



**4<sup>ème</sup> SEMINAIRE DU LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LE DIABETE « LAREDIAB »**

**Faculté de médecine - Tlemcen**

**10<sup>ème</sup> journée de l'Association de Médecine Interne Universitaire de la Wilaya de Tlemcen  
« AMIWIT »**



**BIO**THERAPIE

**Expérience du service de médecine interne du CHU Tlemcen**



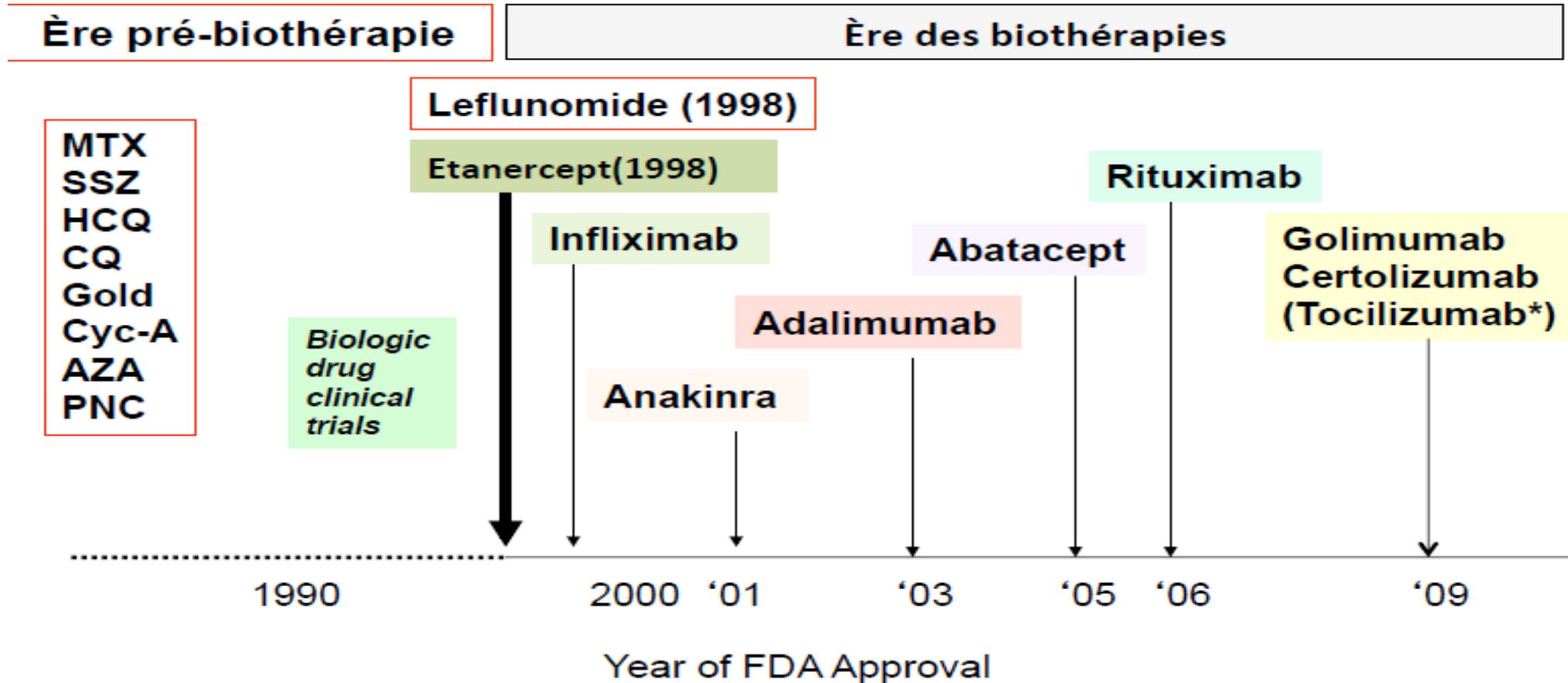
**BELMIMOUNE MANAL KHADIDJA**

Service de Médecine Interne – CHU Tlemcen

Laboratoire de recherche sur le diabète – Université de Tlemcen Tlemcen, le 11 juin 2022

# INTRODUCTION

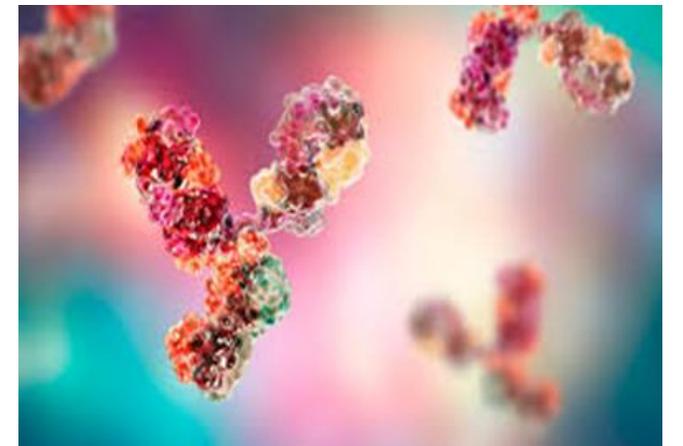
Une révolution thérapeutique qui a duré plus de 20ans



# INTRODUCTION

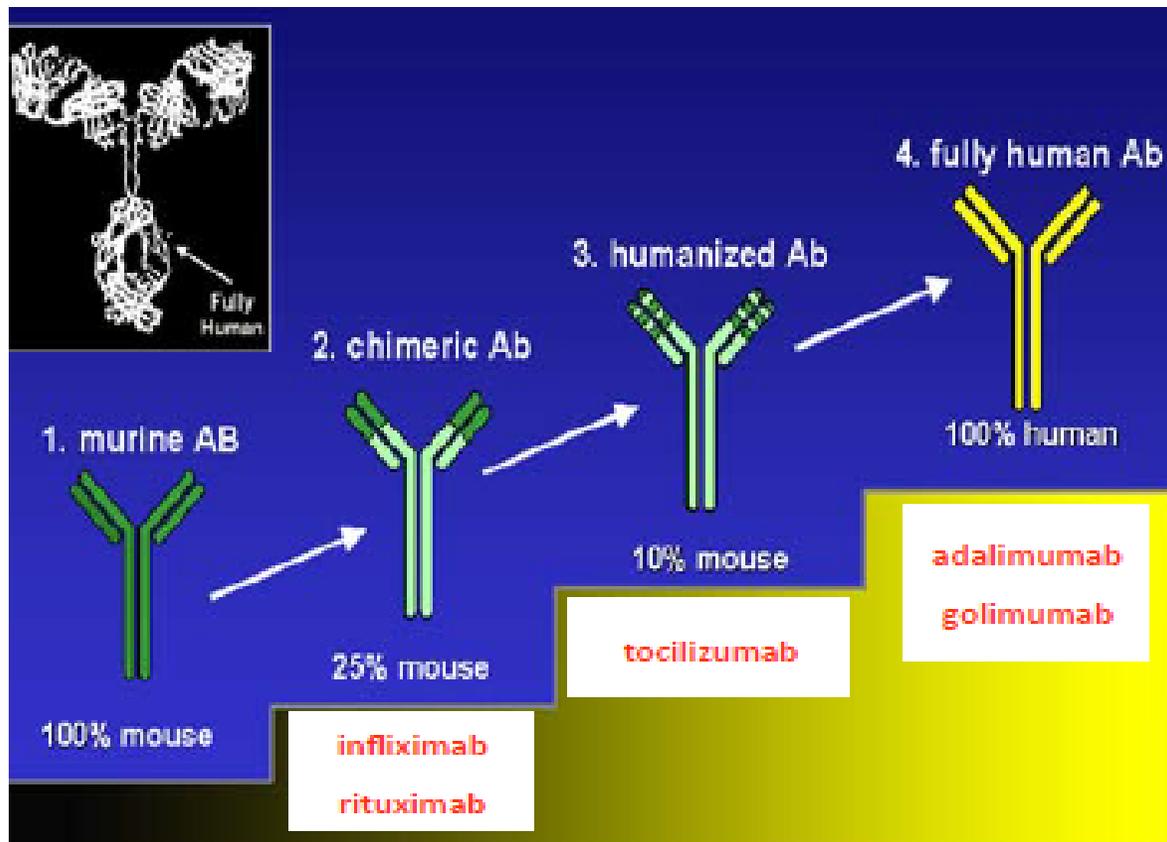
## Les biothérapies

- Sont des traitements obtenus par génie biologique.
- Elle sont utilisées pour les rhumatismes inflammatoires chroniques .
- schématiquement réparties en 2 groupes :
  - ✓ *les anti-cytokines* .
  - ✓ *les agents anti-cellulaires : anti-lymphocyte B et anti-lymphocyte T activés.*
- Les outils thérapeutiques utilisés sont :
  - ✓ *des anticorps monoclonaux* .
  - ✓ *des protéines de fusion* .
  - ✓ *Protéines humaine recombinante*



# INTRODUCTION

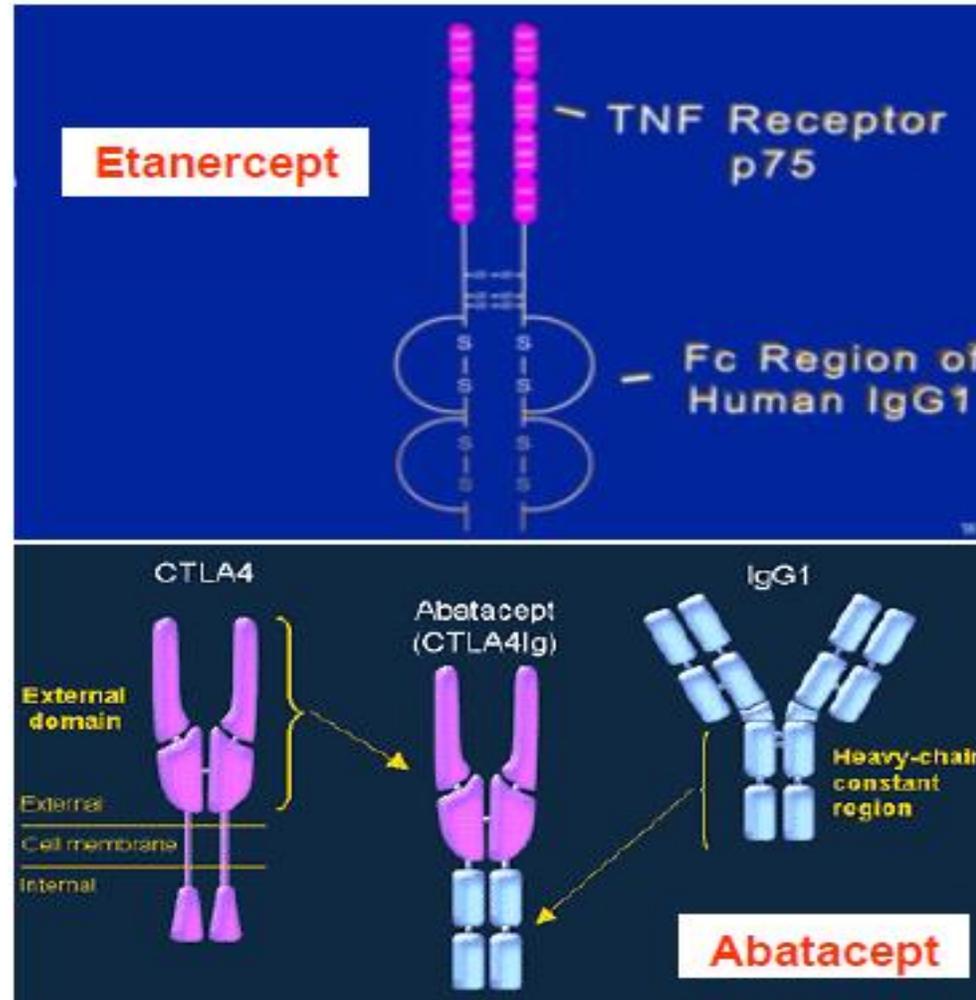
## Anticorps monoclonaux



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

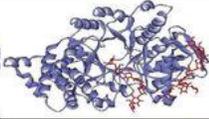
# INTRODUCTION

## Protéines de fusion



# INTRODUCTION

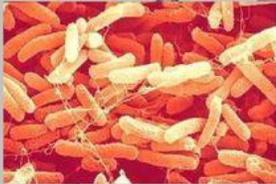
Produire une protéine recombinante:



Comment faire ?



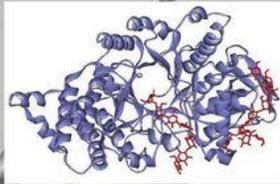
**1**  
Disposer de l'ADN  
codant pour la  
protéine



**2**  
L'insérer dans un  
hôte



**3**  
Hôte = usine à  
production de  
protéines



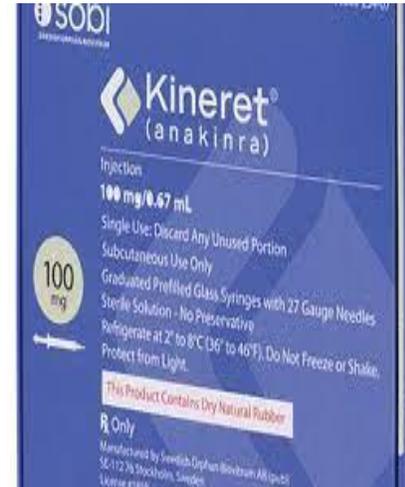
**4**  
Extraire la protéine

## Protéine humaine recombinante

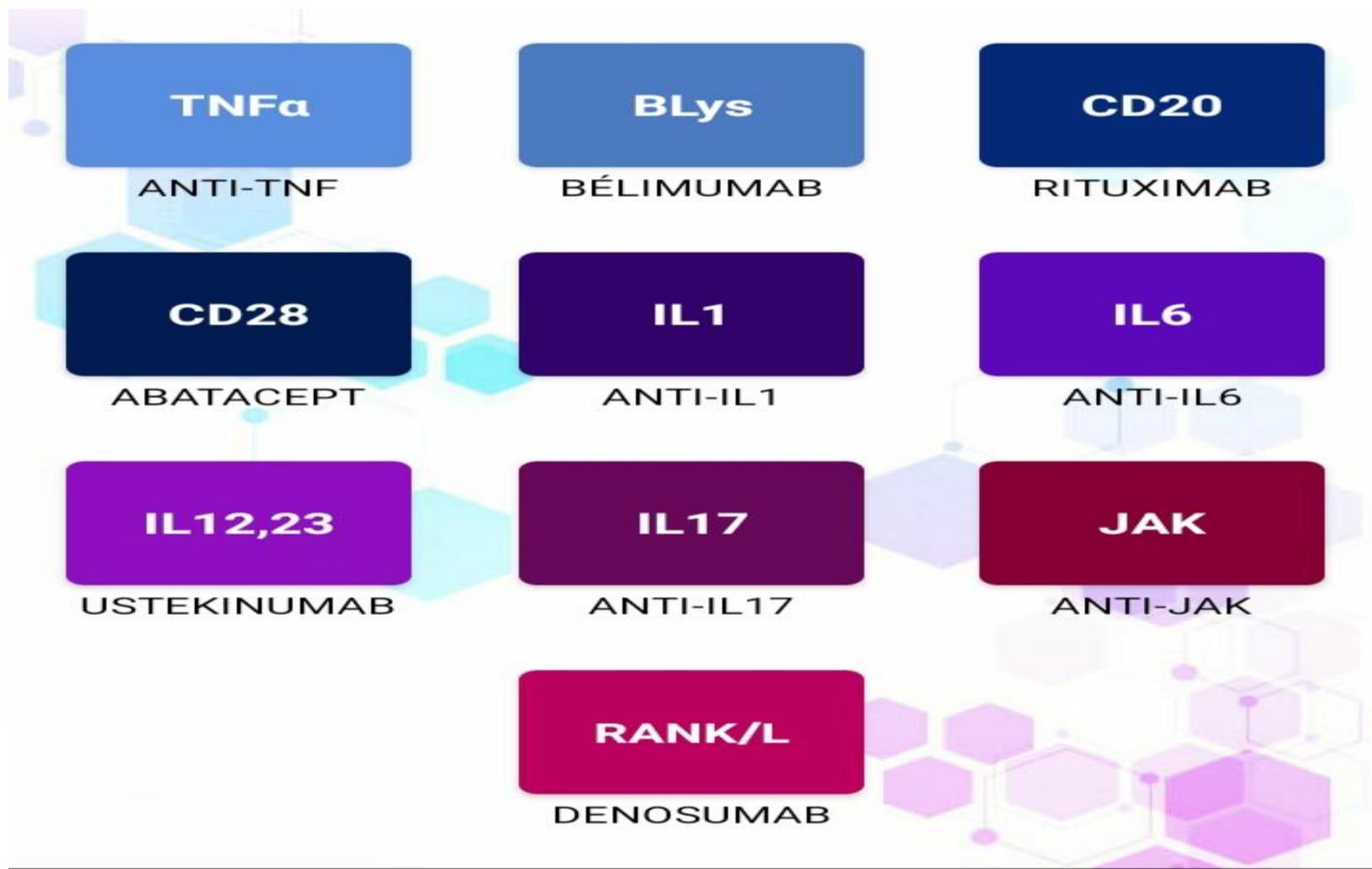
Antagoniste du récepteur de l'IL-1 **Anakinra**



Cours DCEM3 - 2014



# Biothérapie



# Anti TNF

DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	intervalle	Indication AMM	particularité
<u>Infliximab</u>	<b>Remicad, Remsima</b> <b>Inflectra, Flexabi, ...</b>	IV	3 à 7.5 mg /kg 3 mg/kg IVL (PR) 5 mg/kg IVL (SPA)	6-12 sem	PR, SPA, MICI, psoriasis	*Traitement hospitalier *Adaptation des doses et des intervalles
<u>Adalimumab</u>	<b>Humira</b> <b>, Amgevita,</b> <b>Hulio, Hyrimoz,</b> <b>Idacio, Imraldi</b>	SC	40mg / 2 sem	2sem	PR, SPA, AJI, MICI , uvéite, psoriasis, Maladie de Verneuil	
<u>Etanercept</u>	<b>Enbrel</b> , Erelzi <b>, Benepali</b>	SC	0.8mg/kg = 50mg/sem OU 0.4 mg/kg = 25mg 2*/Sem	1 sem	PR, SPA, AJI, psoriasis	*Prise hebdomadaire régulière jour fixe (schéma 1 inj /sem). *Il faut respecter l intervalle de 3-4 jrs en cas 2 inj /sem .
<u>Cetrolizumab</u>	<b>Cimzia</b>	SC	200mg / 2 sem OU 400mg / 4 sem DDC ( S0 S2 S4) DDE ( 200mg/2 sem)	2-4 sem	PR, SPA, Psoriasis	*Dose de charge *Ne dépasse pas la barrière hémato-placentaire
<u>Golimumab</u>	<b>Simponi</b>	SC	50 mg/mois 100mg /mois si >100Kg	4 sem	PR, SPA, AJI, MICI	

# Anti CD 20

DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	intervalle	Indication AMM	particularité
<u>Rituximab</u>	<b>Mabthera</b> <b>Rixathon</b> <b>Ruxience</b> <b>Truxima</b> <b>Zelva</b>	IV	<b>375 mg/m<sup>2</sup></b> <b>500mg – 1g</b>	6 mois	*PR *Granulomatose avec polyangeite ou polyangeite microscopique . *Penphigus vulgaris. *LMH,LLC *Lymphome folliculaire chimioresistant ou en rechute	*TRT hospitalier.  <b>*Risque d' hypogammaglobulinémie IgG &lt; 5</b>  <b>*Lymphopénie; neutropénie &lt; 1500</b>

# Anti IL6

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM	particularité
<u>Tocilizumab</u> <u>IL6 R</u>	<b>Actemra</b> <b>Roactemra</b>	IV ou SC	8mg/kg IV ou 162 mg SC	4 ou 1 sem	PR,AJI, HORTON	Indication en monothérapie . Attention aux <b>dértcultites</b>
<u>Sarilumab</u> <u>IL6 R</u>	Kevzara	SC	200mg	2sem	PR	Disparition de la CRP , <b>élévation de cholestérol</b>
<u>Siltuximab</u> <u>IL6</u>	Sylvant	iV	11mg /kg	3sem	Maladies de castelman multicentrique non infecté par le VIH et HHV-8	Maladie de castelman ++

# Anti CD 28 « CTLA-4 »

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM
<u>Abatacept</u>	Orencia,	IV ou SC	0.5 à 1g soit 10mg/kg IV 125 mg/sem en sc	4 à 1 sem	PR,Rhumatise psoriasique ,AJI

# Anti JAK

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM	particularité
<u>Tofacitinib</u>	olumiant	Per os	4mg	1/j	PR, Dermatite atopique	Elévation de cholestérol. Risque de MVTE
<u>Baricitinib</u>	xeljanz	Per os	5mg 2*/j	2/j		
<u>Ruxolitinib</u>	Opzelura jakavi	Creme			Dermatite atopique	CI si insuffisance hépatique sévère
<u>Upadacitinib (JAK1)</u>	Rinvoq	Per os	Cp 15mg 1cp/J,		PR, rhumatisme psoriasique,SPA, dermatite atopique,colite ulcereuse .	
<u>Filgotinib (JAK 1)</u>	Jyseleca,xeljanz	Per os	200mg/j		PR++	

# Blys

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM
<u>Bélimumab</u>	Benlysta	IV OU SC	10mg/kg IV 200mg/ sem SC	1 à 4sem	LED avec atteinte renale (GN lupique )

# IL1

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM
<b><u>ANAKINRA</u></b> <b><u>IL1-R</u></b>	<b>Keneret</b>	SC	<b>PR</b> :100mg /j <b>MDS</b> : 100 mg/j ( >50 Kg) et 1à2 mg / kg /j ( < 50 kg)	1j	PR ,maladie de still , FMF. AJI ,Sd périodique
<b><u>CANAKINUMAB</u></b> <b><u>IL1-B</u></b>	<b>Ilaris</b>	SC	MDS : 4mg/kg en sc /4sem crise Goutteuse:150 mg / 12 sem	4 à 12 sem	Maladie de still, Arthrite goutteuse récidivante , Maladie périodique

# RANK/L

DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	Intervalle	Indication AMM
<u>Denosumab</u>	<b>Prolia (Rhumato) xgeva (Onco/hemato)</b>	IV	rhumato: 60mg /6mois.  Onco: 120 mg / 4 sem	6mois	<ul style="list-style-type: none"><li>* <b>Ostéoporose post ménopausique et masculine .</b></li><li>* <b>Ostéoporose iatrogène masculine hormono- ablativ .</b></li><li>* <b>Ostéoporose cortisonique .</b></li><li>* <b>Pathologie maligne osseuse.</b></li></ul>

# IL12 , 23

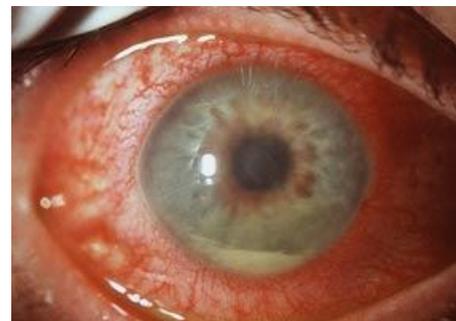
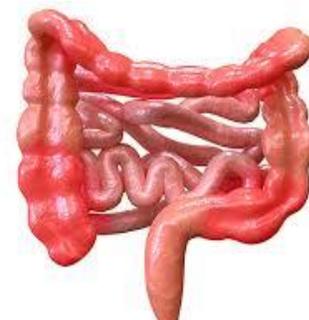
DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	intervalle	Indication AMM
<u>Ustekinumab</u>	Stelara	SC ou IV	Varie en fonction de pathologie	4 sem	Rhumatisme psoriasique . *psoriasis en plaque . *MICI.

# IL17

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM	Particularité
<u>SECUKINUMAB</u> <u>IL17-A</u>	Cosentyx	IV	150-300 mg /sem	1sem	*SPA axial . *Rhumatism	ATCD MICI (précaution d'emploi)
<u>IXEKIZUMAB</u> <u>IL17-A,F</u>	Taltz	IV	80-160 mg	2 –4 sem	e psoriasique . *Psoriasis en plaque .	
<u>BRODALUMAB</u> <u>IL17-RA</u>	Kyntheum	SC	210 mg / 2 sem		psoriasis	

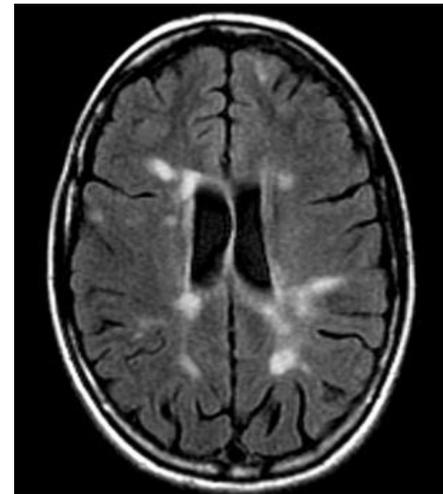
# INDICATIONS DES BIOTHERAPIES

<b>Rhumatismes inflammatoires chroniques</b>	<b>Polyarthrite rhumatoïde</b> <b>Spondylarthropathies</b> Rhumatisme psoriasique Maladie de Still ACJ
<b>MICI</b>	<b>Maladie de Crohn</b> <b>RCH</b>
<b>Connectivites</b>	sclérodermie, myopathies, SGS
<b>Vascularites</b>	<b>Behçet</b> , Vascularites a ANCA, Takayasu, Horton
<b>Autres</b>	Uvéites, FMF, Sarcoidose, ostéoporose...



# INDICATIONS DES BIOTHERAPIES

<b>Dermatologie</b>	Psoriasis
<b>Oncologie</b>	LMH
<b>Hématologie</b>	HPN; PTAI
<b>Neurologie</b>	SEP
<b>Autres</b>	Asthme, Hypercholestérolémie, ophtalmologie, rejet de greffe, maladies génétiques...



# OBJECTIFS DES BIOTHERAPIES

- ❖ **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)**





# BILAN PRETHERAPEUTIQUE

## Interrogatoire

- ATCD personnel de cancer **solide , hémopathie , lymphome** .
- ATCD familial de cancer du sein , cancer de l'ovaire et polypose colique .
- ATCD personnel ou familial ou contact avec un cas de **tuberculose** .
- ATCD personnel de **SEP** ou de névrite optique .
- ATCD personnel **d'infections sévères , chronique et/ou récidivante** ( bactériennes , virales ....).
- **Dyspnée d'effort** et autres signes fonctionnels **d'insuffisance cardiaque** .
- **Vaccination récente avec vaccin vivant** ( fièvre jaune , BCG ) .
- **Grossesse**, désir de grossesse .
- **infection herpétique génitales récidivantes ou Zona récent** .

# BILAN PRETHERAPEUTIQUE

## examen clinique



- **Fièvre**
- **Infection**
- **ADP**
- **Signes orientant vers une néoplasie**
- **Signes d'insuffisance cardiaque décompensée**
- **Signes d'auto-immunité**
- **Signes d'affection démyélinisant**

# BILAN PRETHERAPEUTIQUE

## Examens complémentaires à demander en première intention

- **Hémogramme**
- **Bilan hépatique:** transaminase (ASAT , ALAT) , PAL , Ggt...
- **Bilan rénal:** uree , creat , CU , ECBU ...
- **Radiographie de thorax de face .**
- **Electrophorèse des protéines sériques.**
- **Anticops anti nuclaire , si positifs anti DNA.**
- **Quantiféron + IDRT.**
- **Sérologies virales:** Ag HBS ,AC anti ( HBC, VHC ,HIV ).
- **En fonction de la clinique :** panoramique dentaire ,ex radiographies des sinus ,**évaluation cardiaque** ( ECG , ETT,...), EX en fonction du risque **néoplasique** ==>mammographie et FCV ( femme > 50 ans ), PSA ( homme >60 ans ), **endoscopie digestive** , biopsie d' une lésion cutanée suspecte



# BILAN PRETHERAPEUTIQUE

## Vaccinations:

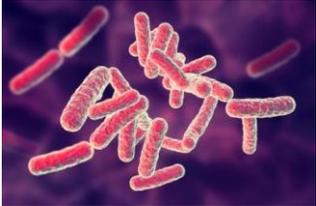
**Vaccin anti grippal ,anti hépatite , anti pneumocoque...**



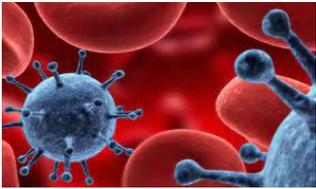
# CONTRE INDICATIONS DES BIOTHERAPIES



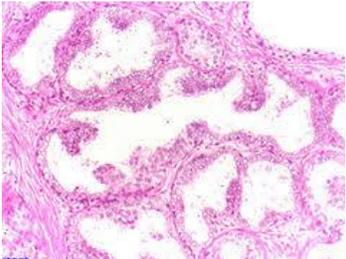
**Hypersensibilité** à la molécule ou à l'un de ses constituants .



**TBC active**



**Infections sévères et /ou évolutive ,aigue ou chronique** telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes



**ATCD de cancer (<5 ans )** ou processus **néoplasique évolutif**



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

# BIOETHERAPIE ET VACCINS



**Vaccination :**  
êtes-vous à jour ?

# BIOThERAPIE ET VACCINS

## 1. Les vaccinations très recommandés:

- Vaccination **anti pneumococcique** : VPC 13 puis VPP 23 après 8 semaines . Enfin faire rappel VPP 23 après 5 ans .
- Vaccination **anti grippale** :saisonnière.
- Autres vaccinations :DTP ( Diphtérie, Tétanos , Poliomyélite) chaque 10 ans ,VHB , HPV , HIB , Méningocoque ...
- Vaccination contre **le COVID -19** .

## 2. Les vaccinations autorisées : **tous vaccins inactivés**

## 3. Les vaccinations contre indiqués: **tous vaccins vivants**

BCG, fièvre jaune ,rougeole, orillon , rubéole, varicelle, polio par voie buccale

# BIOThERAPIE ET VACCINS

- Vaccination contre le COVID -19 .
- Recommandées pour tous .
- Les patients à risque de forme grave sont ceux ayant:
  - ❖ Les FR classiques de la population générale .
  - ❖ Un des 5 traitements suivants : CTC ( 10 mg ) , AZA , MMF ,Cyclophosphamide et Rituximab.
- On demande la sérologie 1 mois après la 2 eme dose et on propose la 3 eme dose si taux d' AC insuffisant.



# BIOThERAPIE ET GROSSESSE



**Les anti TNF $\alpha$**  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 : **Les anti TNF $\alpha$**  seuls compatibles.

# OBJECTIF

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



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.
- Misent sous **Biothérapie pour rhumatisme inflammatoire / maladie de système** sur une période allant d' octobre 2014 au 30 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 METHODES

les anti-TNF

## 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 METHODES

Anti CD20

**Rituximab**  
(Mabthera)

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



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 METHODES

**Les maladies traitées sont les rhumatismes inflammatoires chroniques :**

- La Polyarthrite rhumatoïde (PR) .
- La spondylarthrite ankylosante (SPA).
- Rhupus .
- La neuro-occulo-behçet (NOB) .
- L'uvéite idiopathique (UI).
- Les vascularites (takayasu, churg strauss , PAM, La maladie de Wegener).
- La maladie périodique .
- La sclérodermie.
- La neurosarcoïdose.
- La maladie d'IgG.
- La maladie de still.

**A l'interrogatoire , l'examen clinique et paraclinique,** on cherche l'efficacité du traitement et la tolérance surtout les infections et les réactions allergiques.

# PATIENTS ET METHODES

## Bilan pré thérapeutique

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

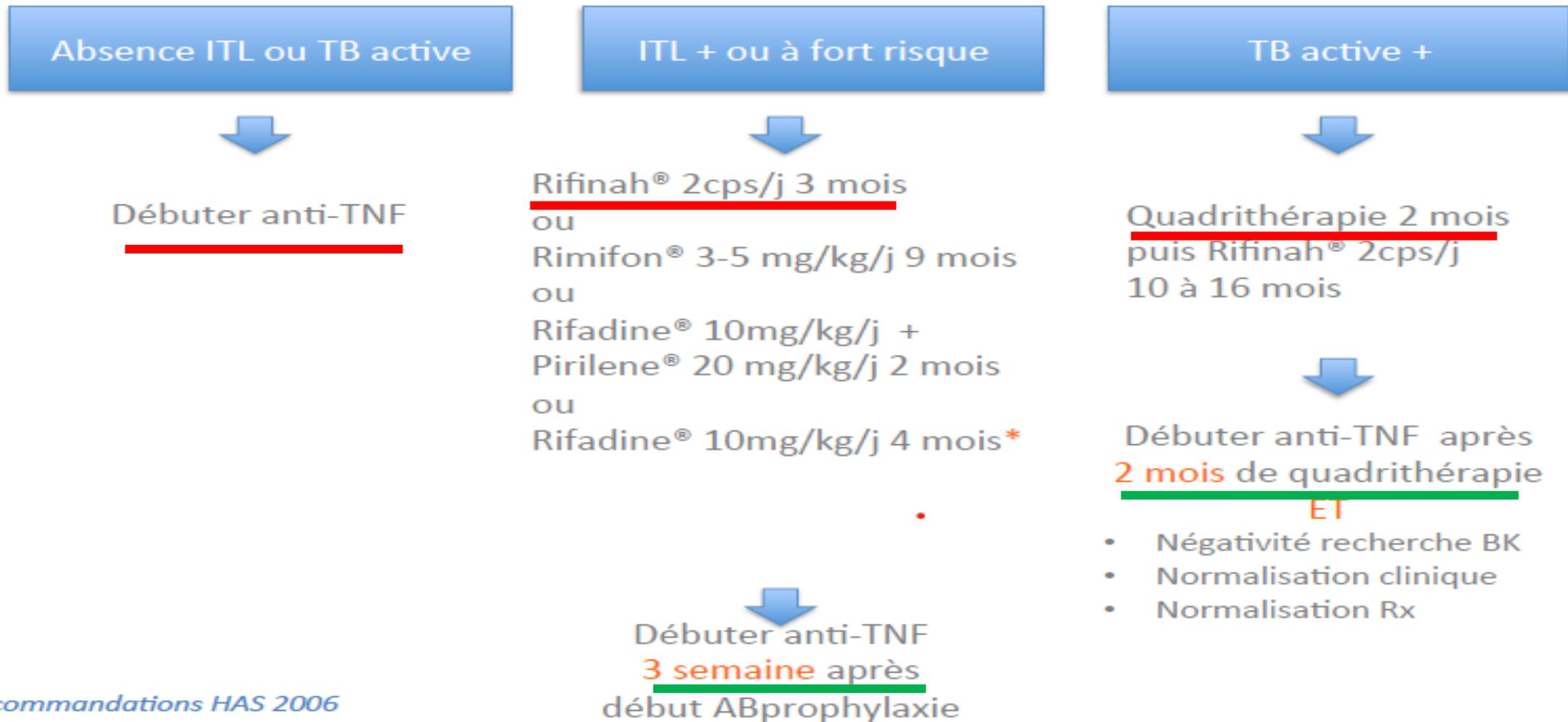
❖ **Examens complémentaires**

- Hémogramme .
- 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 METHODES

## AntiTNF et Quantiféron



# PATIENTS ET METHODES

## 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

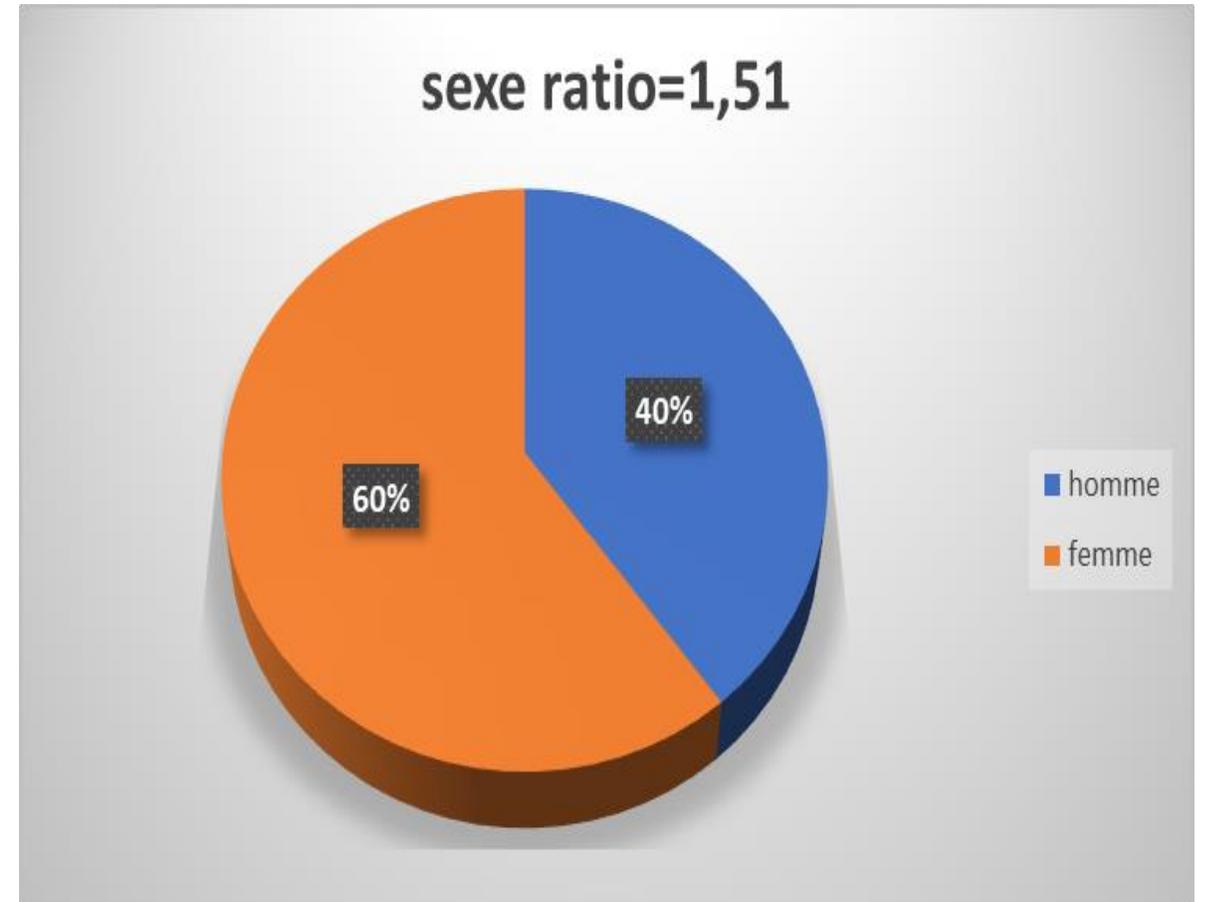
# RESULTATS

## Caractéristiques générales

**68 patients**

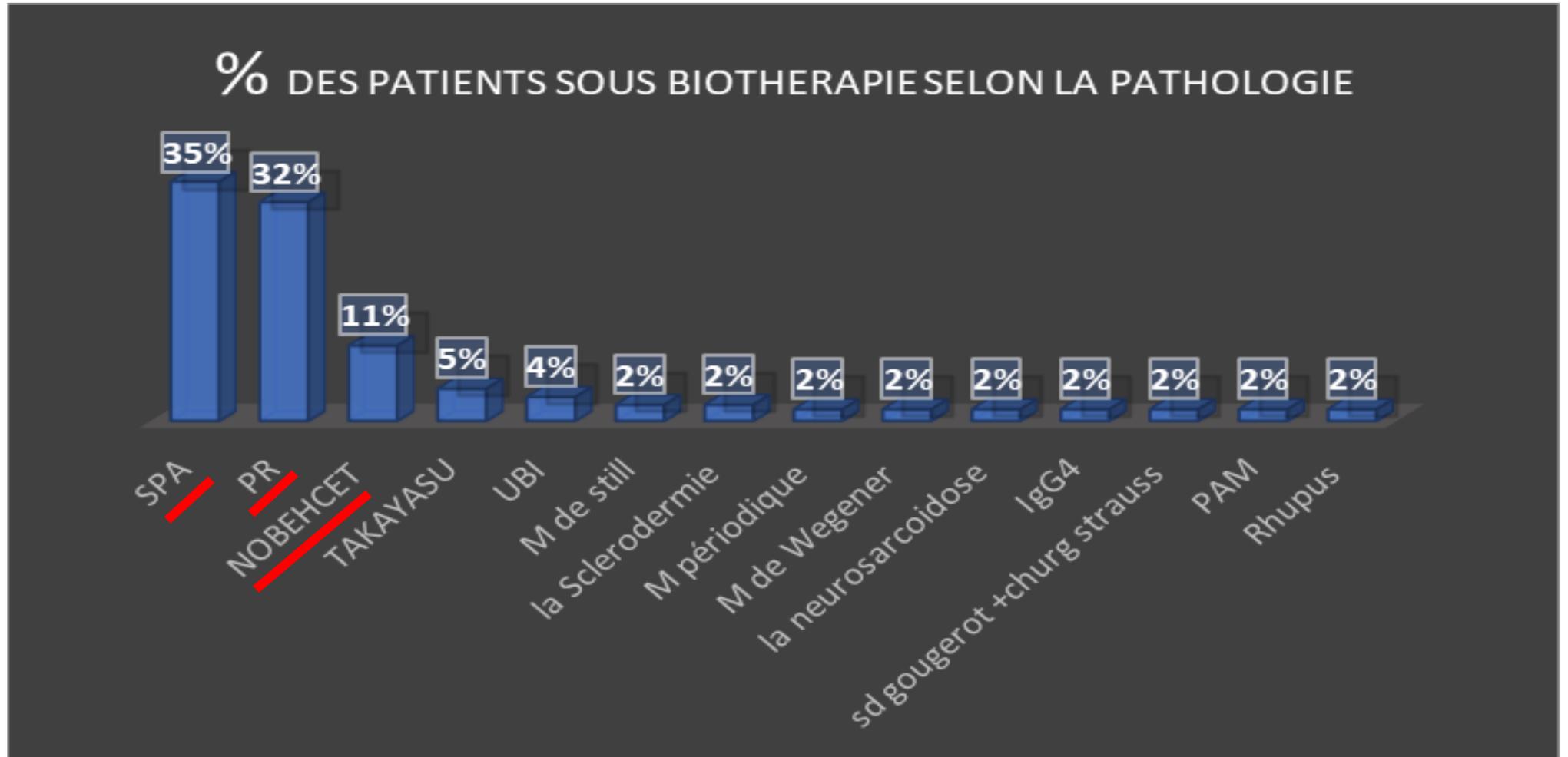
**Prédominance féminine : 60 %**

**Age moyen : 44 ans avec des extrêmes de 17 à 68 ans**



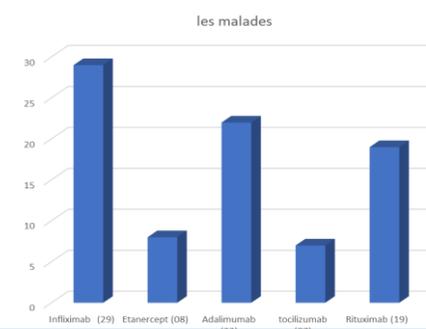
# RESULTATS

## Pathologies sous biothérapies



# RESULTATS

## Biothérapies utilisées



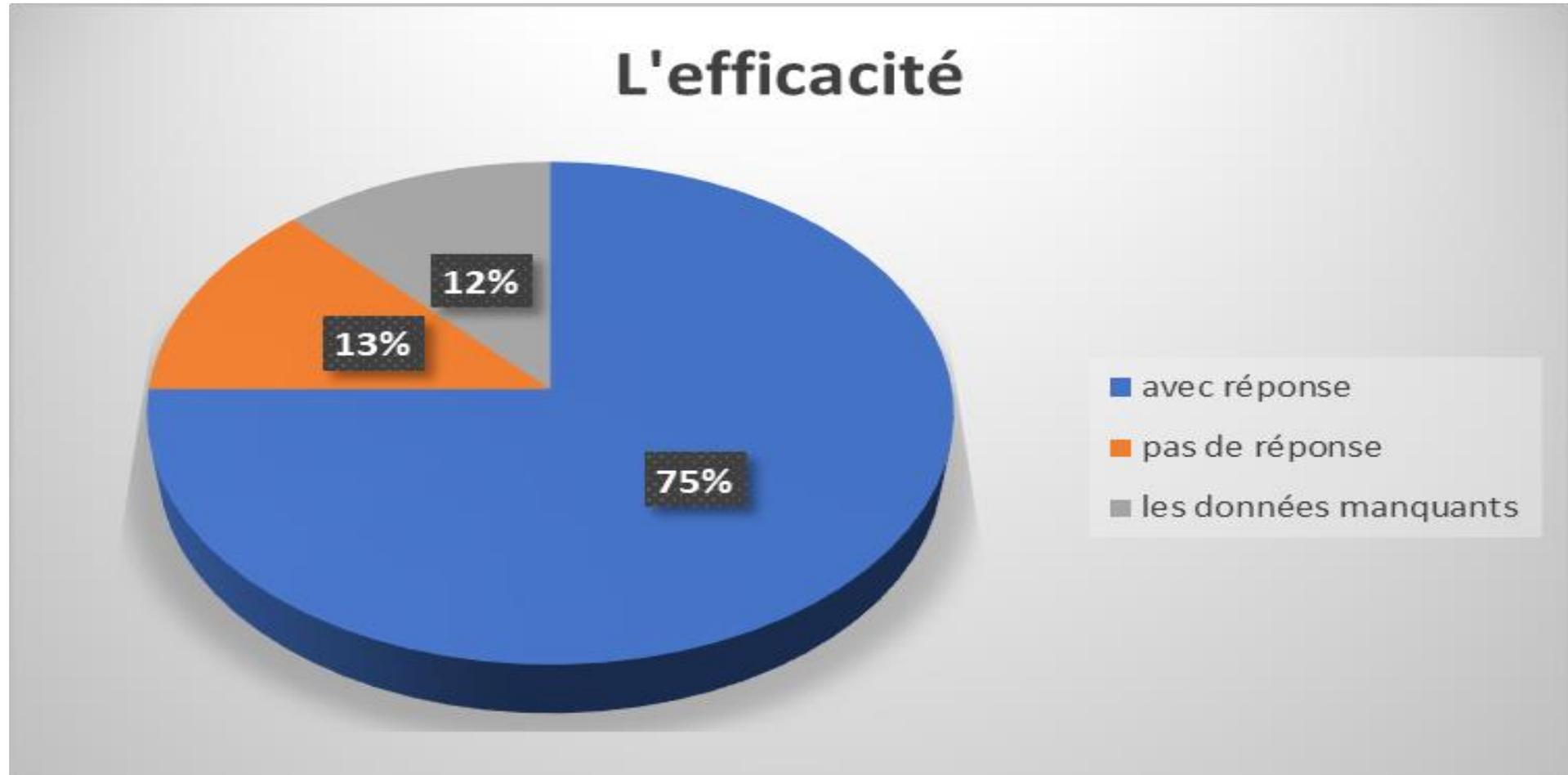
Biothérapie	Nombre de patients	Pathologies
<b>Anti TNF<math>\alpha</math></b> <b>Infliximab</b>	<b>29</b>	<b>14SPA , 8NOB , 3 PR ,2UI ,1neurosarcoidose , 1Takayasu</b>
<b>Adalimumab</b>	<b>22</b>	<b>13SPA, 6PR , 2NOB ,1UI</b>
<b>Etanercept</b>	<b>8</b>	<b>5PR ,3SPA</b>
<b>Rituximab</b>	<b>19</b>	<b>12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

**14** patients ont reçu plusieurs biothérapies après échec.

**8** patients ont arrêté le traitement après la réponse.

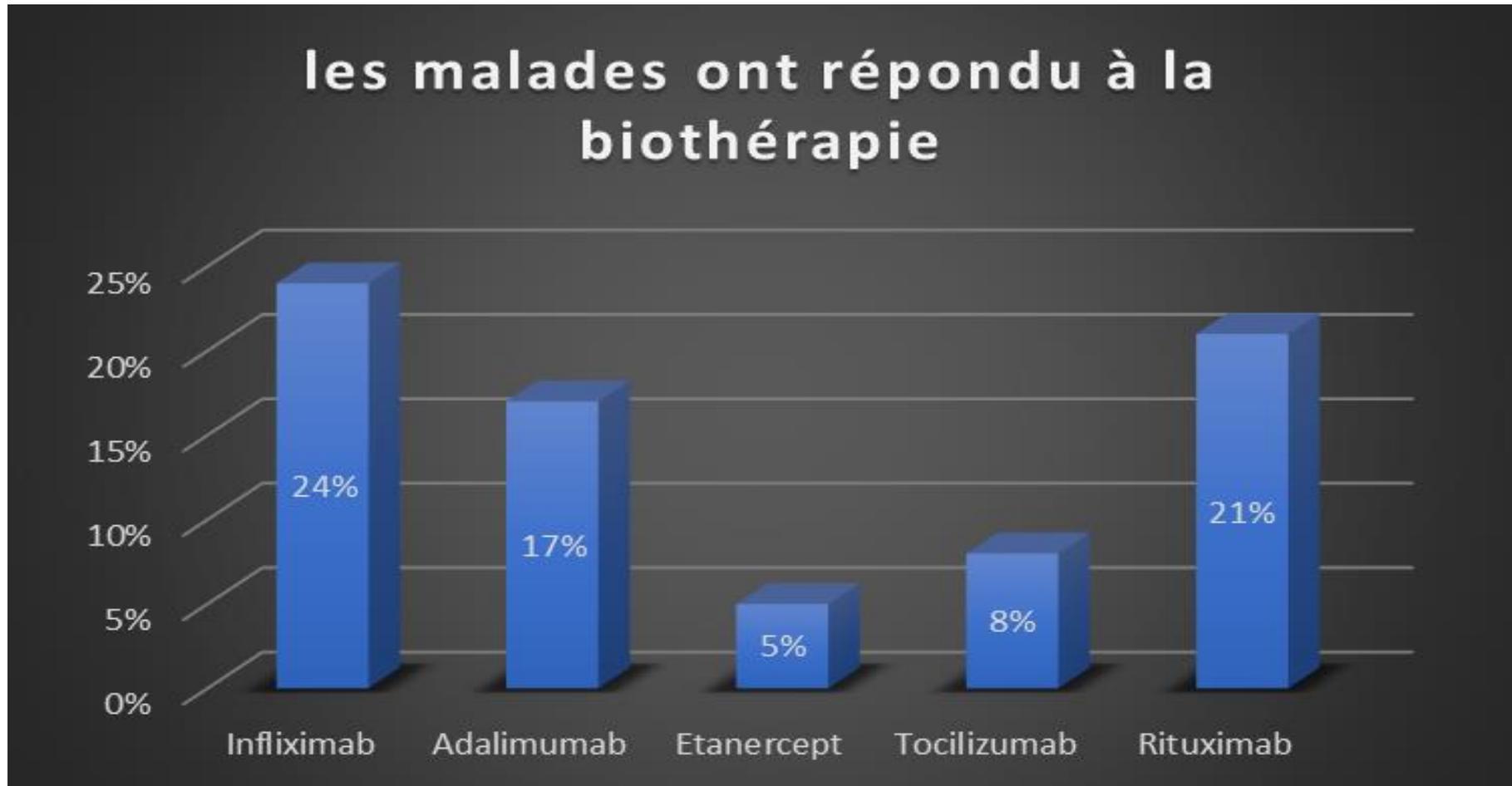
# RESULTATS

## Efficacité



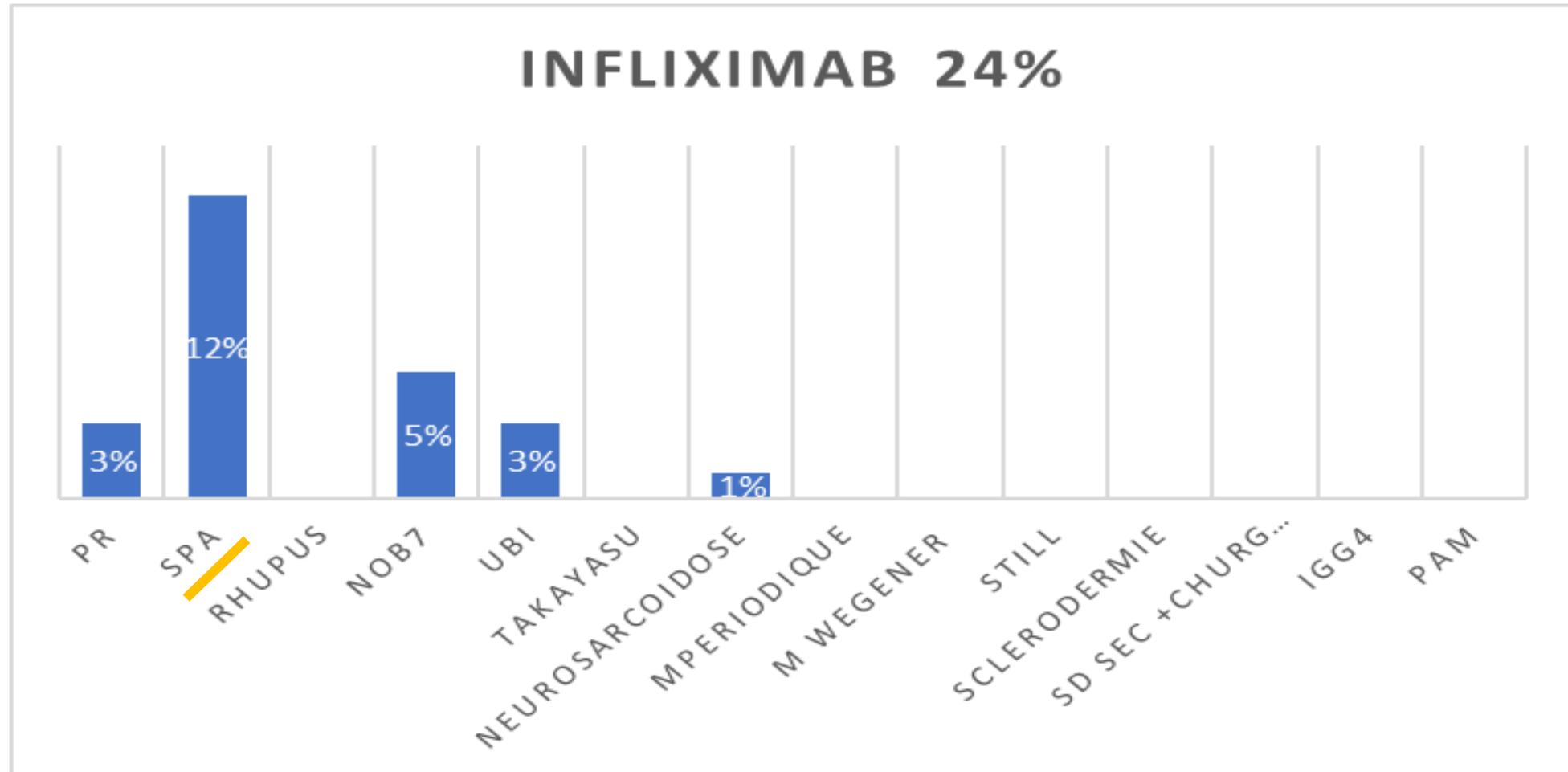
# RESULTATS

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



# Résultats

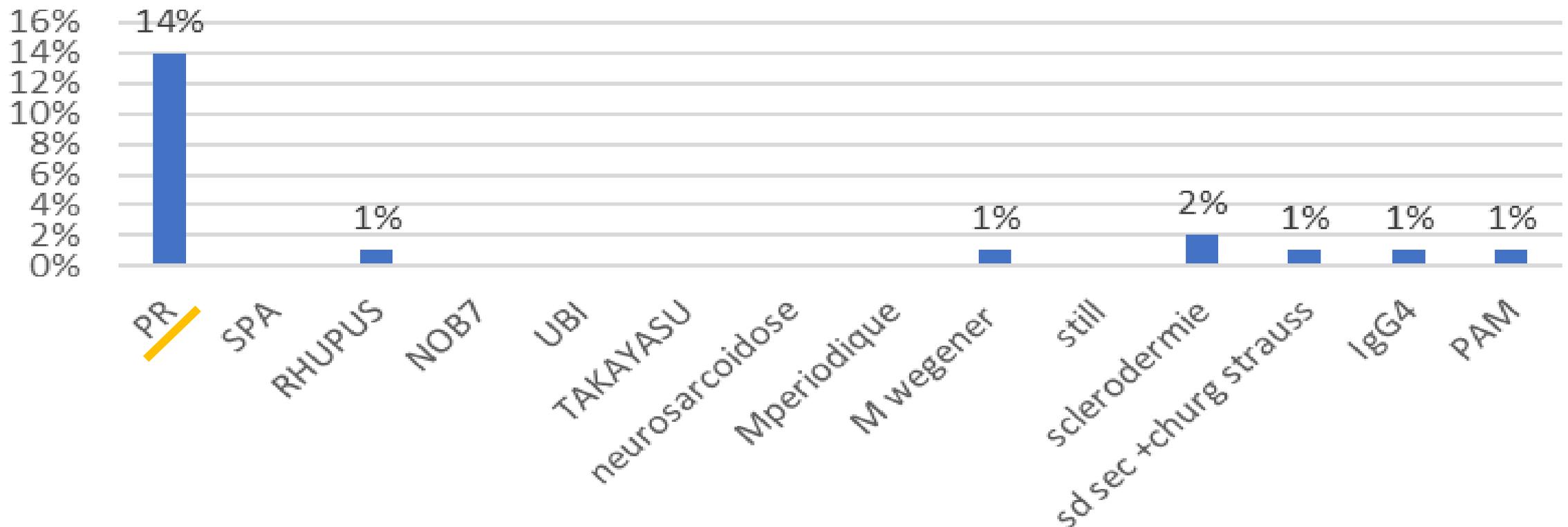
## Efficacité infliximab



# Résultats

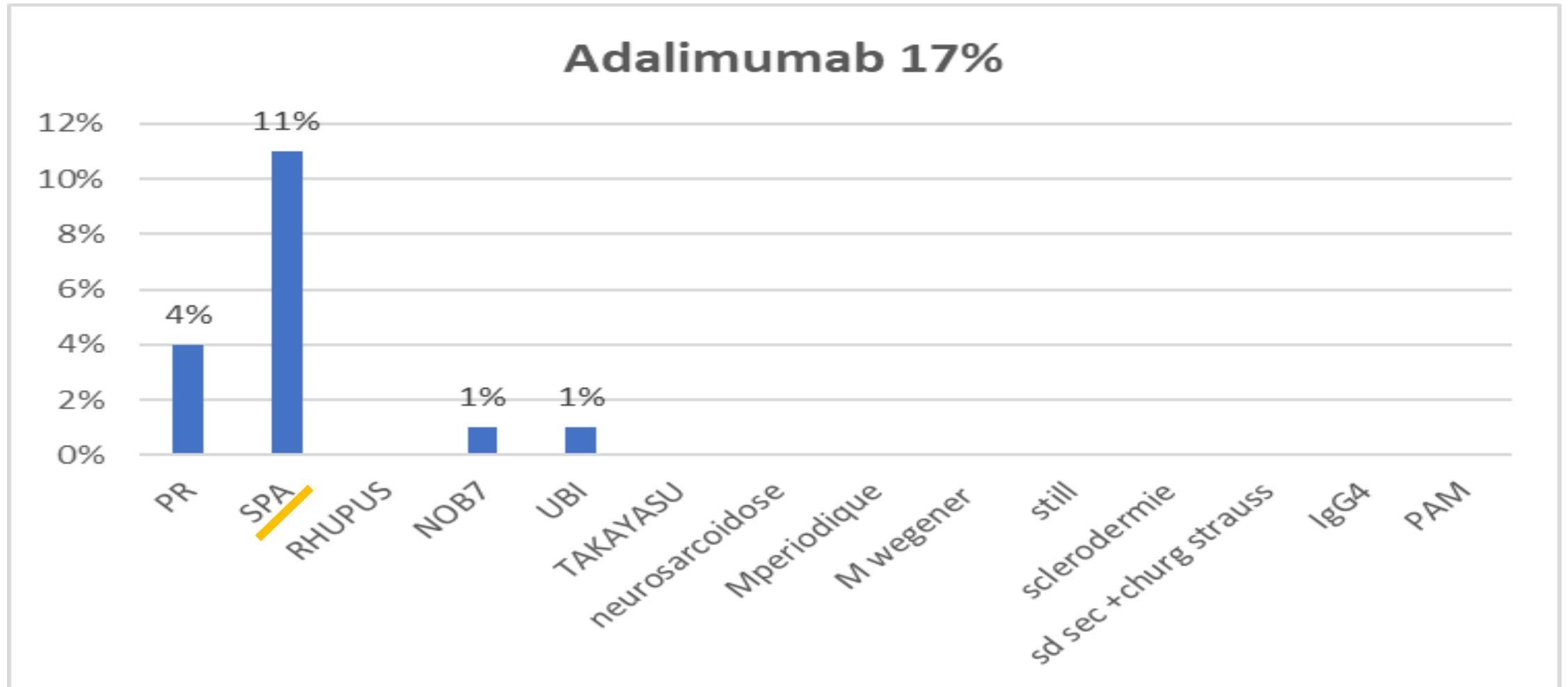
## Efficacité Rituximab

Rituximab 21%



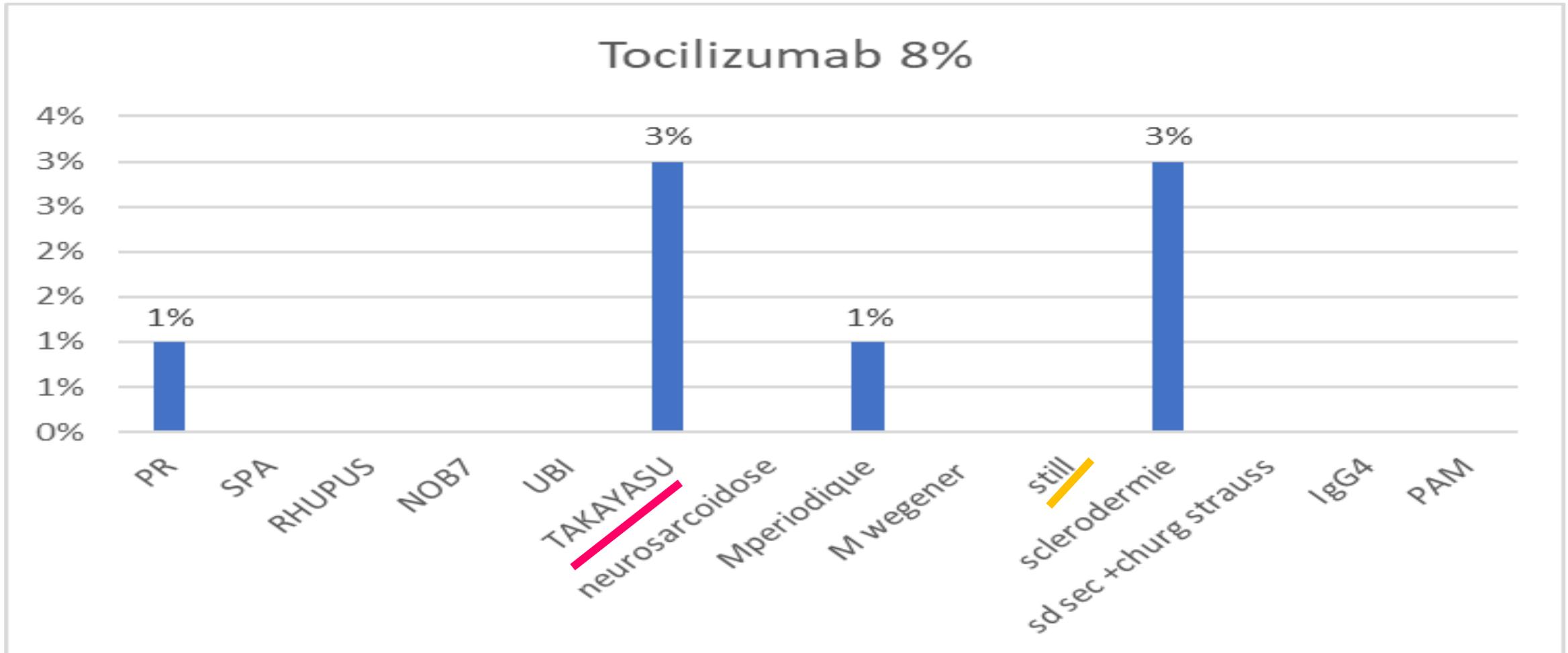
# RESULTATS

## Efficacité Adalimumab



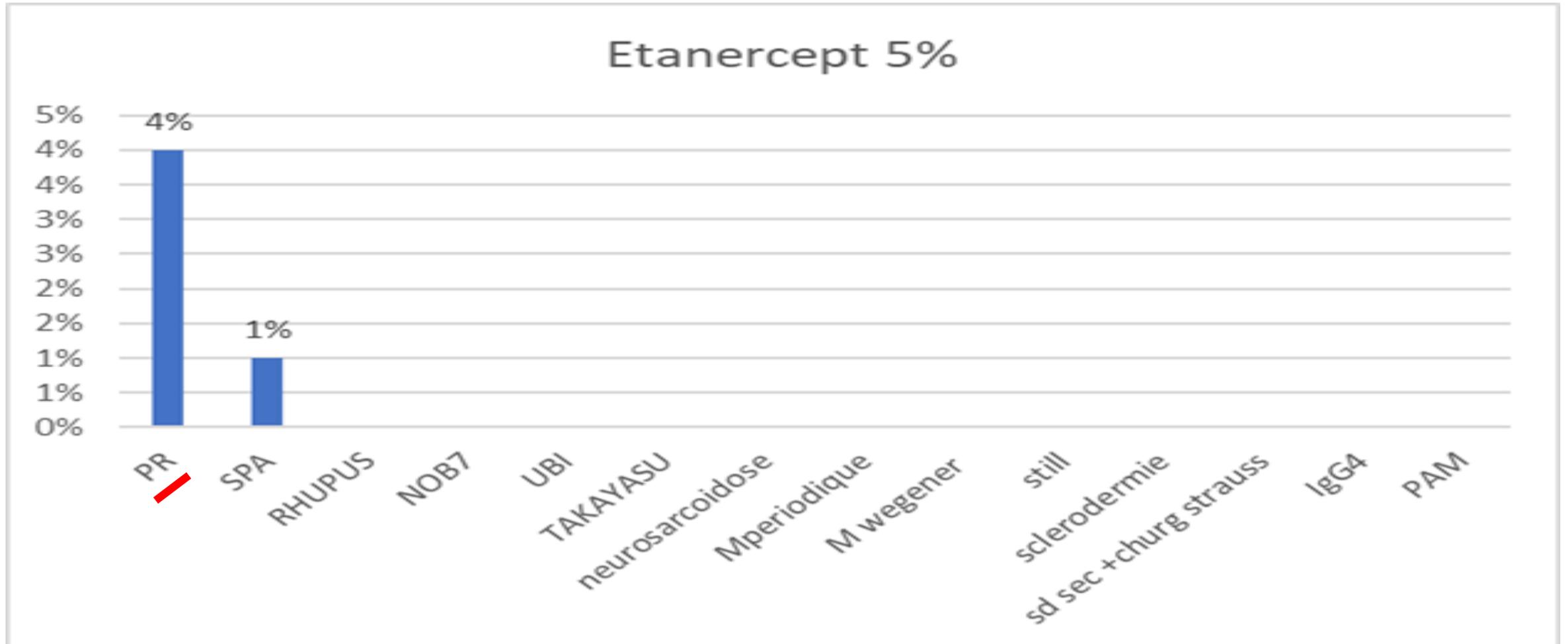
# RESULTATS

## Efficacité Tocilizumab



# RESULTATS

## Efficacité Etanercept



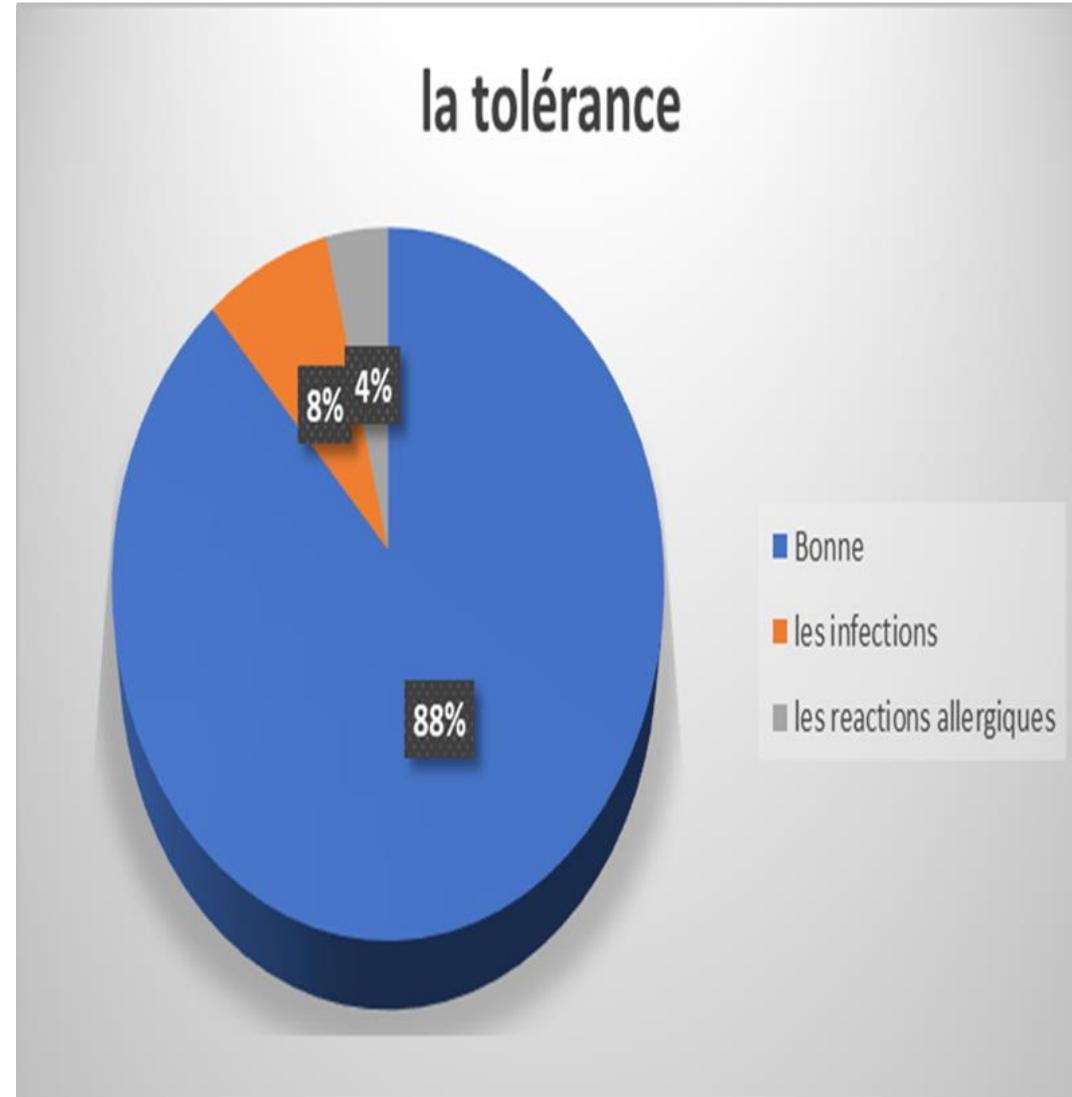
# RESULTATS

## Tolérance

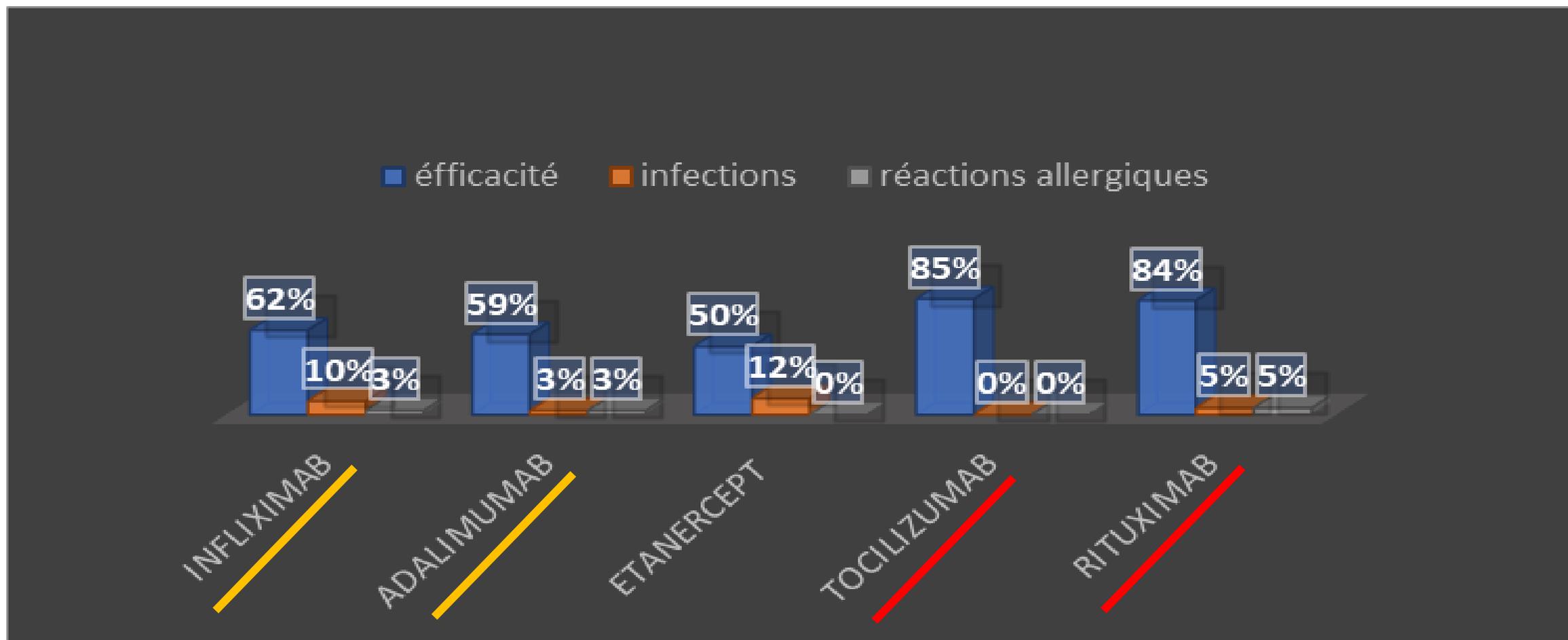
### ❖ 05 patients infections :

- 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**.



# RESULTATS



Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients traités par le tocilizumab avec 85% de réussite avec 0 intolérance.

Les pires résultats obtenus par Etanercept avec seulement 50% de réussite, mais la taille de l'échantillon était petite avec seulement 8 patients inclus

# RESULTATS

Evolution : **05 décès**

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

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

\* **3 patients** sous **Rituximab** pour **PR** sont décédés suite à un **AVC**, une **infection de COVID 19** et le 3<sup>ème</sup> décédé **chez lui** .

# Discussion

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

# 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.

