



4^{ème} SEMINAIRE DU LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LE DIABETE « LAREDIAB »

Faculté de médecine - Tlemcen

**10^{ème} journée de l'Association de Médecine Interne Universitaire de la Wilaya de Tlemcen
« AMIWIT »**



BIOTHERAPIE

Expérience du service de médecine interne du CHU Tlemcen



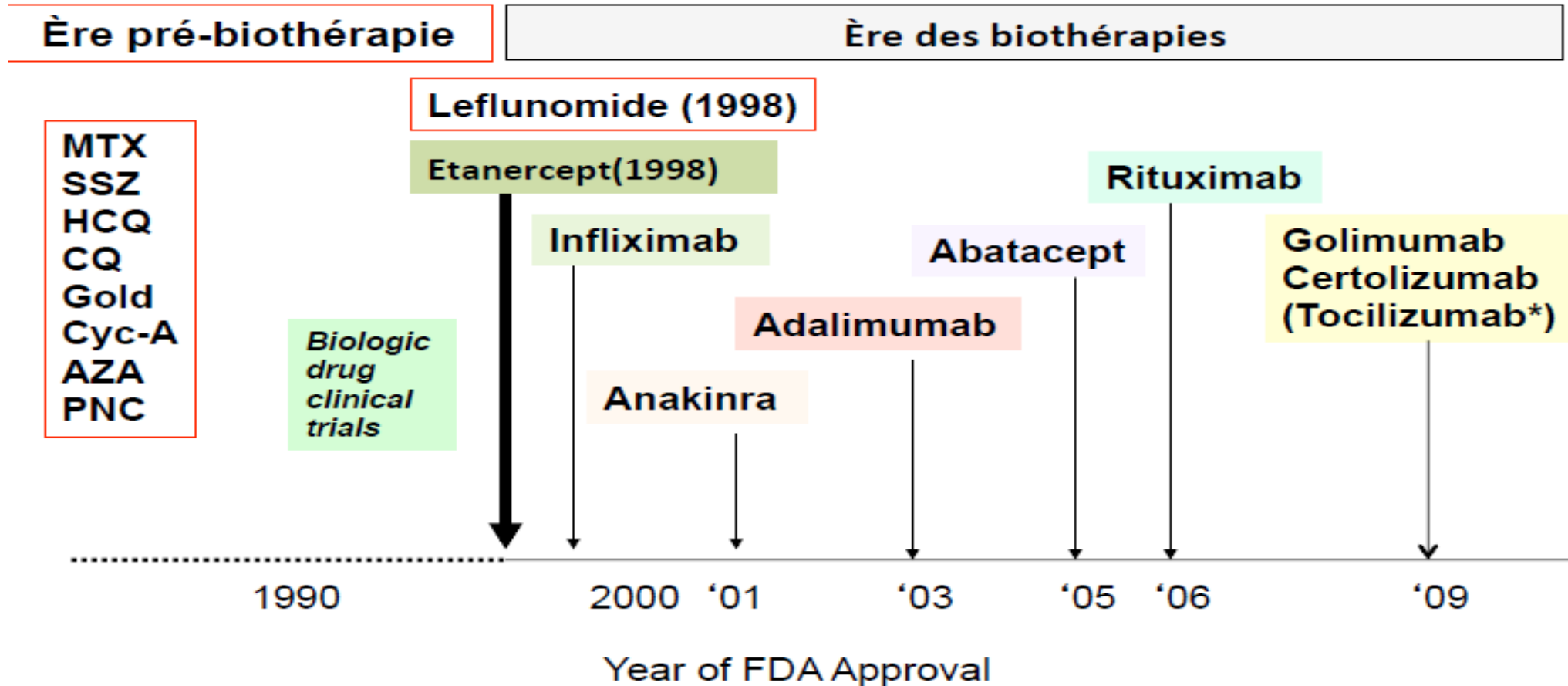
BELMIMOUNE MANAL KHADIDJA

Service de Médecine Interne – CHU Tlemcen

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

INTRODUCTION

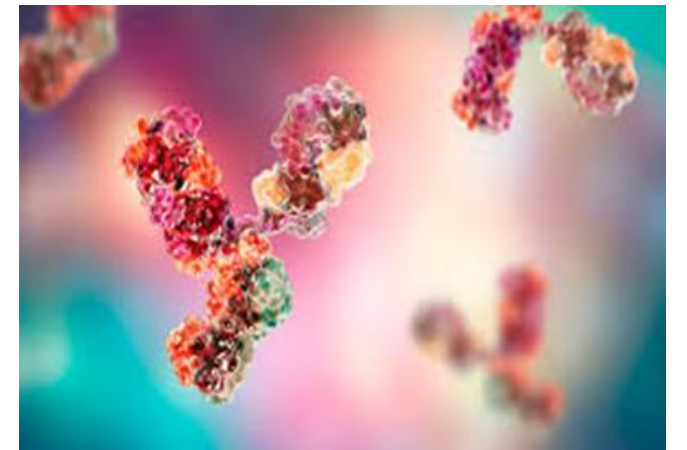
Une révolution thérapeutique qui a duré plus de 20ans



INTRODUCTION

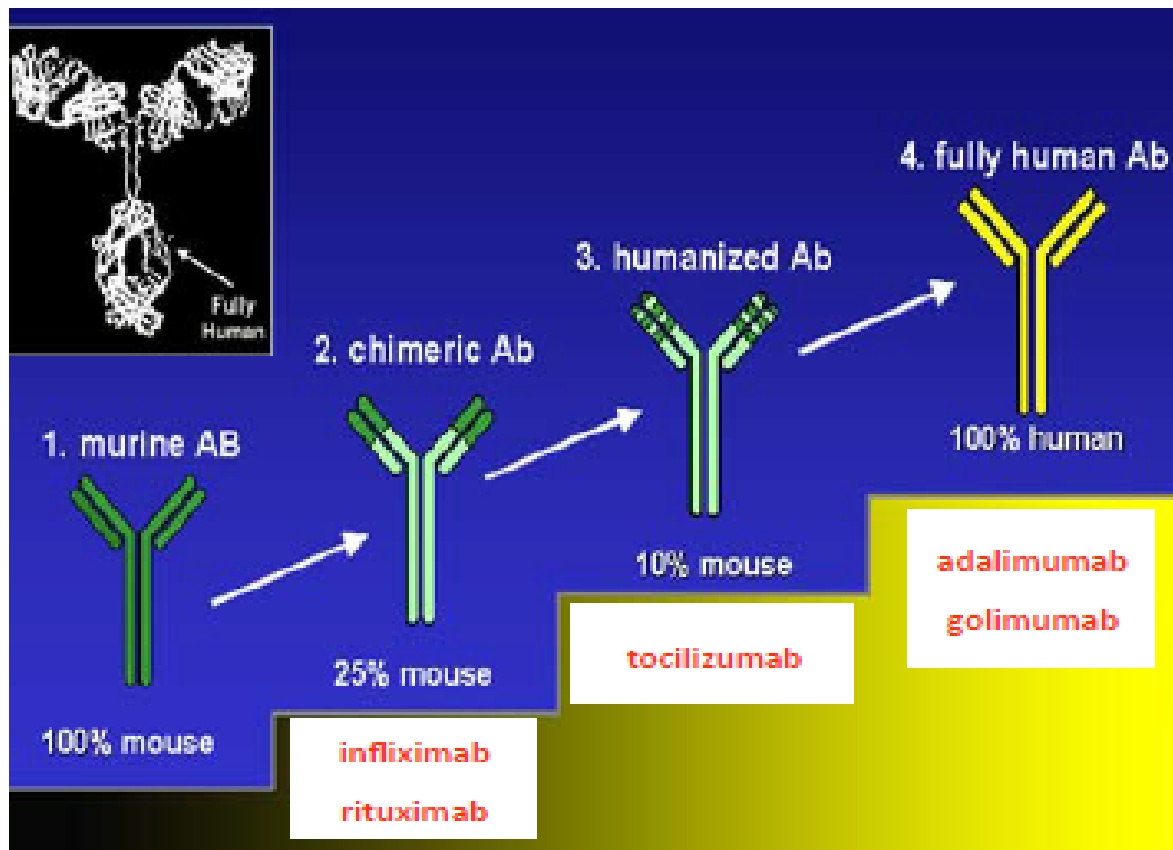
Les biothérapies

- 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

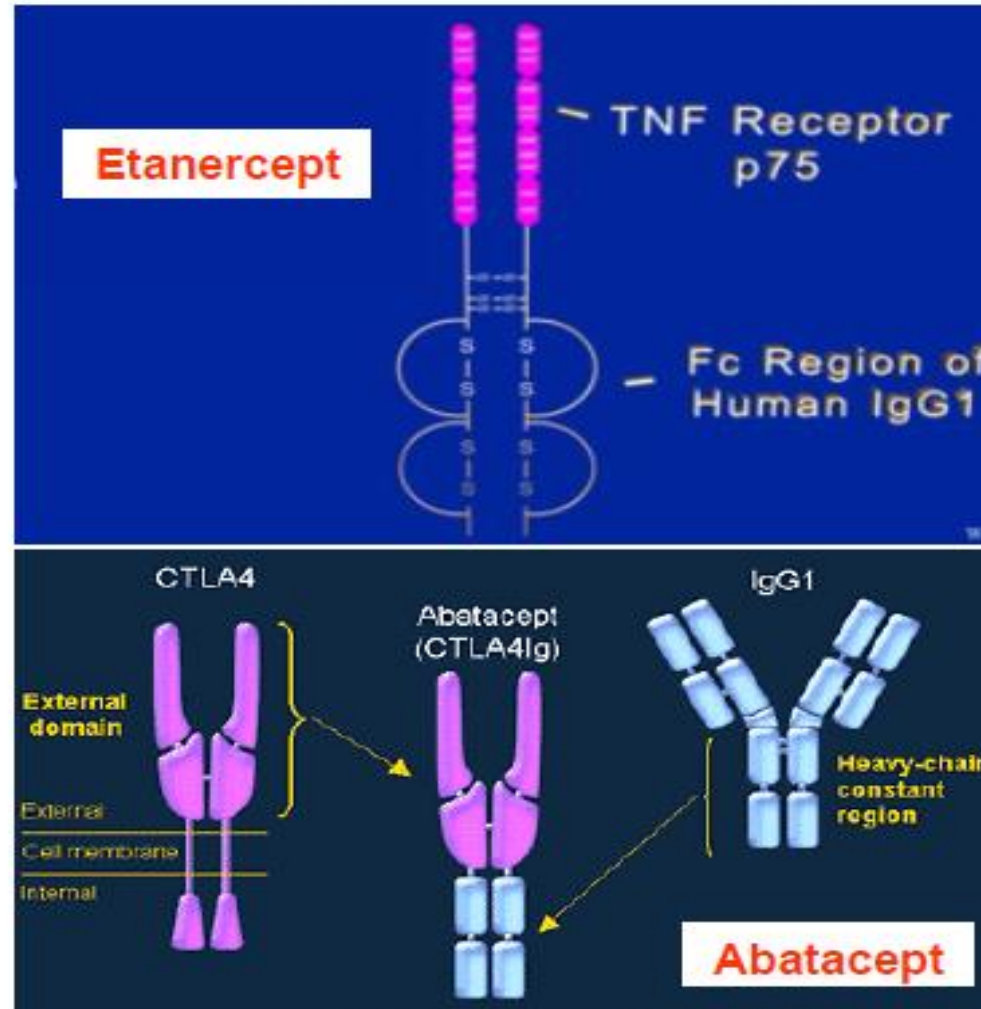
Anticorps monoclonaux



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

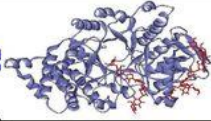
INTRODUCTION

Protéines de fusion



INTRODUCTION

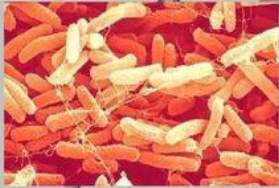
Produire une protéine recombinante:



Comment faire ?



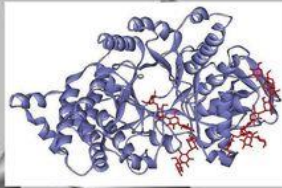
1
Disposer de l'ADN
codant pour la
protéine



2
L'insérer dans un
hôte



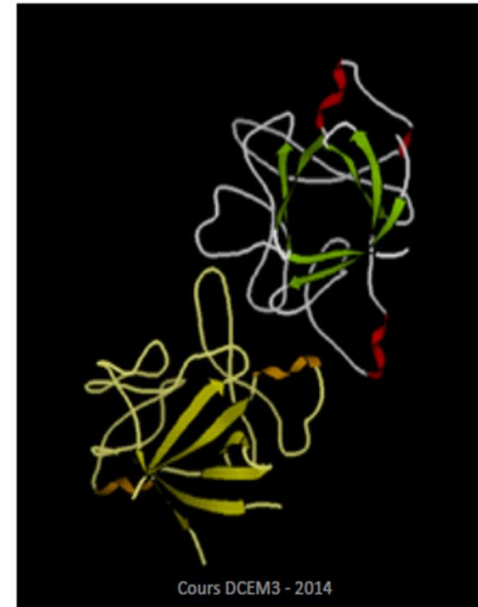
3
Hôte = usine à
production de
protéines



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>	Remicad, Remsima Inflectra, Flexabi, ...	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>	Humira , Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi	SC	40mg / 2 sem	2sem	PR, SPA, AJI, MICI , uvéite, psoriasis, Maladie de Verneuil	
<u>Etanercept</u>	Enbrel , Erelzi , Benepali	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>	Cimzia	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>	Simponi	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>	Mabthera Rixathon Ruxience Truxima Zelva	IV	375 mg/m² 500mg – 1g	6 mois	*PR *Granulomatose avec polyangeite ou polyangeite microscopique . *Penphigus vulgaris. *LMH,LLC *Lymphome folliculaire chimioresistant ou en rechute	*TRT hospitalier. *Risque d' hypogammaglobulinémie IgG < 5 *Lymphopénie; neutropénie < 1500

Anti IL6

DCI	Nom commercial	voie	dosage	intervalle	Indication AMM	particularité
<u>Tocilizumab</u> <u>IL6 R</u>	Actemra Roactemra	IV ou SC	8mg/kg IV ou 162 mg SC	4 ou 1 sem	PR,AJI, HORTON	Indication en monothérapie . Attention aux dértcultites
<u>Sarilumab</u> <u>IL6 R</u>	Kevzara	SC	200mg	2sem	PR	Disparition de la CRP , élévation de cholestérol
<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
<u>ANAKINRA</u> <u>IL1-R</u>	Keneret	SC	PR :100mg /j MDS : 100 mg/j (>50 Kg) et 1à2 mg / kg /j (< 50 kg)	1j	PR ,maladie de still , FMF. AJI ,Sd périodique
<u>CANAKINUMAB</u> <u>IL1-B</u>	Ilaris	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>	Prolia (Rhumato) xgeva (Onco/hemato)	IV	rhumato: 60mg /6mois. Onco: 120 mg / 4 sem	6mois	<ul style="list-style-type: none">* Ostéoporose post ménopausique et masculine .* Ostéoporose iatrogène masculine hormono- ablativ .* Ostéoporose cortisonique .* Pathologie maligne osseuse.

IL12 , 23

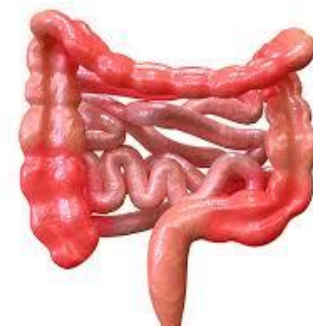
DCI	Nom commercial	Voie	Dosage	intervalle	Indication AMM
<u>Ustekinumab</u>	Stelara	SC ou IV	Varie en fonction de pathologie	4 sem	Rhumatisme psoriasique . *psoriasis en plaque . *MICI.

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	

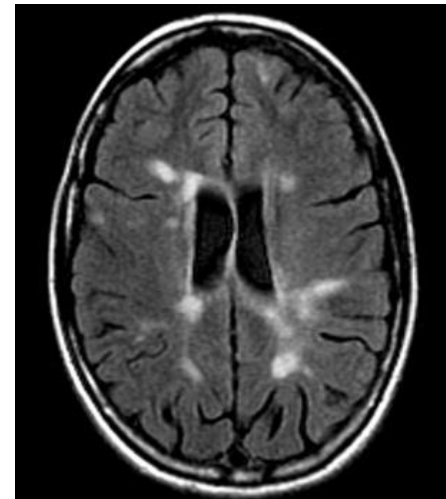
INDICATIONS DES BIOTHERAPIES

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



INDICATIONS DES BIOTHERAPIES

Dermatologie	Psoriasis
Oncologie	LMH
Hématologie	HPN; PTAI
Neurologie	SEP
Autres	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:** urée , créat , CU , ECBU ...
- **Radiographie de thorax de face .**
- **Electrophorèse des protéines sériques.**
- **Anticorps anti nucléaire , 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...



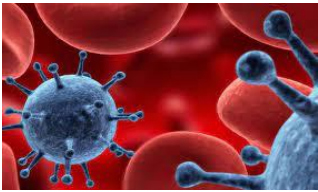
CONTRE INDICATIONS DES BIOTHERAPIES



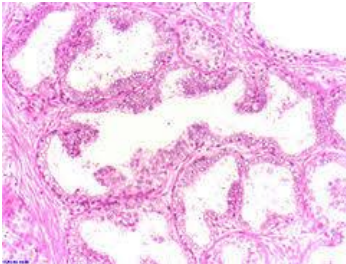
Hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses constituants .



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 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 : **Les anti TNF α** 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, takayasu** 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)

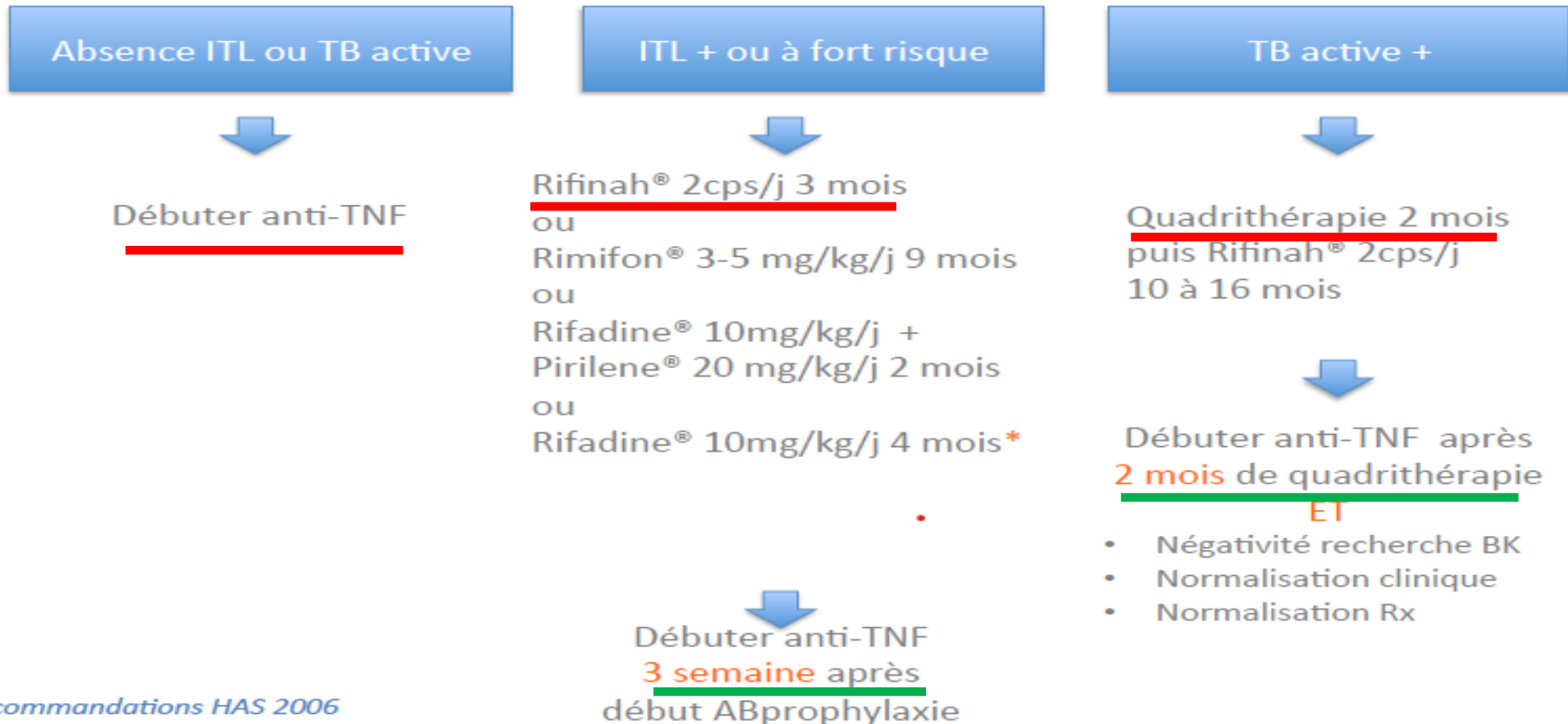
❖ **Examens complémentaires**

- 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

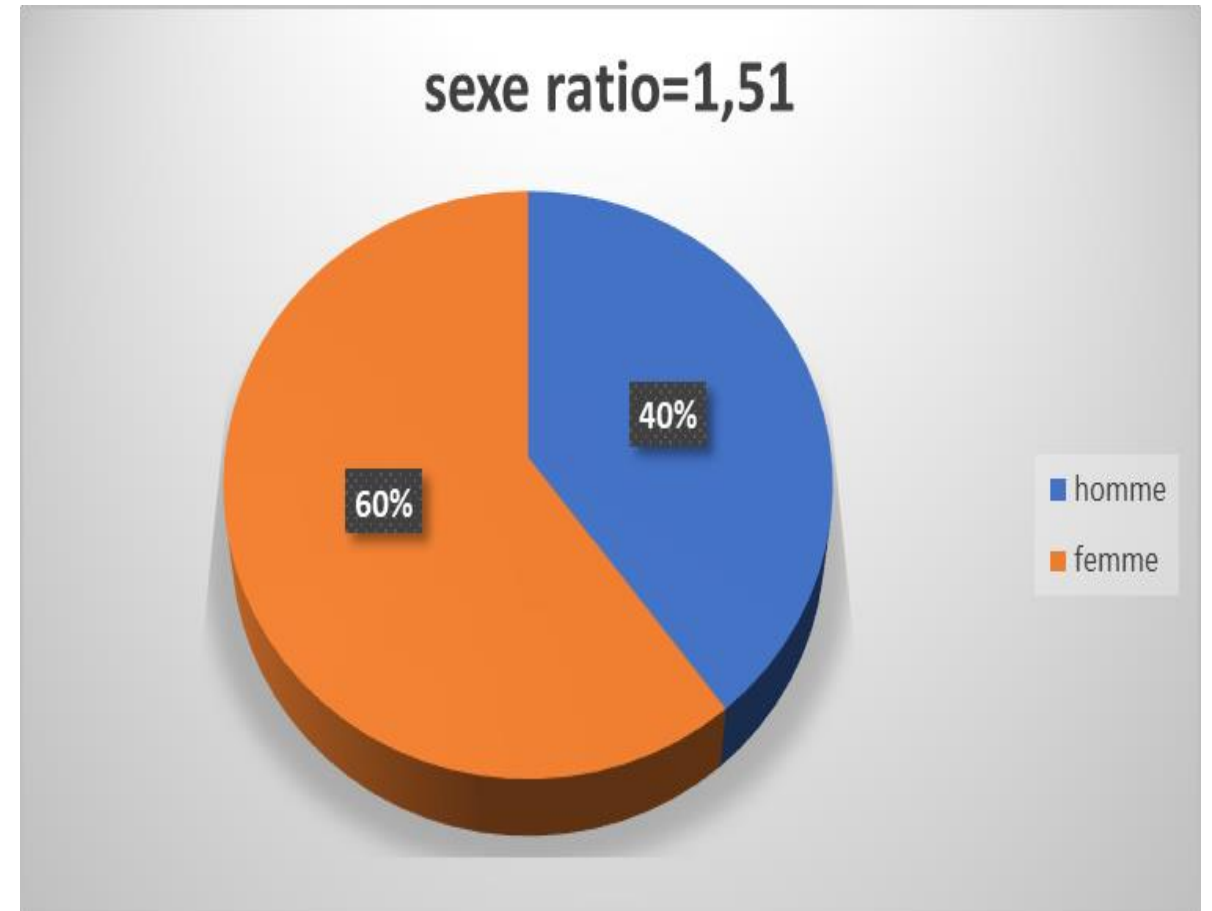
RESULTATS

Caractéristiques générales

68 patients

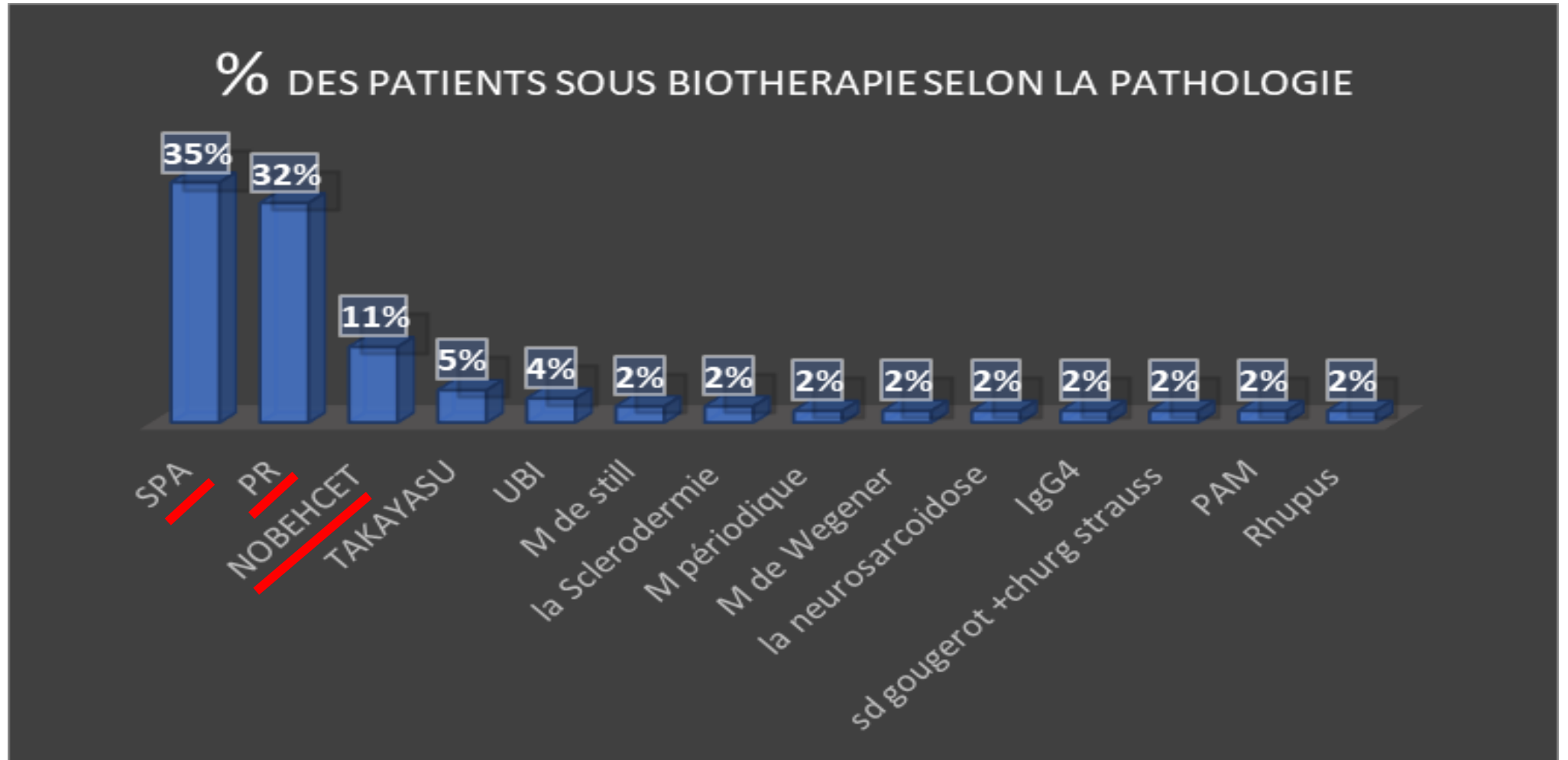
Prédominance féminine : 60 %

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

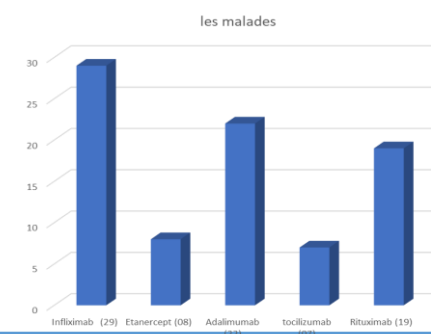


RESULTATS

Pathologies sous biothérapies



RESULTATS



Biothérapies utilisées

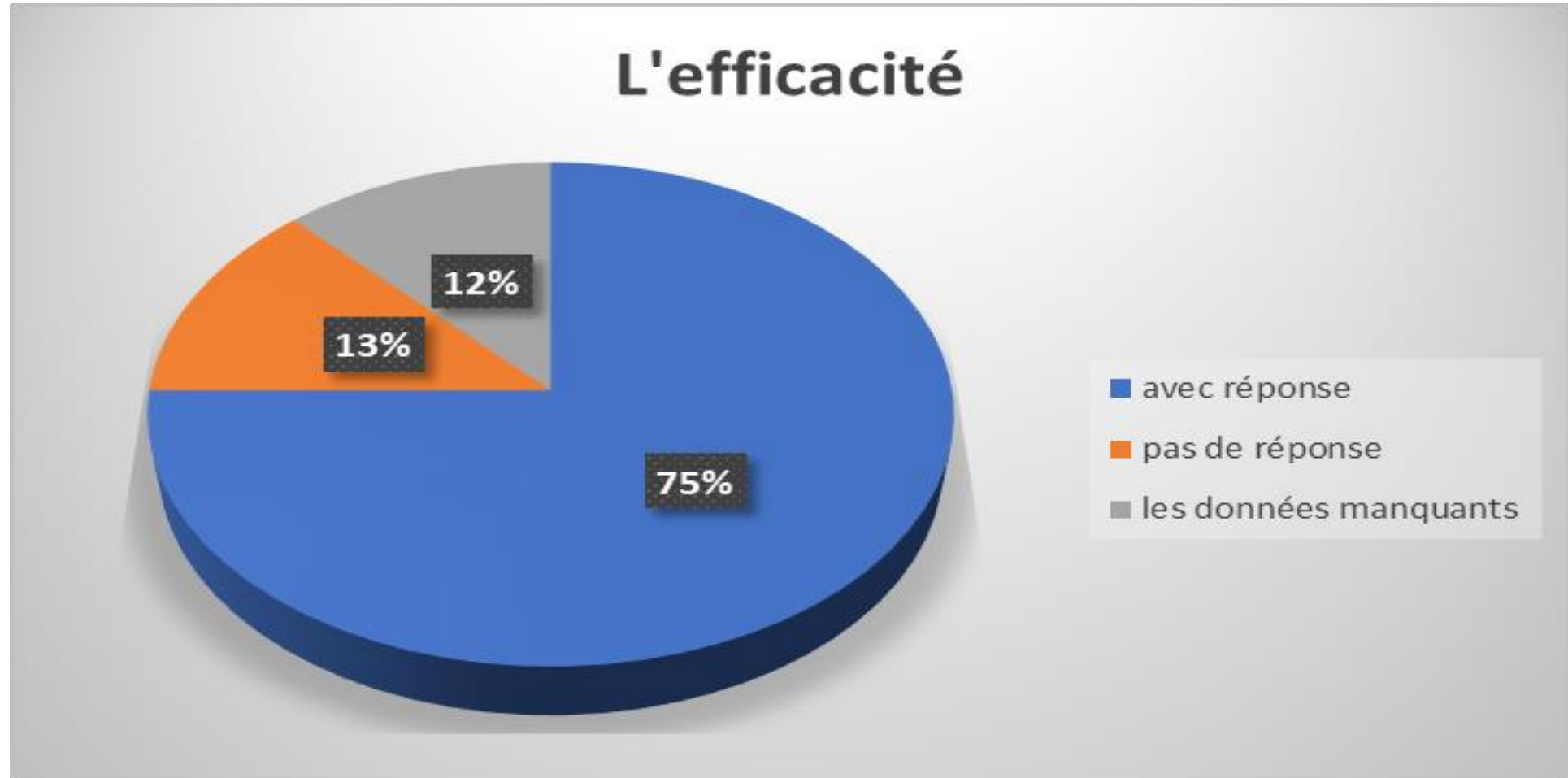
Biothérapie	Nombre de patients	Pathologies
Anti TNFα Infliximab	29	14SPA , 8NOB , 3 PR ,2UI ,1neurosarcoidose , 1Takayasu
Adalimumab	22	13SPA, 6PR , 2NOB ,1UI
Etanercept	8	5PR ,3SPA
Rituximab	19	12 PR, 2sclerodermie ,1rhupus ,1PAM,1 Wegener,1 assoc sd de gougerot sjogren avec Churg Strauss ,1IgG4
Tocilizumab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

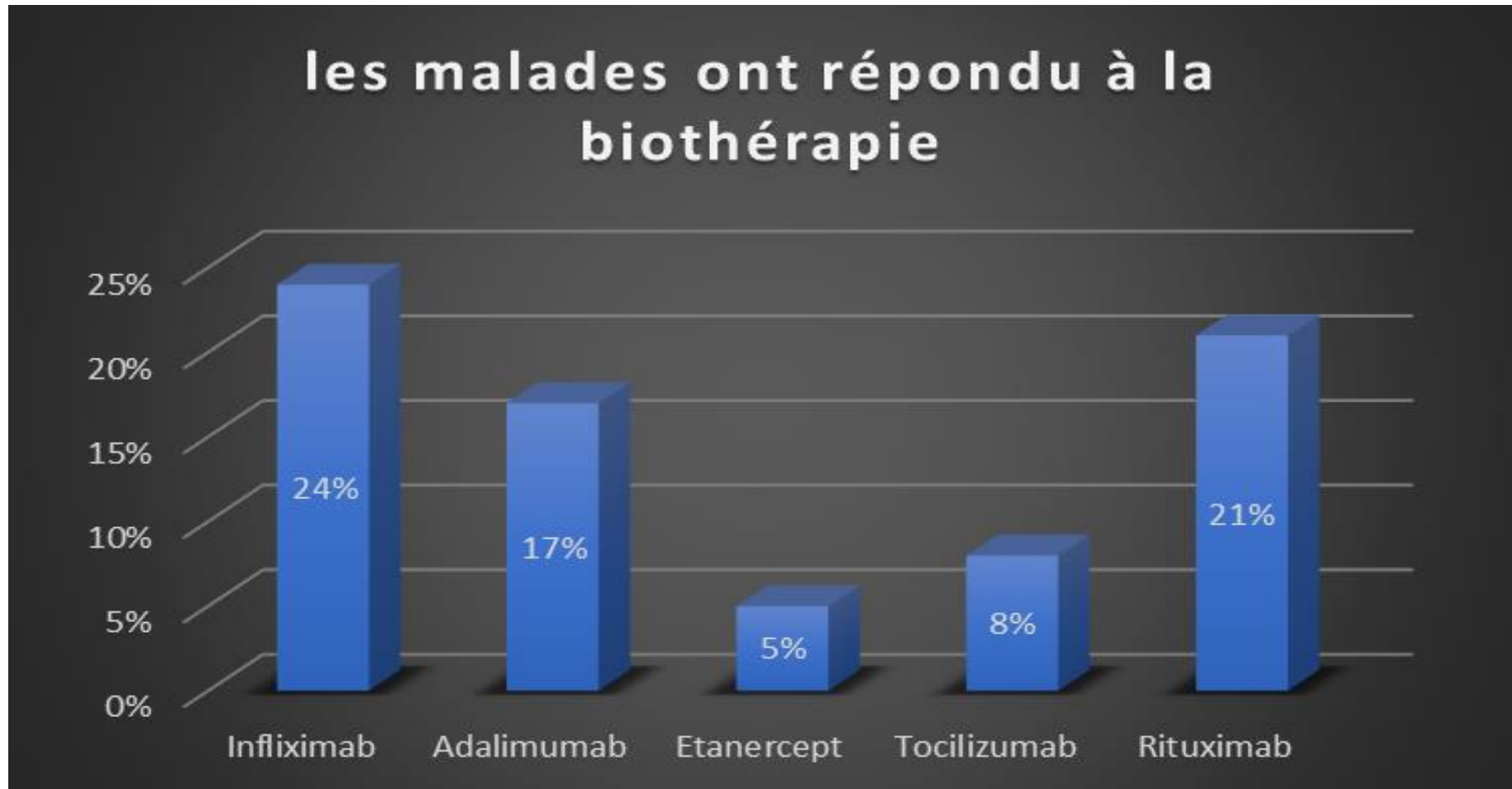
RESULTATS

Efficacité



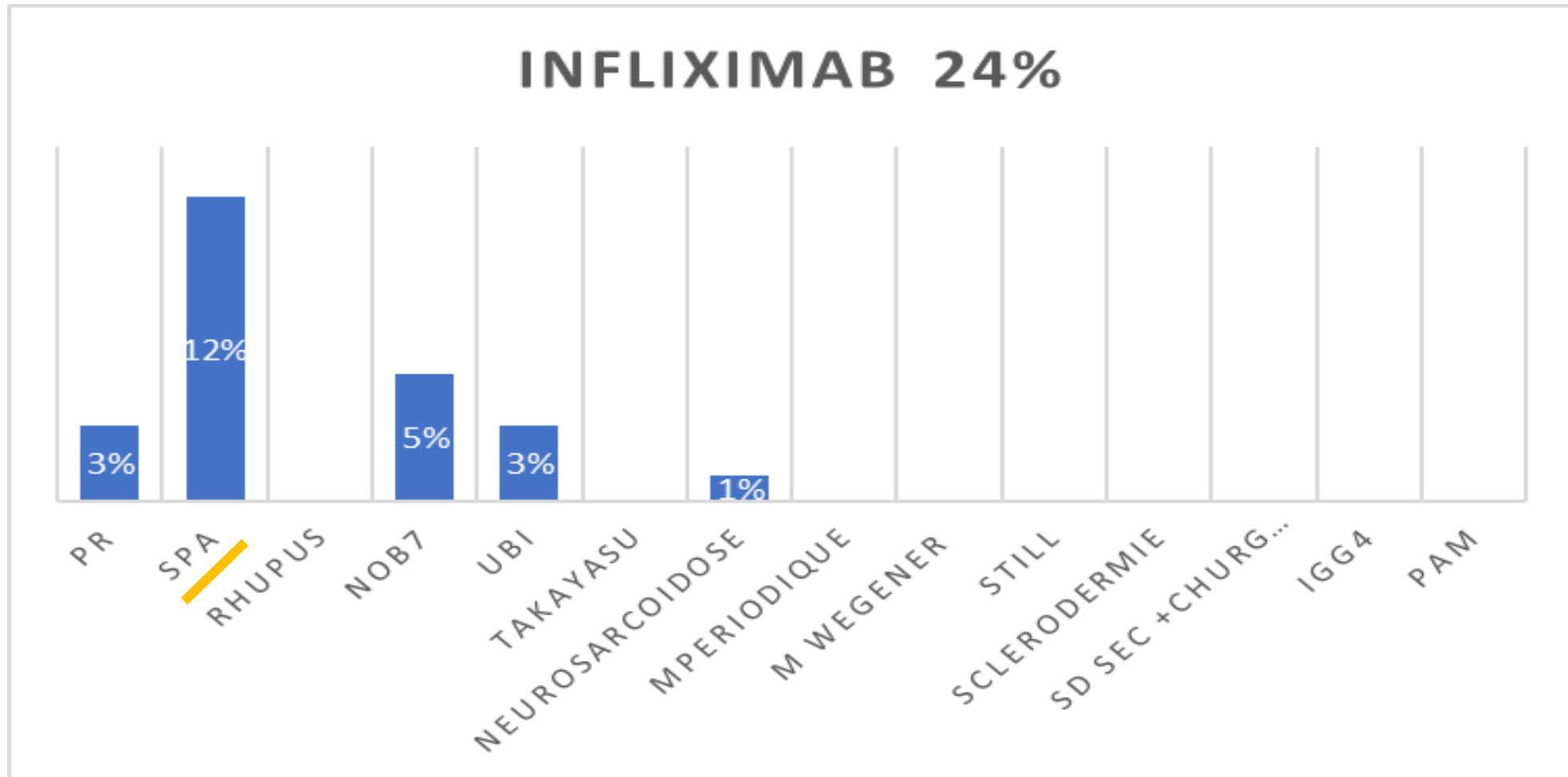
RESULTATS

Efficacité : 75% ont répondu au traitement



Résultats

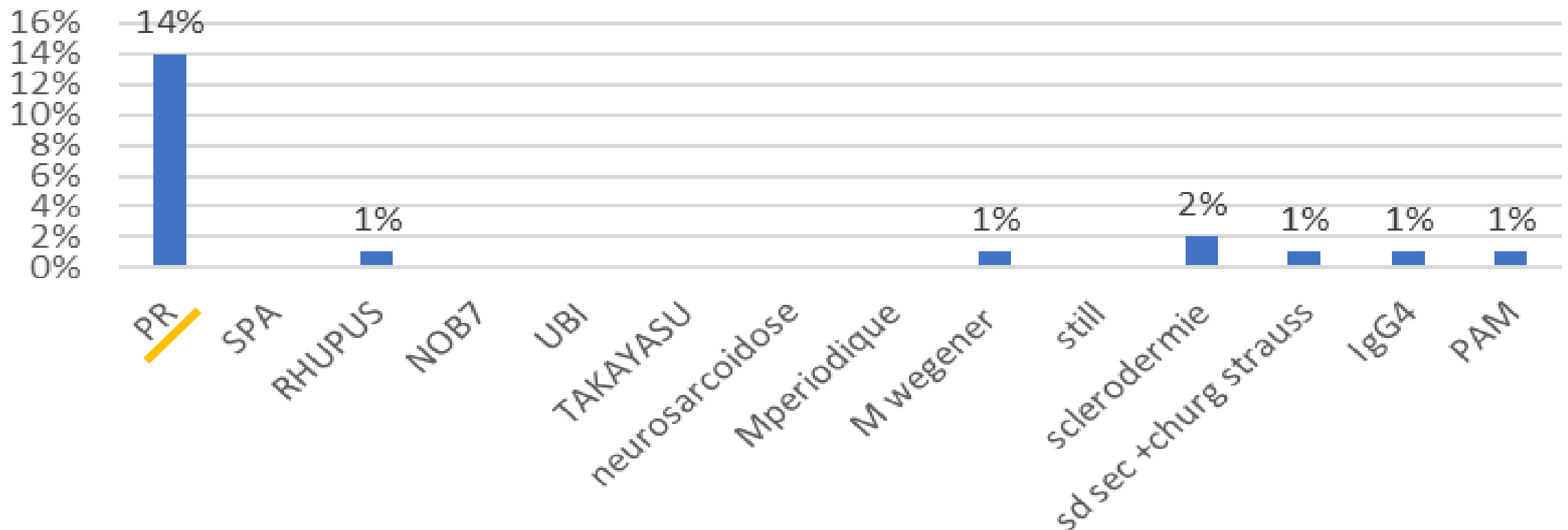
Efficacité infliximab



Résultats

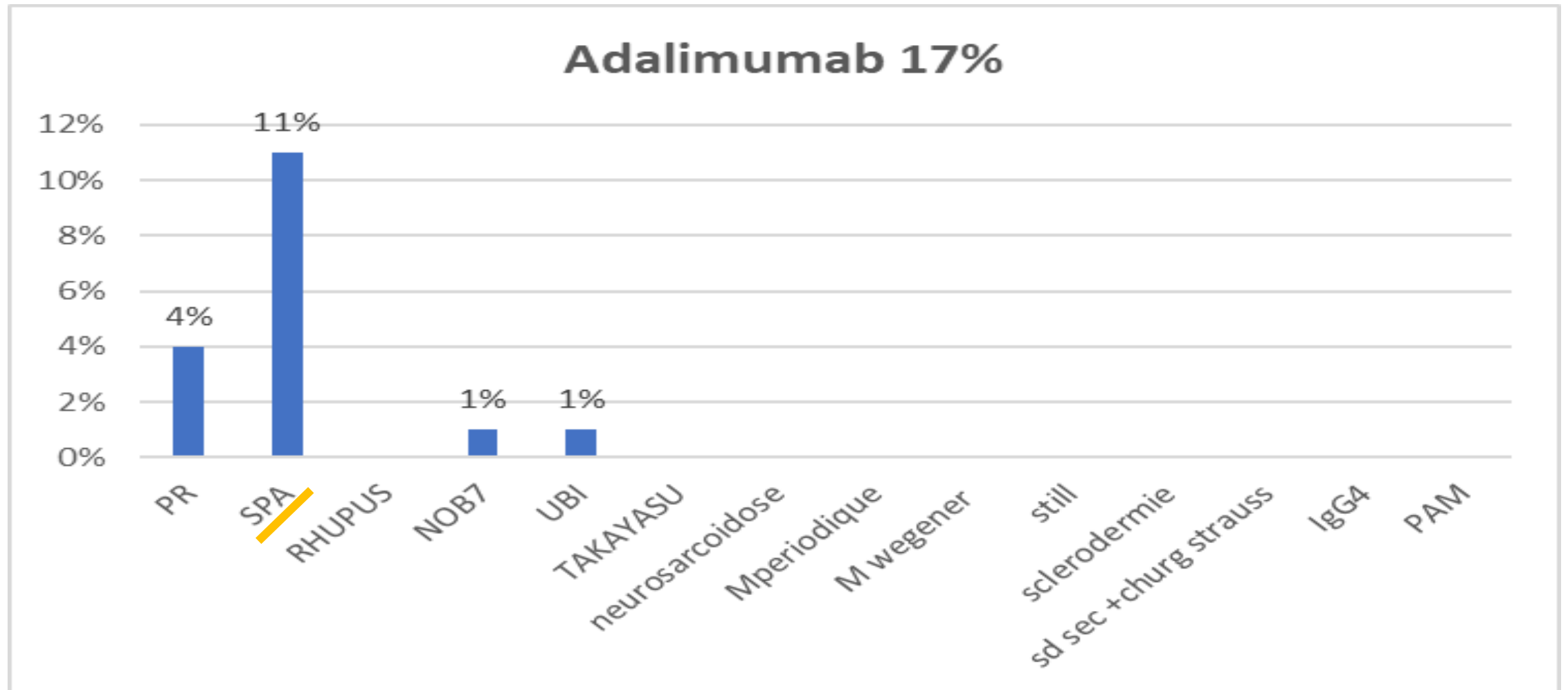
Efficacité Rituximab

Rituximab 21%



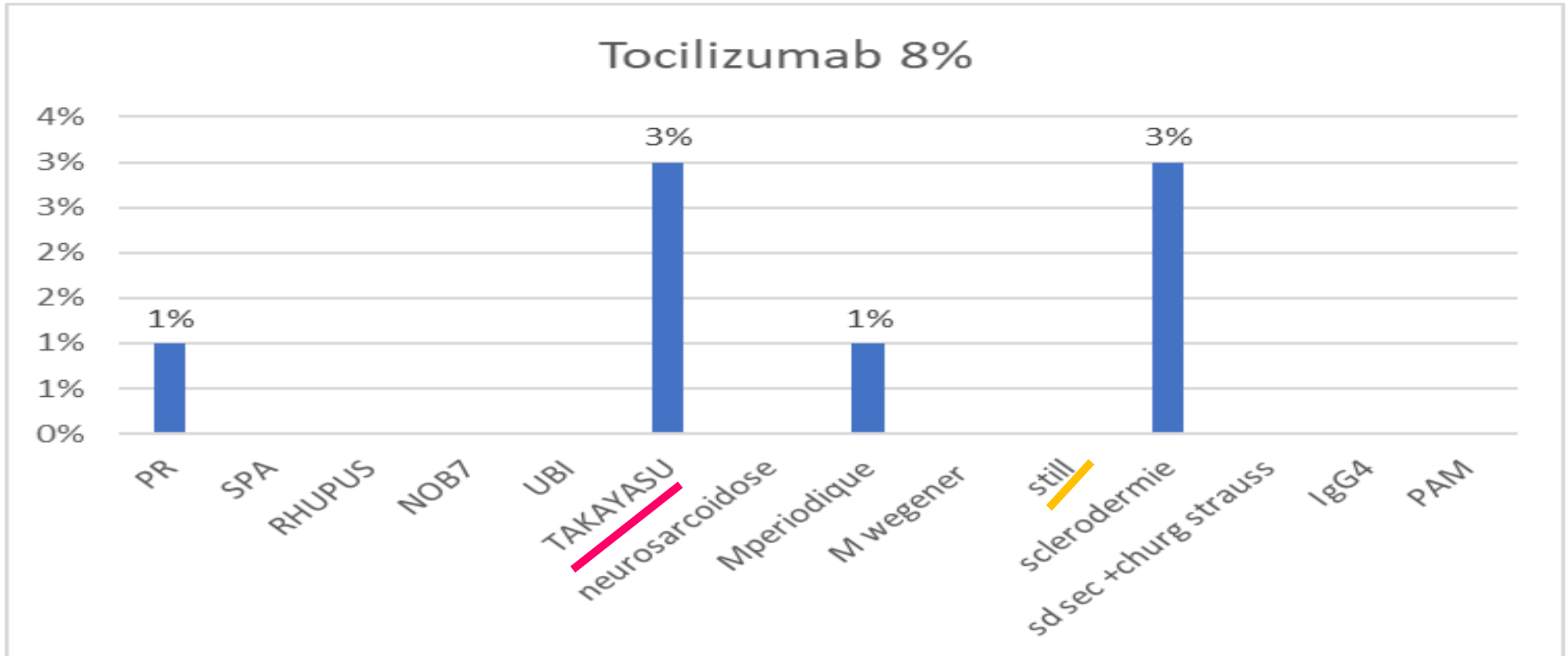
RESULTATS

Efficacité Adalimumab



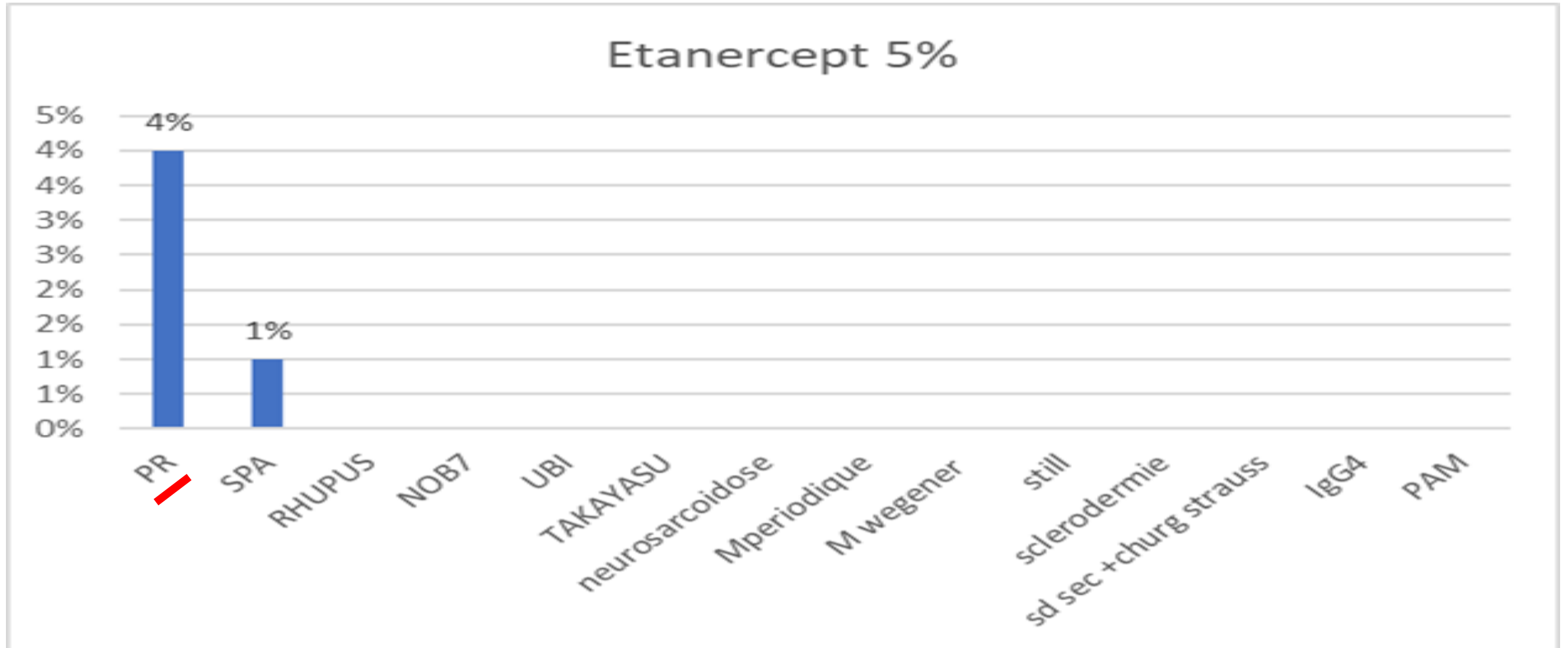
RESULTATS

Efficacité Tocilizumab



RESULTATS

Efficacité Etanercept



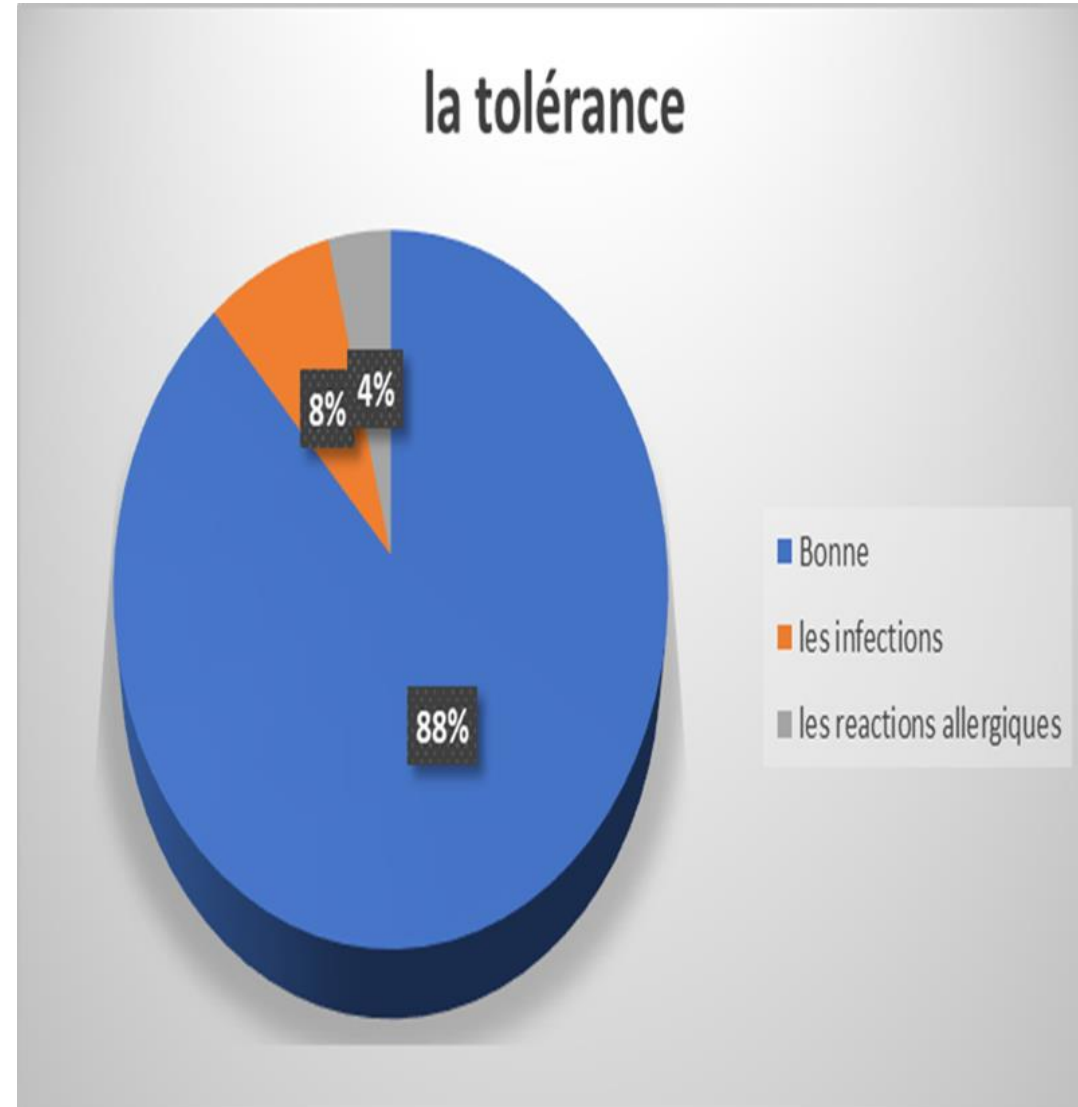
RESULTATS

Tolérance

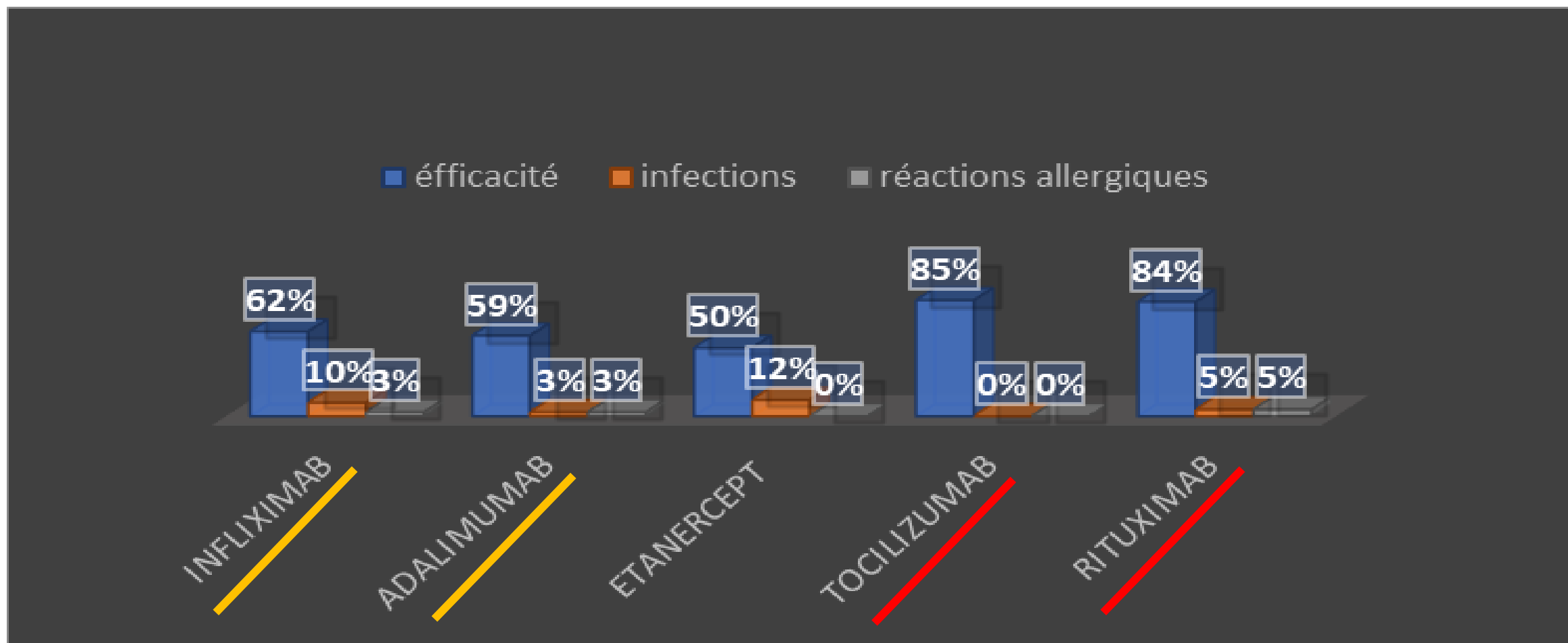
❖ 05 patients infections :

- 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^{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 chevau; ...	PR, SPA, Behçet, Crohn,
Efficacité	75%	-	80 %	90 %
Effets indésirables	8 % infections (TBC++) 4 % allergie	4 infections Pancréatite Allergie	1 cas d'effet indésirable	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.

