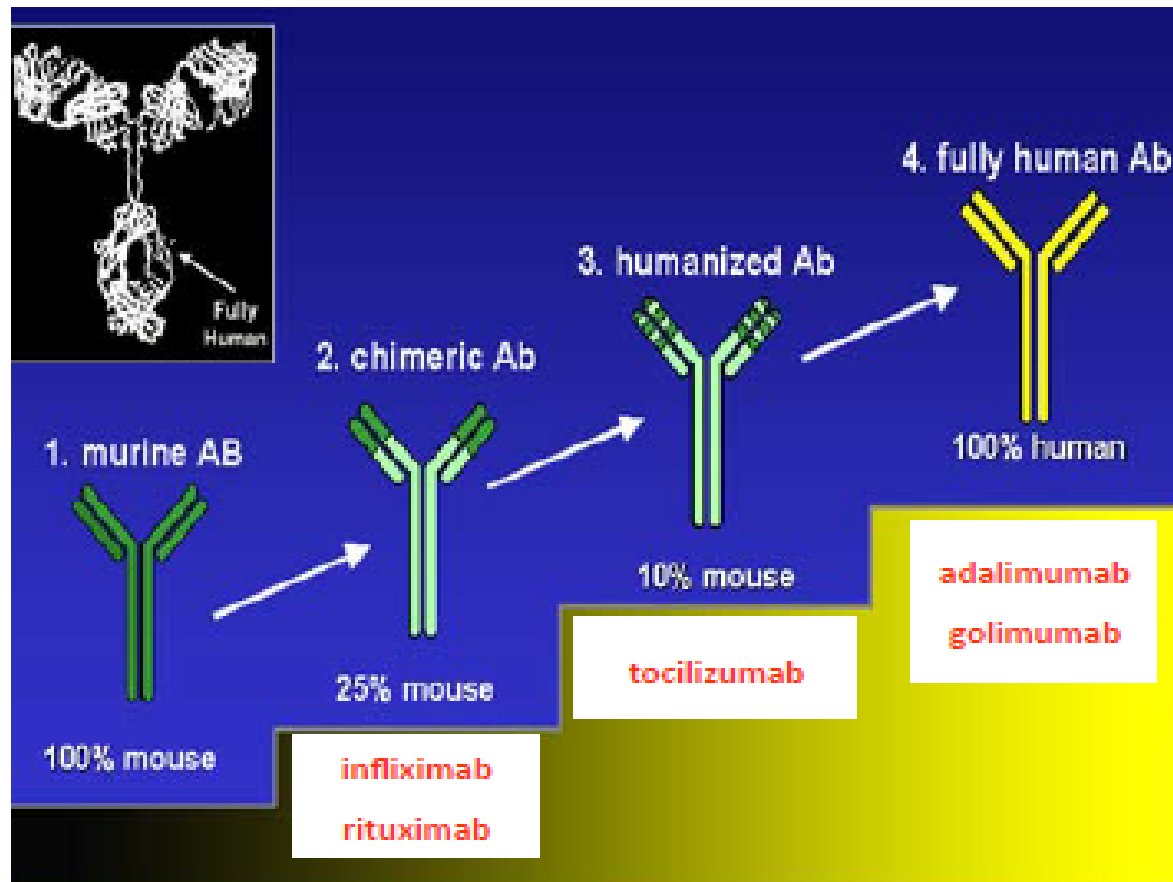
Introduction

- * Schématiquement réparties en 2 groupes :
 - * *Anti-cytokines*
 - * *Agents anti-cellulaires : anti-lymphocyte B et anti-lymphocyte T activés.*

- * Les outils thérapeutiques utilisés sont :
 - * *Anticorps monoclonaux*
 - * *Protéines de fusion*
 - * *Protéines humaine recombinante*

Introduction

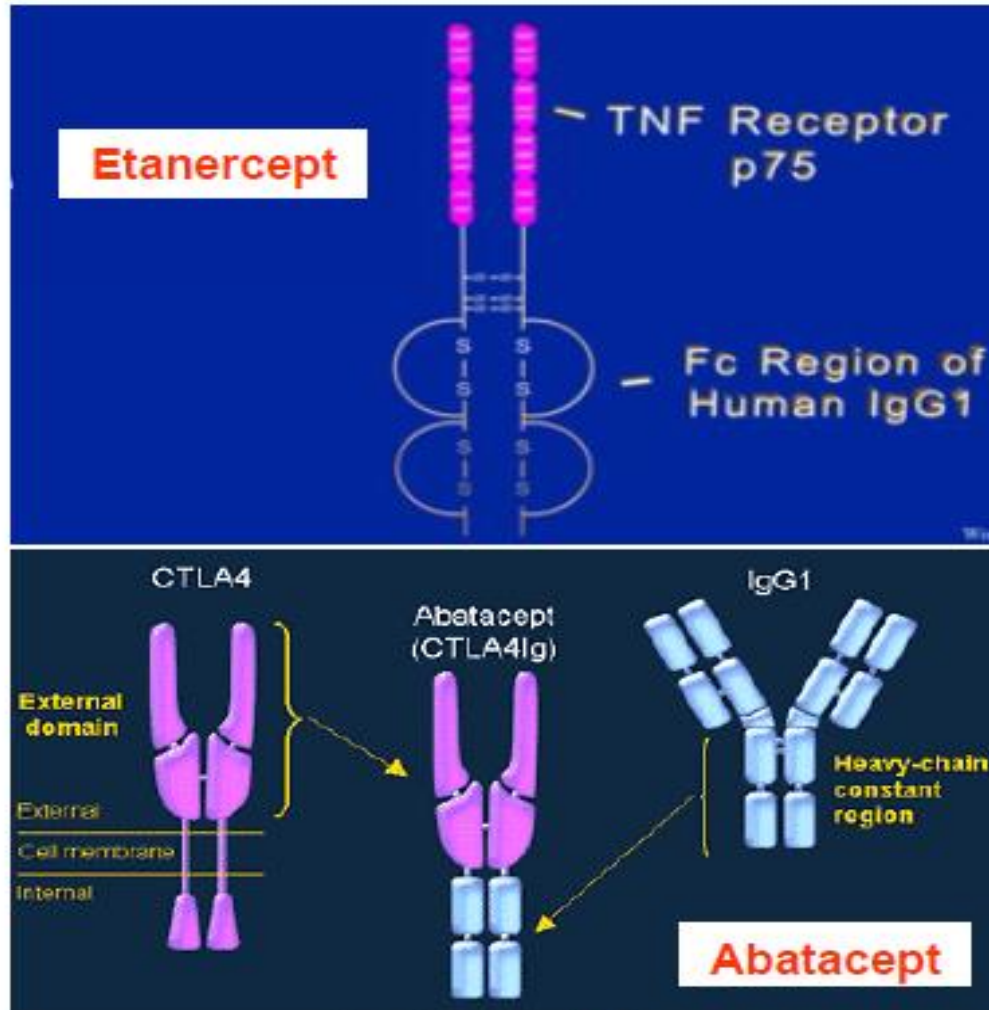
Anticorps monoclonaux



- Ac monoclonal chimérique « XIMAB »
- Ac monoclonal humanisé « ZIMAB »
- Ac monoclonal humain « MUMAB »

Introduction

Protéines de fusion



Protéine humaine recombinante

Antagoniste du récepteur de l' IL-1 **Anakinra**



PR : Thérapies ciblées : généralités et particularités

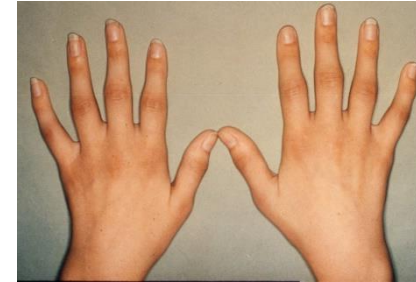
Classe	DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	Intervalle	Particularités
<u>Anti-TNF</u>	<u>Infliximab</u>	Rémicade, Inflectra, Flixabi, Remsima,...	IV	3 à 7,5 mg/kg	6-12 sem	Traitement hospitalier, adaptation des doses et des intervalles
	<u>Adalimumab</u>	Humira, Amgevita, Hulio, Imraldi,...	SC	40 mg / 2 sem	2 sem	
	<u>Etanercept</u>	Enbrel, Bénépali, Erelzi,...	SC	50 mg / sem	1 sem	
	<u>Certolizumab</u>	Cimzia	SC	200 mg/ 2 sem ou 400 mg/ 4 sem	2-4 sem	Dose de charge Ne passe pas la barrière hémato-placentaire
	<u>Golimumab</u>	Simponi	SC	50 mg / 4 sem (100 mg si > 100 kg)	4 sem	
<u>Anti-CD20</u>	<u>Rituximab</u>	Mabthéra, Truxima,...	IV	500 à 1000 mg	6 mois	Traitement hospitalier Risque d'hypogammaglobulinémie
<u>CTLA4-Ig</u>	<u>Abatacept</u>	Orencia	IV ou SC	500 mg à 1g IV, 125 mg SC	4 ou 1 sem	
<u>Anti-IL6R</u>	<u>Tocilizumab</u>	Roactemra	IV ou SC	8 mg/kg IV, 162 mg SC	4 ou 1 sem	Efficacité en monothérapie Attention aux diverticulites
	Sarilumab	Kevzara	SC	200 mg (réduire à 100 mg si EI)	2 sem	Disparition de la CRP, élévation cholestérol
JAK inhibiteur	Baricitinib	Olumiant	Per os	4 mg (réduire à 2 mg si EI ou > 65 ans)	1 / jour	Elévation du cholestérol Alerte sur risque MVTE en cours d'évaluation
	Tofacitinib	Xeljanz	Per os	5 mg x2/j	2 / jour	

Indications des biothérapies

de plus en plus larges

* Rhumatismes inflammatoires chroniques :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthropathies
- Rhumatisme psoriasique
- Maladie de Still
- ACJ



* Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin:

- Maladie de Crohn
- RCH



* Connectivites : sclérodermie, myopathies, SGS...

* Vascularites: Behçet, Vascularites à ANCA, Takayasu, Horton

* Autres : Uvéites, FMF, Sarcoidose, ostéoporose...



Indications des biothérapies

De plus en plus larges

- * **Dermatologie** : Psoriasis
- * **Oncologie**
- * **Hématologie** : HPN; PTAI
- * **Neurologie** : SEP
- * **Autres** : Asthme, Hypercholestérolémie, ophtalmologie, rejet de greffe, maladies génétiques...

Objectifs des biothérapies

Dans les maladies systémiques

- * **Contrôler l'activité de la maladie:** diminuer, voire stopper l'inflammation
- * Prévenir ou stopper la **destruction ostéoarticulaire** ou l'**atteinte d'organe(s) concerné(s)**

Plus jamais ça !!



Bilan préthérapeutique

Anti TNF à la recherche de contre indications ?

À l'interrogatoire,
rechercher :

- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), œsophagite, dysplasie du col)
- Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse.

Bilan préthérapeutique

des Anti TNF à la recherche de contre indications ?

- * FNS
- * Bilan hépatique
- * Bilan rénal
- * Radiographie de thorax de face
- * Electrophorèse des protéines sériques
- * FAN, si positifs anti DNA
- * **Quantiferon** + IDRT
- * Sérologies Hépatite B; hépatite C et HIV

- * Vaccinations

Contre indications des biothérapies



Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients



Tuberculose active



Infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes



Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)

Particularités

* Anti IL6 :

- ATCD de diverticulite (précaution d'emploi)
- ATCD de dyslipidémie (surveillance préconisée)

* Anti IL17 :

- ATCD MICI (précaution d'emploi)

* Anti JAKi :

- CI si insuffisance hépatique sévère

* Rituximab :

Précaution d'emploi

- Lymphopénie; neutropénie < 1500
- Ig G < 5

Biothérapies et vaccins

CONTRE INDIQUES	AUTORISES	RECOMMANDES
<p data-bbox="180 654 749 791">Vaccins "vivants" (tous!)</p> <ul data-bbox="180 891 749 1225" style="list-style-type: none">- BCG- Rougeole - Oreillons Rubéole (ROR)- Varicelle- Fièvre jaune- Polio par voie buccale <p data-bbox="239 1265 723 1300">Liste non exhaustive</p>	<p data-bbox="912 654 1544 791">Vaccins "inactivés" (tous)</p>	<p data-bbox="1714 654 2379 962"><u>Grippe</u> <u>Anti-pneumocoque</u> HPV <u>Hépatite B</u></p>

Biothérapies et vaccins

Vaccination contre la COVID-19:

- **Recommandée pour tous.**
- **Les patients à risque de formes graves sont ceux ayant:**
 - les FR classiques de la population générale
 - Un des 5 traitements suivants: Corticoïdes (>10 mg/j), Azathioprine, MMF, Cyclophosphamide et **Rituximab**
- **Sérologie 1 mois après 2^{ème} dose et proposer 3^{ème} dose si taux d'AC insuffisant (SFR – 21 avril 2021)**

Biothérapies et grossesse



Les anti TNF α sont les seules thérapies ciblées pouvant être poursuivies ou reprises pendant la grossesse



Le nourrisson sera considéré comme immunodéprimé jusqu'à 6 mois après la dernière injection : report des vaccins vivants



Allaitement : antiTNF seuls compatibles

Objectif

* Evaluer les **indications**, l'**efficacité** et les **effets secondaires** de la biothérapie au cours **pathologies auto inflammatoires**.



ELSEVIER

Revue du Rhumatisme
Volume 88, Supplément 1 , Décembre 2021 , Page A319





PE.159

Les biothérapies en médecine interne : indications, efficacité et effets secondaires à propos de 68 cas

D. Sendani  , L.A. Belmimoune Mk , A. Lounici

Montre plus 

+ Ajouter à Mendeley  Partager  Citer

Patients et méthodes

- * Etude **descriptive, rétrospective**
- * Patients **hospitalisés ou suivi en unité de rhumatologie au service de médecine interne** du CHU Tlemcen
- * Mis sous **Biothérapie pour rhumatisme inflammatoire / maladie de système** entre octobre 2014 et Mai 2021
- * Les biothérapies utilisées sont:
 - * les agents **anti-TNF** (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)
 - * un anticorps ciblant le **lymphocyte B** (Rituximab)
 - * un anticorps ciblant le récepteur de l'**IL-6** (Tocilizumab)

Patients et méthodes

Les anti TNF α

Infliximab (Remicad)

Anticorps monoclonal IgG1
Kappa chimérique utilisé par voie
IV
3 mg/kg pour la **PR** et **5 mg/kg**
pour **SPA ,NOB ,UBI, takayashu** et
la neurosarcoïdose à J0, S2, S6
puis chaque 2 mois.



Adalimumab (Humira)

Anticorps monoclonal IgG1
humanisé administré par
voie **sous-cutanée**,
40 mg/ 15 jours.



Etanercept (Enbrel)

Protéine de fusion qui comporte le
fragment Fc d'une IgG1 humaine et
deux molécules du récepteur soluble
p75 du TNF.
administrée par voie **sous-cutanée**
50 mg/Semaine



Patients et méthodes

Anti CD20

Rituximab
(Mabthera)

Anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique utilisé par **voie intraveineuse** **1000 mg à J0 et J15** puis évaluation à M6.



Anti IL6

Tocilizumab
(Roactemra)

Anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6 utilisé par **voie intraveineuse** **8 mg/kg/mois**,



Patients et méthodes

* Bilan pré thérapeutique

* **Interrogatoire et examen clinique à la recherche de contre indications** (cancer, infection, Lupus; insuffisance cardiaque décompensée, SEP, BPCO)

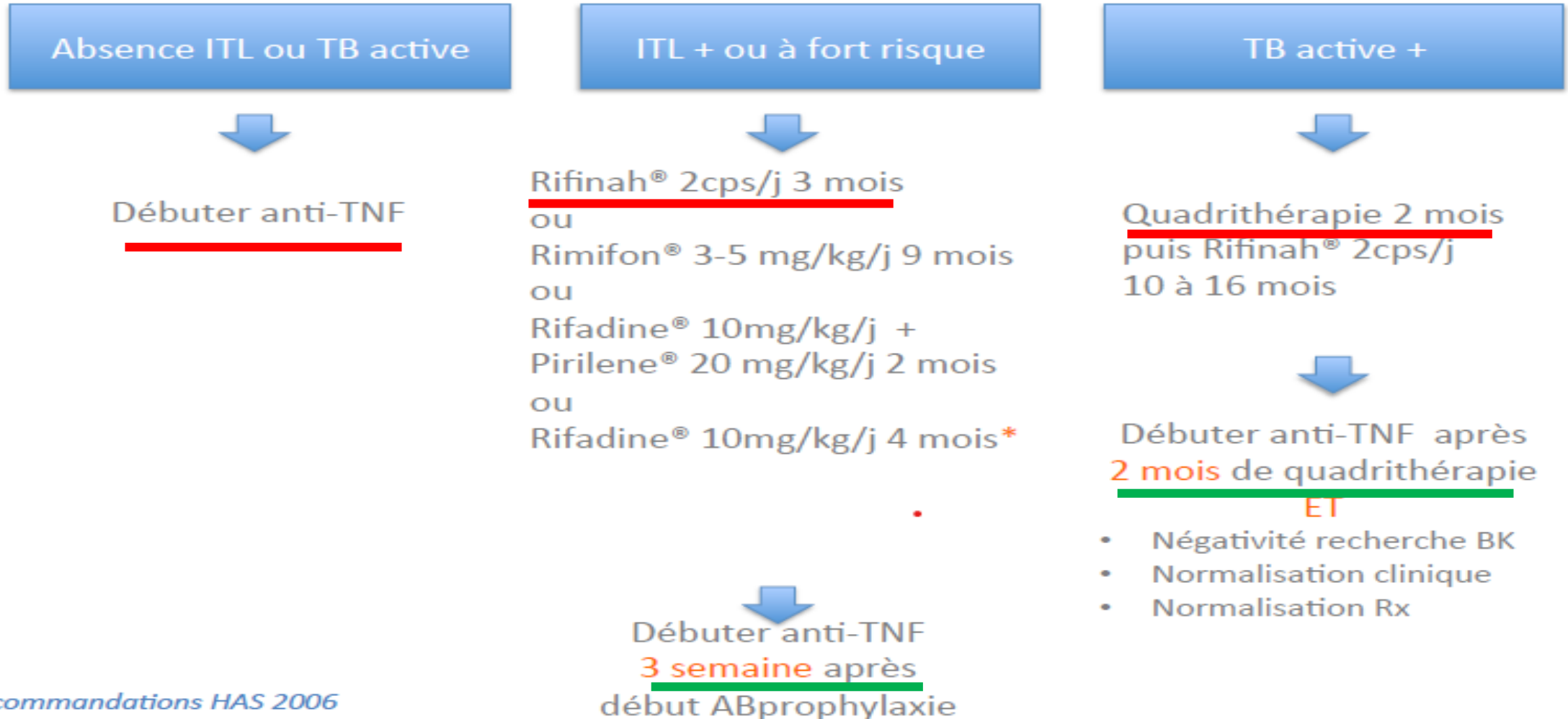
* Examens complémentaires

- FNS.
- Bilans hépatique et rénal.
- EPS
- Les sérologies : HIV, HBS, HCV.
- Dosage du quantiféron.
- ECBU.
- Une radiographie thoracique de face .
- Une évaluation cardiaque.

* **Vaccinations** : anti pneumococcique, anti grippal, anti hépatite B

Patients et méthodes

* AntiTNF et Quantiféron



Patients et méthodes

Critères d'évaluation :

* Efficacité

* Clinique; syndrome inflammatoire

* Score d'activité

- PR : **DAS 28** à S12 pour Infliximab, Adalimumab, Etanercept, **S24** pour Rituximab.
- SPA : **ASDAS** et **BASDAI** à S6 pour Infliximab, S12 pour Adalimumab et Etanercept
- Atteintes oculaires : **examen ophtalmologique.**
- Vascularites : **BVAS ,FFS, VDI,NIH**

* Tolérance

* Infections (clinique; biologie +/- imagerie)

* Réactions allergiques

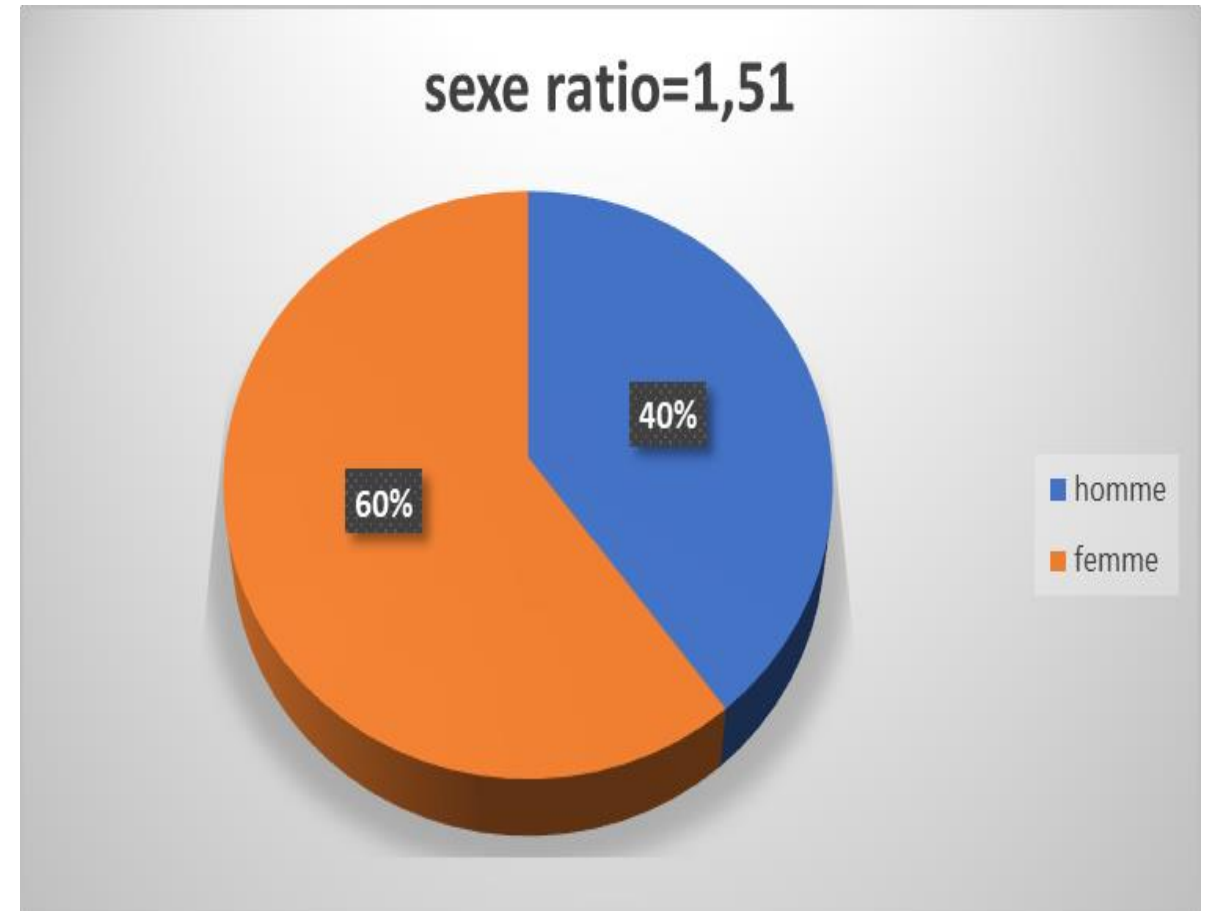
Résultats

Caractéristiques générales

* 68 patients

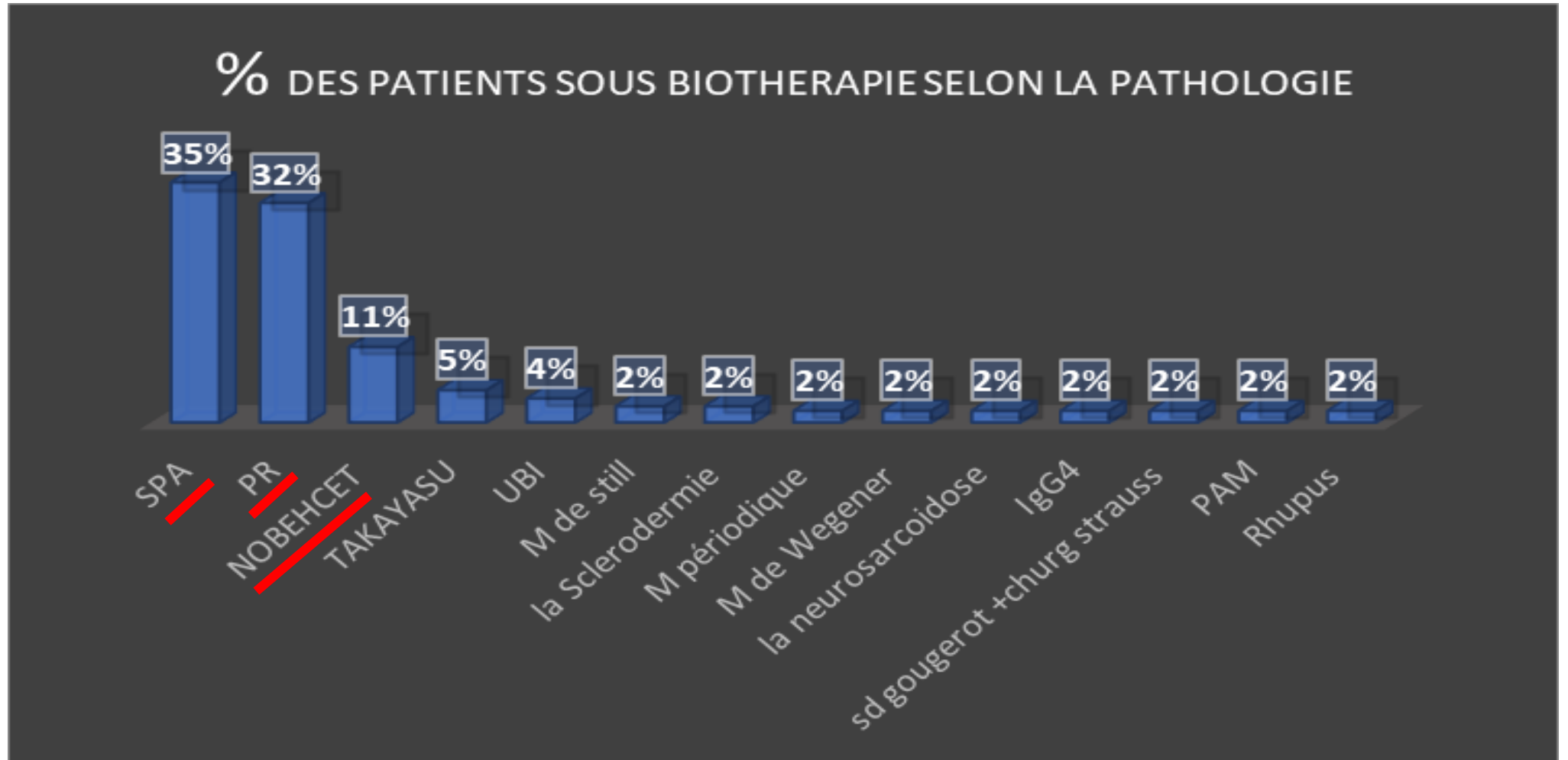
* Prédominance féminine : 60 %

* Age moyen : 44 ans



Résultats

Pathologies sous biothérapies



Résultats

Biothérapies utilisées

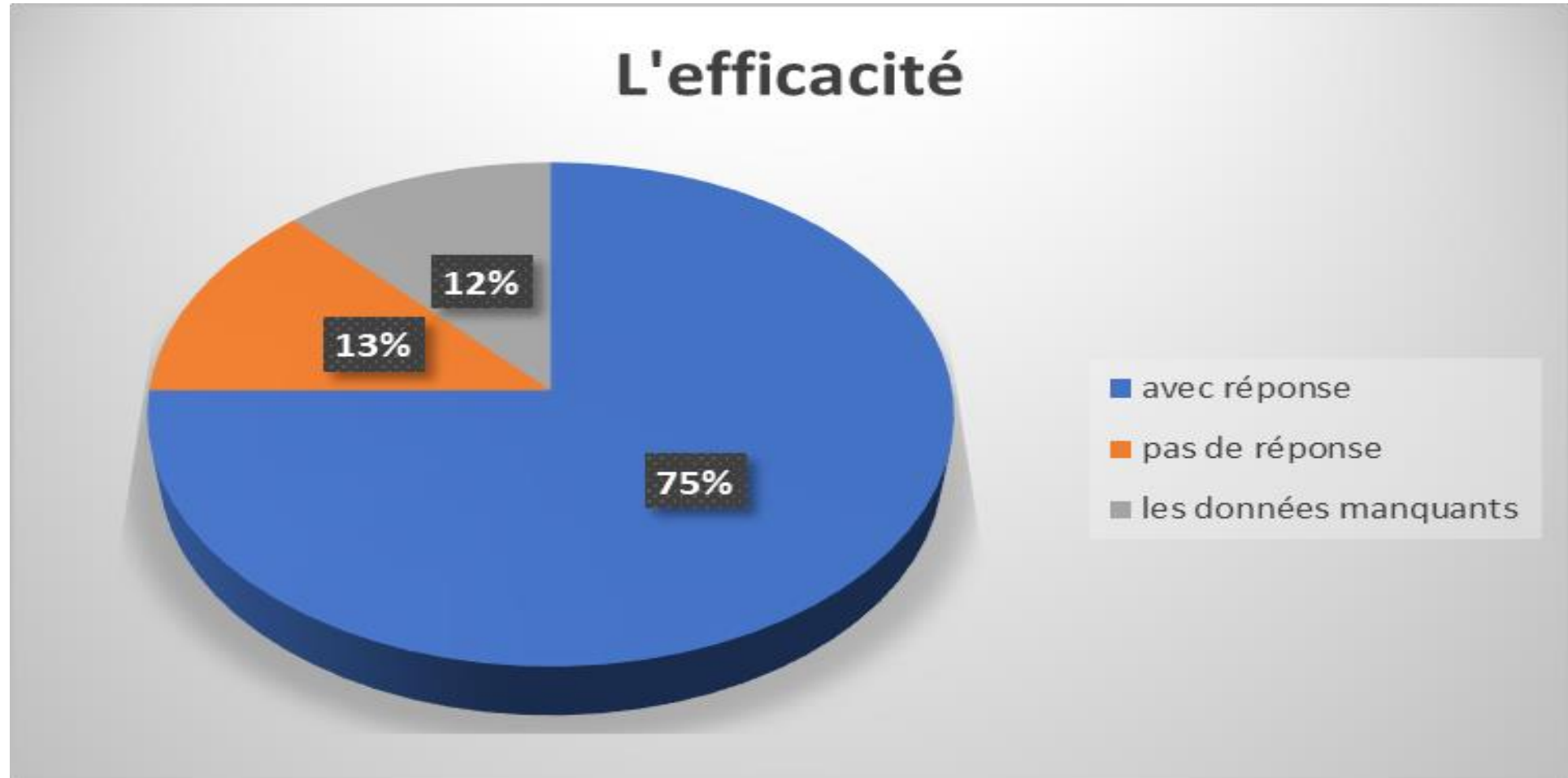
Biothérapie	Nombre de patients	Pathologies
Anti TNFα Infliximab	29	14SPA , 8NOB , 3 PR , 2UI , 1neurosarcoidose , 1Takayasu
Adalimumab	22	13SPA, 6PR , 2NOB , 1UI
Etanercept	8	5PR , 3SPA
Rituximab	19	12 PR, 2sclerodermie , 1rhupus , 1PAM, 1 Wegener, 1 assoc sd de gougerot sjogren avec Churg Strauss , 1IgG4
Tocilizumab	7	3Takayasu, 2maladie de Still, 1PR , 1maladie périodique

14 patients ont reçu plusieurs biothérapies après échec.

8 patients ont arrêté le traitement après la réponse.

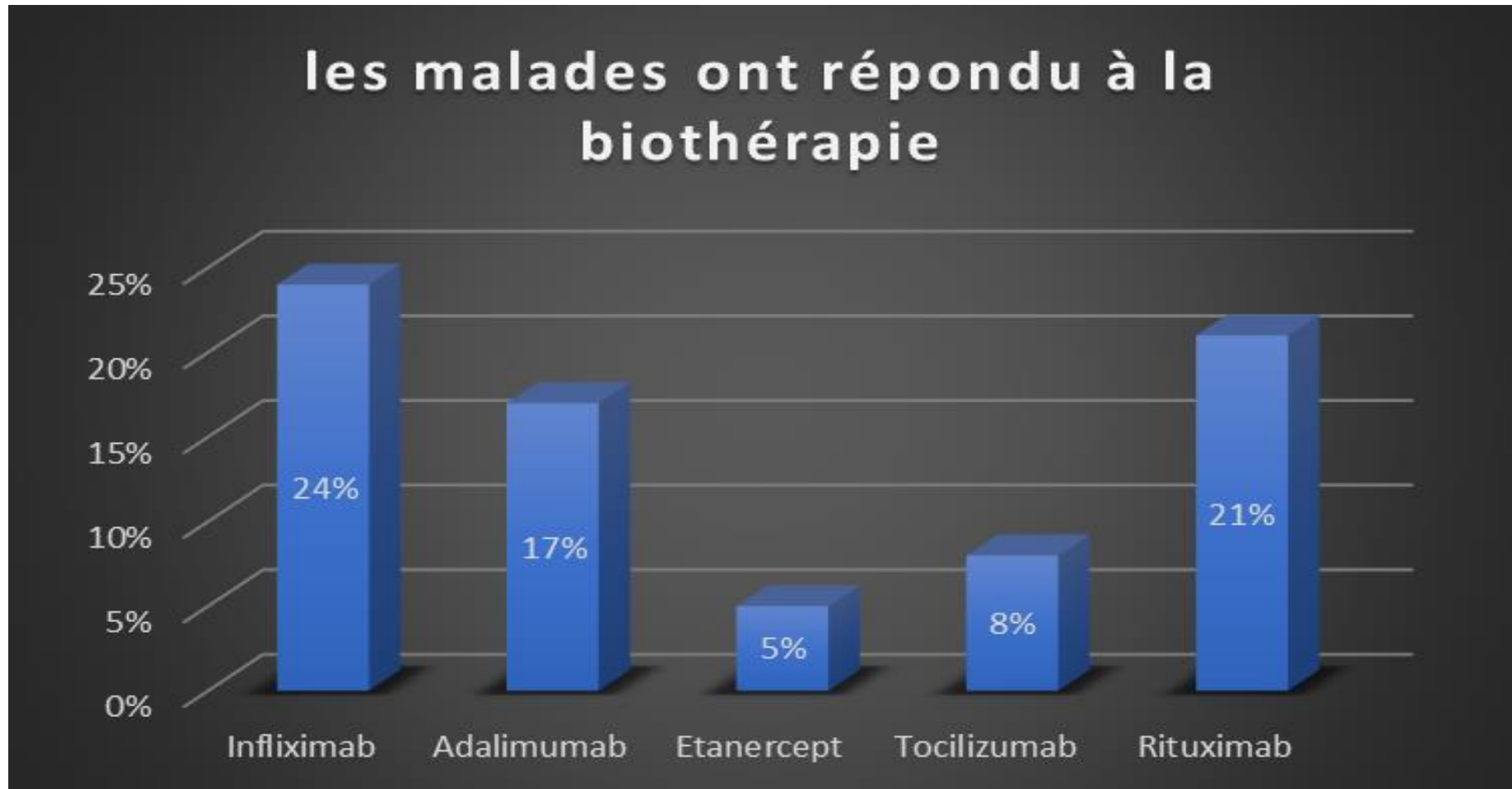
Résultats

Efficacité



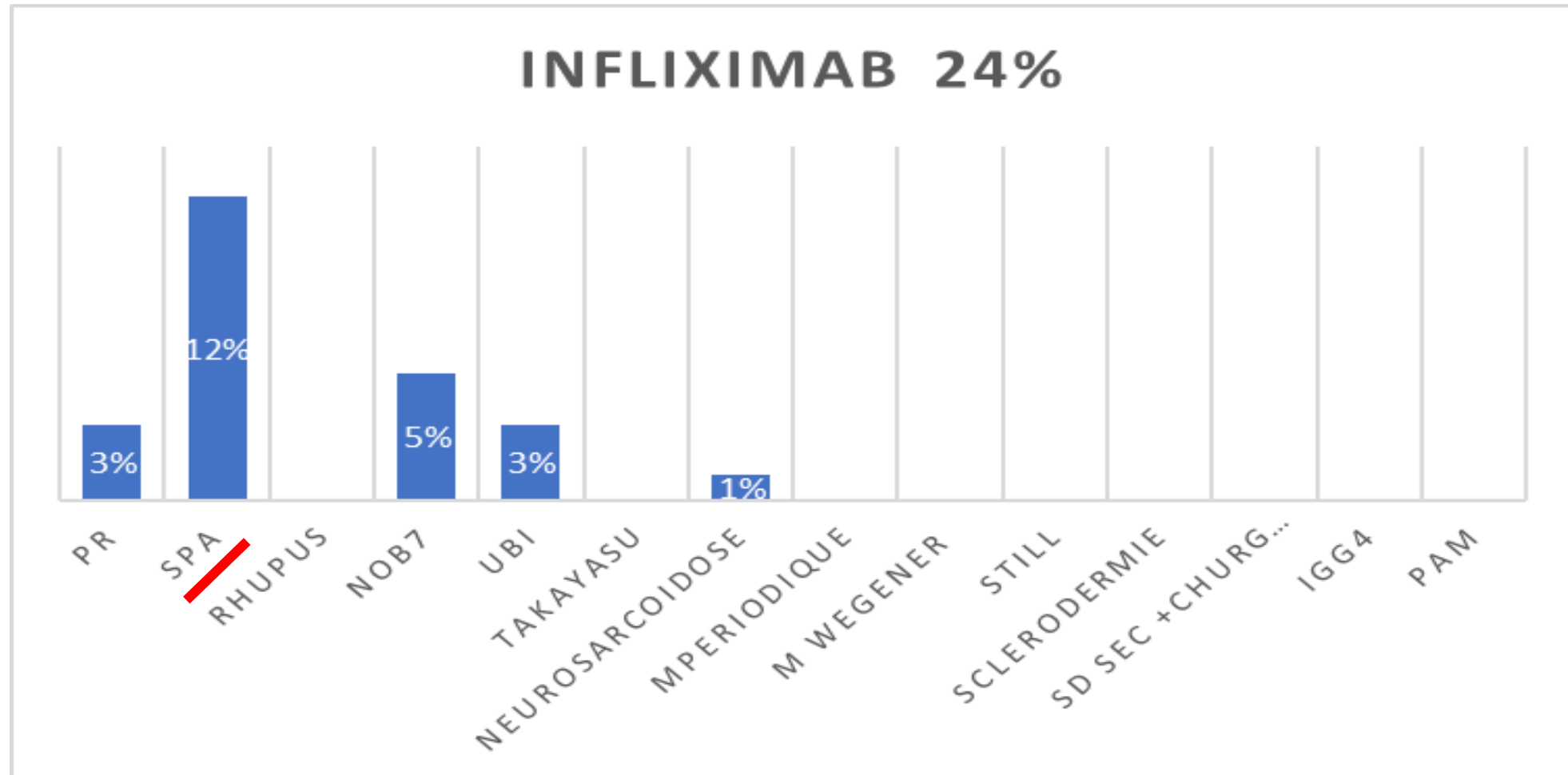
Résultats

Efficacité : **75%** ont répondu au traitement



Résultats

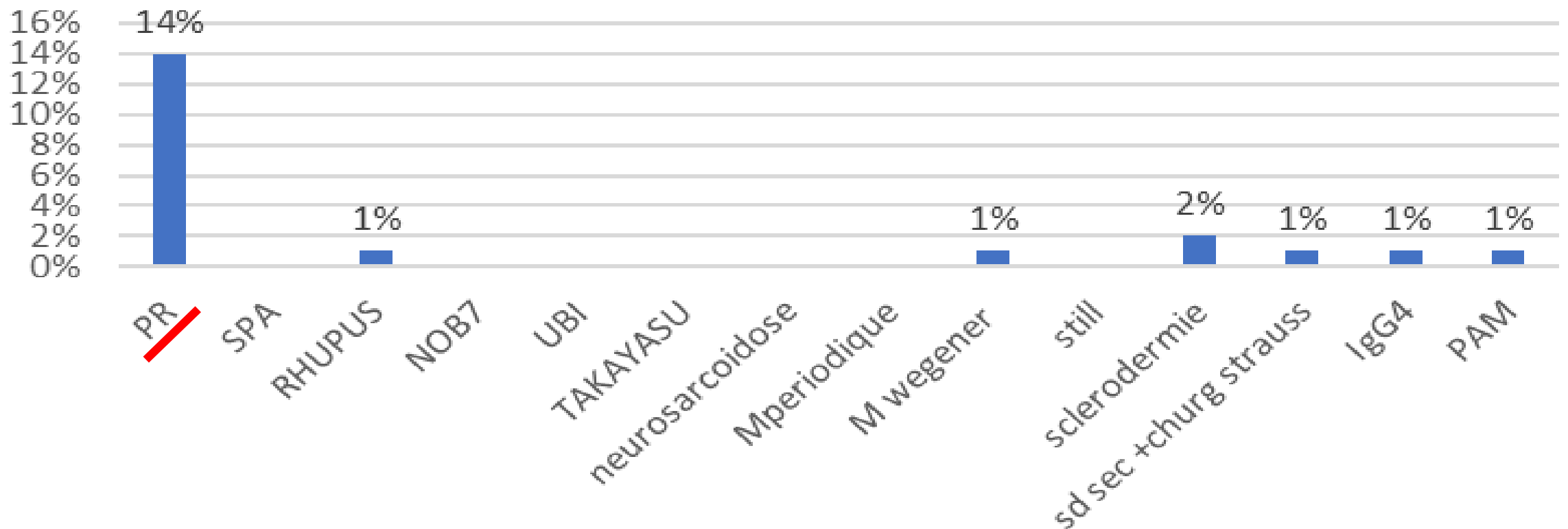
Efficacité infliximab



Résultats

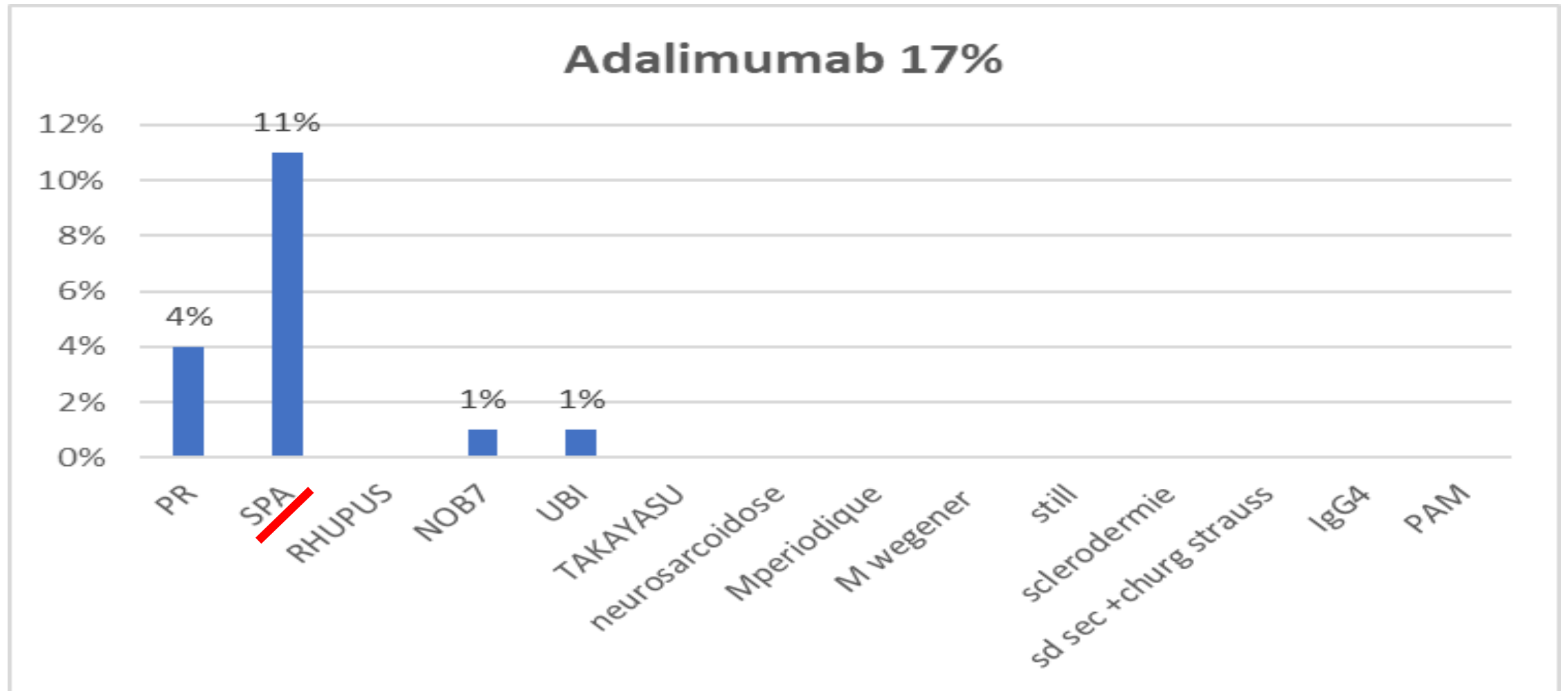
Efficacité Rituximab

Rituximab 21%



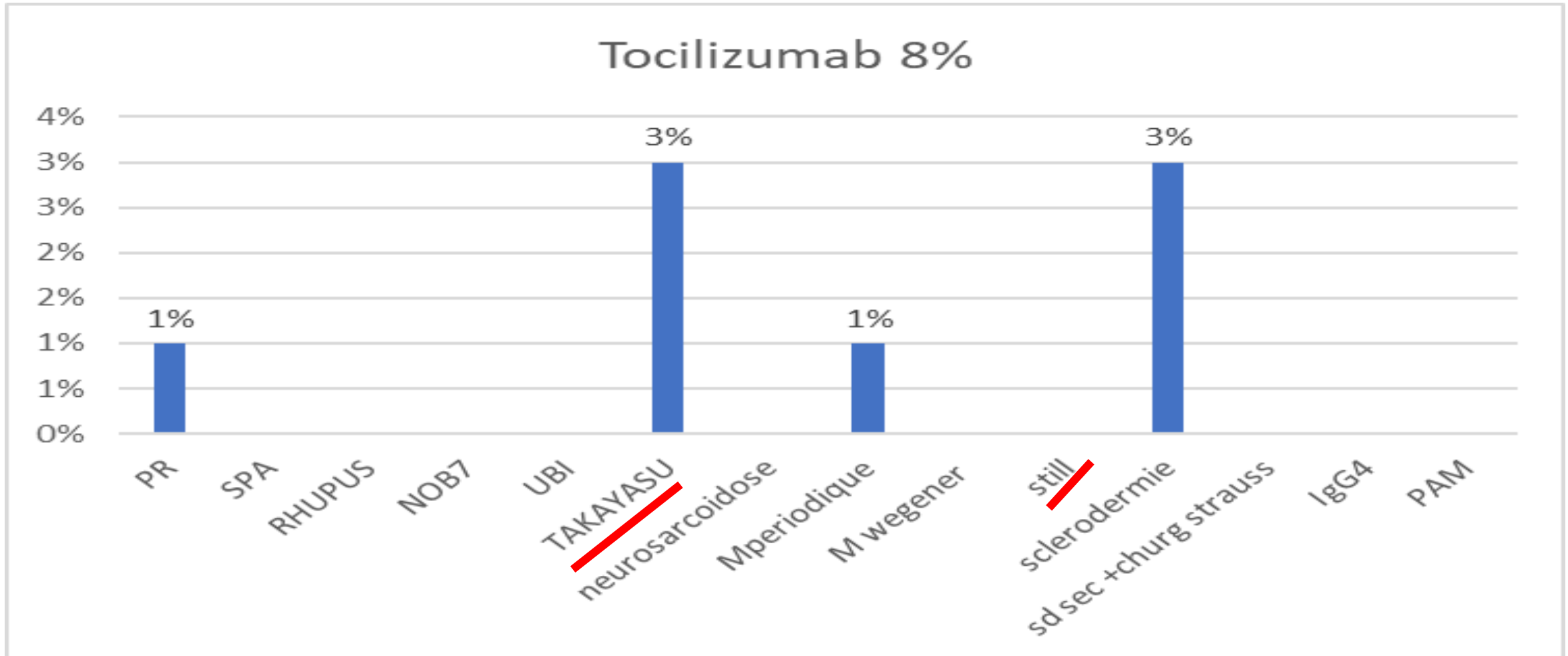
Résultats

Efficacité Adalimumab



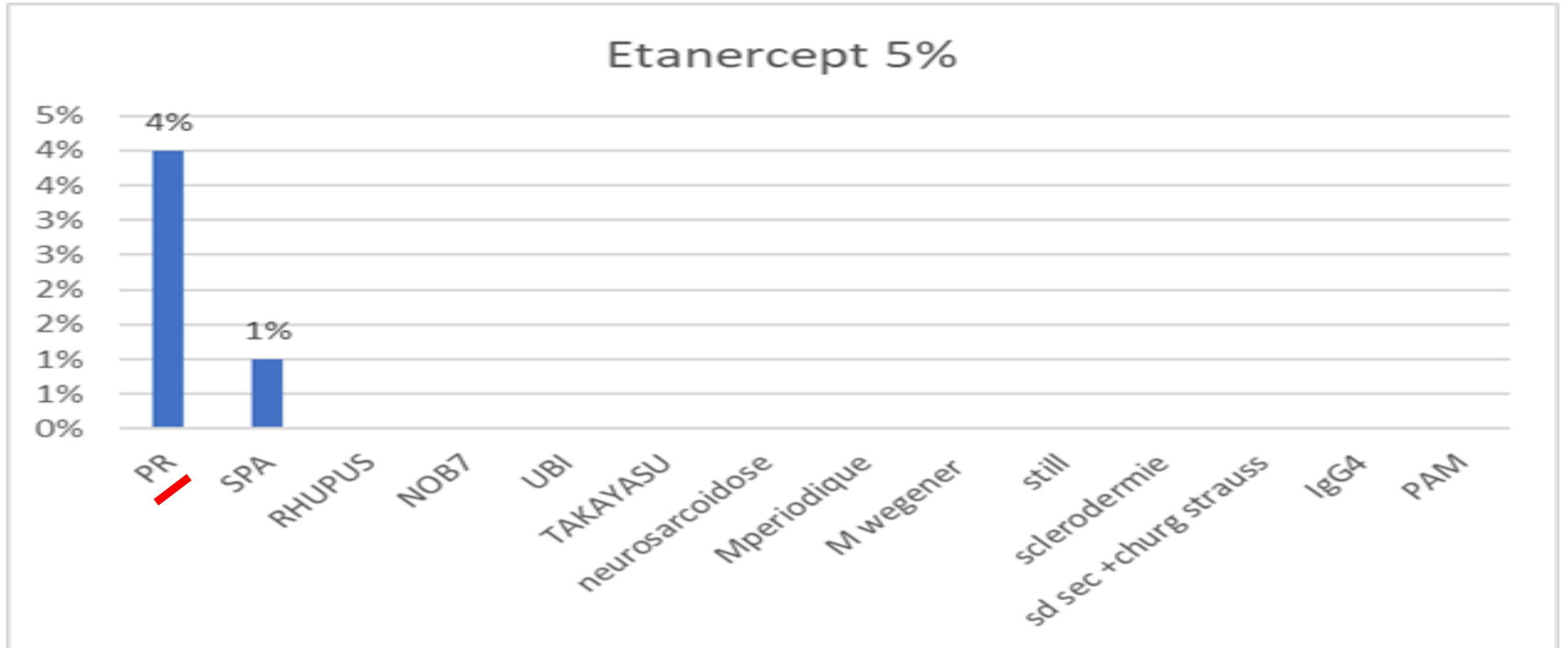
Résultats

Efficacité Tocilizumab



Résultats

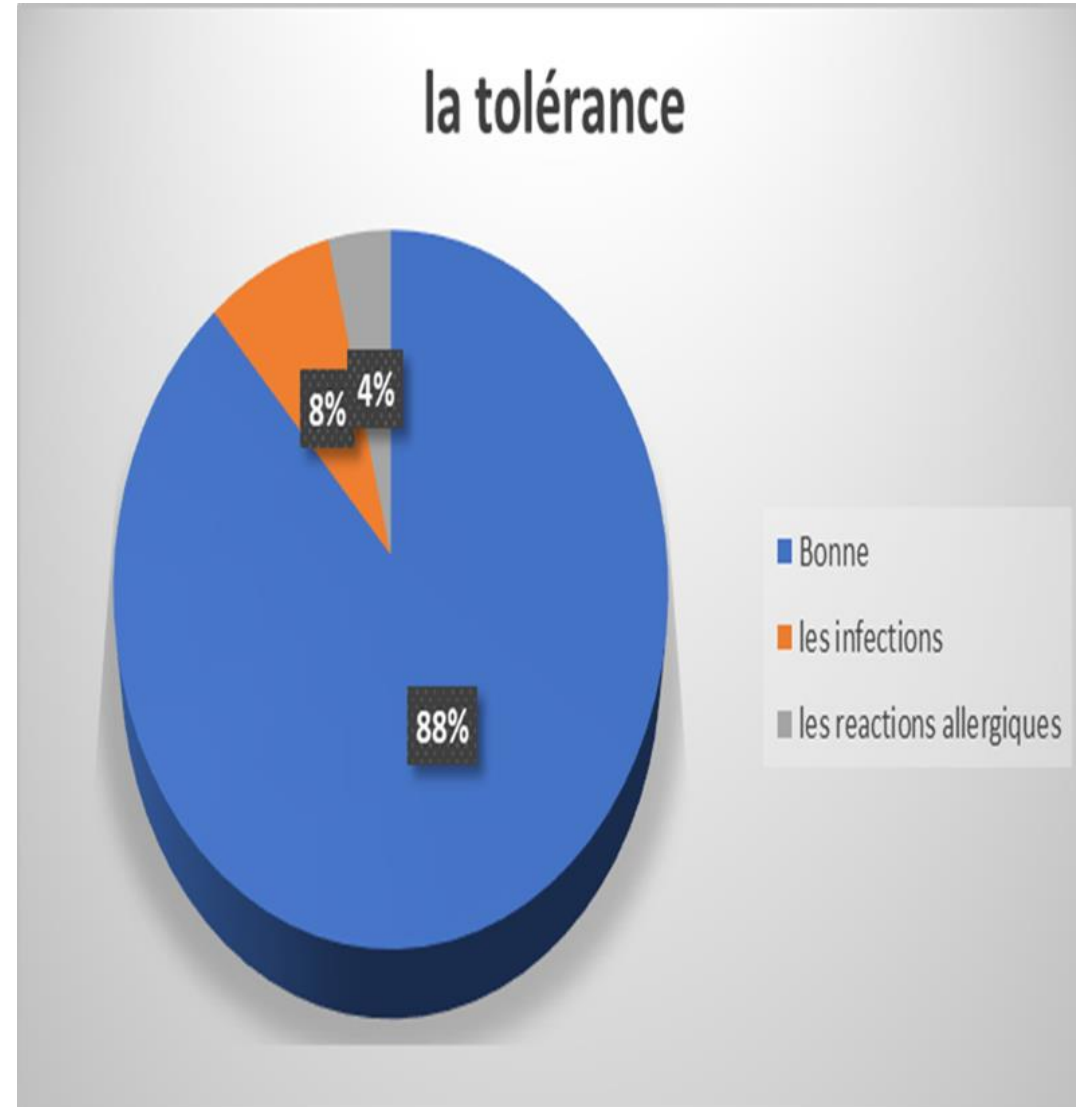
Efficacité Etanercept



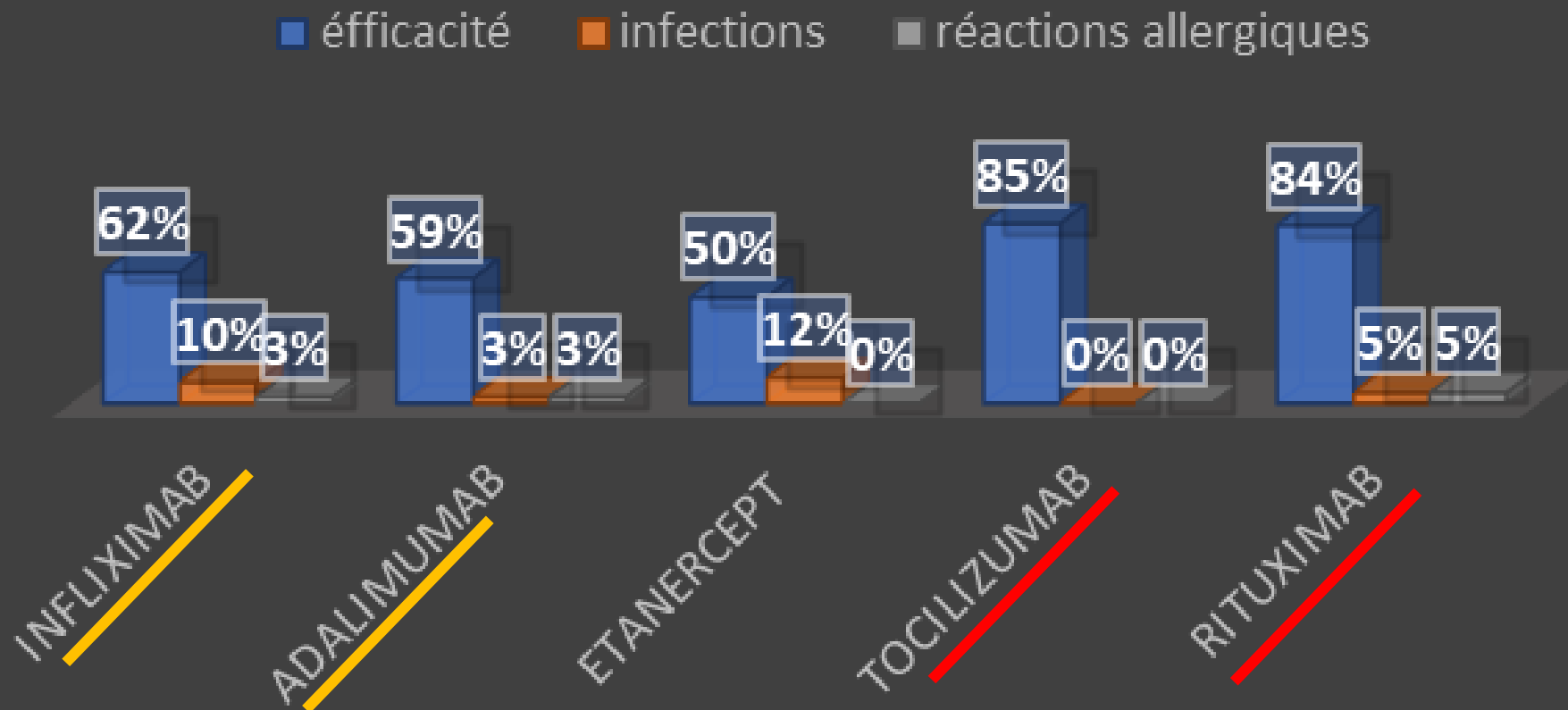
Résultats

Tolérance

- * **05 patients infections :**
 - * 1 **infection pulmonaire** non spécifique sous l'infliximab.
 - * 1 **sinusite à répétition** sous Rituximab et Etanercept.
 - * **3 Tuberculoses**
 - 1 péritonéal sous Infliximab.
 - 1 pulmonaire sous Adalimumab.
 - 1 urinaire sous Infliximab.
- * **03 patients** ont fait une **réaction allergique.**



Résultats



Résultats

Evolution : **05 décès**

* **1 patient** sous **Adalimumab** pour **oculo behçet** décédé suite à une **infection sévère**.

* **1 patient** sous **Tocilizumab** pour **Takayasu** décédé suite à **une infection pulmonaire sévère**.

* **3 patients** sous **Rituximab** pour **PR** décédés suite à un **AVC**, une **infection de COVID 19** et le 3^{ème} décédé **chez lui** .

Discussion

	Tlemcen Med interne CHUT 2014-2021	Sétif Med interne CHU 2013- 2021	Tunisie/ Tunis Gharbi et Al 2004 -2015	Maroc /Casablanca Allioui et Al 2014 -2017
Patients	68	151	31	75
Biothérapie	Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab, Tocilizumab	Infliximab, Tocilizumab, Rituximab, Adalimumab,	Infliximab, Etanercept, Rituximab, Adalimumab,	Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept
Pathologies	SPA, PR, Behçet, Takayasu, uveites....	PR, SPA, rhum psoriasique, Crohn Behçet,	MICI; PR, SPA, rhumatisme psoriasique, ACJ, sd cheveau; ...	PR, SPA, Behçet, Crohn,
Efficacité	75%	-	80 %	90 %
Effets indésirables	8 % infections (TBC++) 4 % allergie	4 infections Pancréatite Allergie	1 cas d'effets indésirables	22 % (62% d'infections)
Décès	5	4	-	1

Conclusion

- * Les biothérapies sont indiquées dans les **rhumatismes inflammatoires actifs**, sévères, et autres **maladies systémiques actives** .
- * Malgré leur cout élevé **la balance efficacité/tolérance est favorable** à condition de respecter les contre-indications et précautions d'emploi, en particulier le **risque infectieux**.
- * Dans notre série; la biothérapie est **efficace** chez $\frac{3}{4}$ des patients, Les infections et particulièrement la **tuberculose** représentent les principales complications.

**Merci de votre
attention**