



# Biothérapie



Damien LOEUILLE

PU-PH Rhumatologie

Service de Rhumatologie du CHU Brabois

Metz 2 février 2008



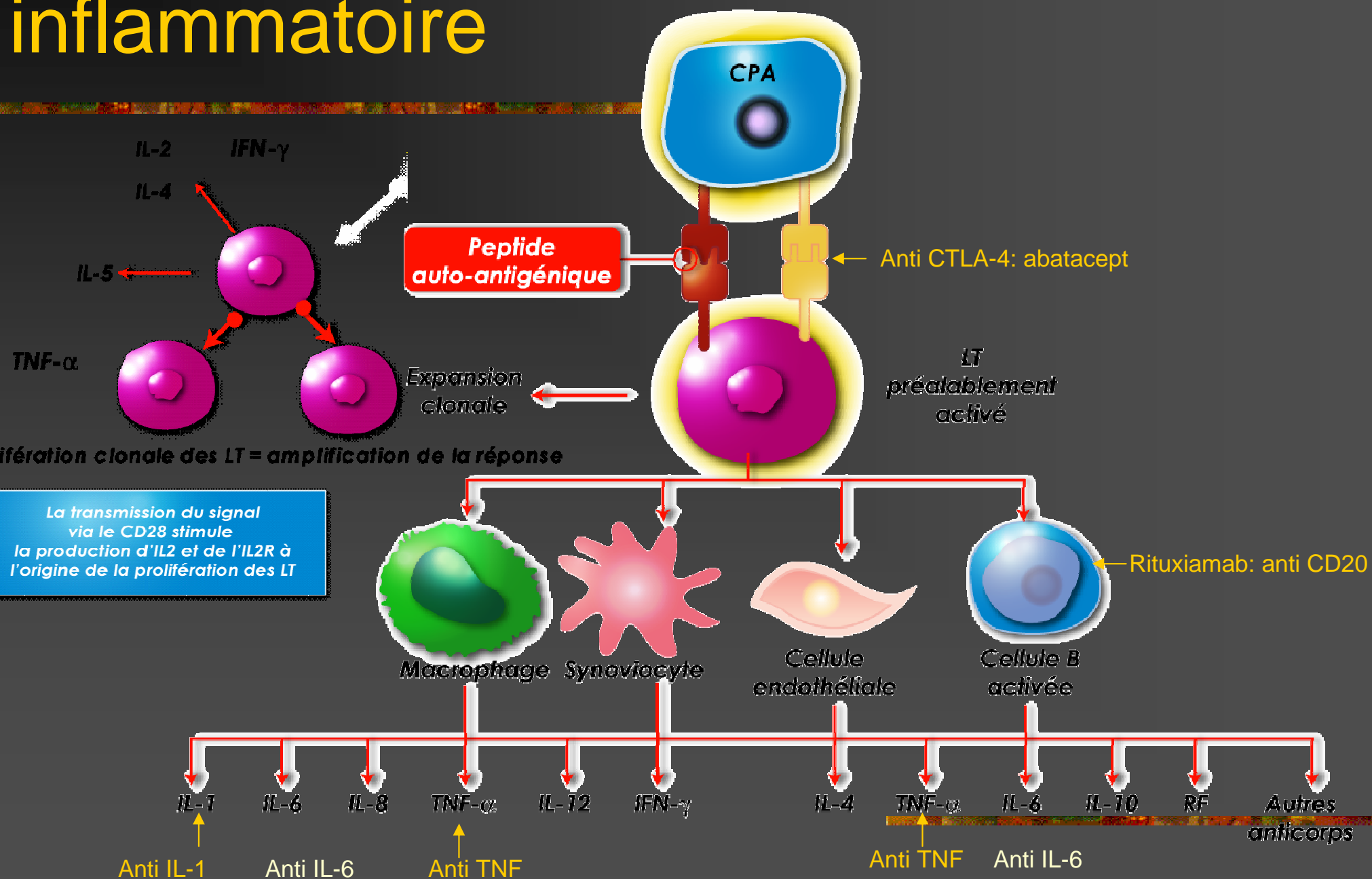
- 
- Quel est la place des biothérapies dans la prise en charge thérapeutique PR ?
  - Faut il réaliser un bilan pré-biothérapie?
  - Y a t'il d'autres biothérapies que les anti-TNF dans la PR?
  - Quelle est la place des nouvelles biothérapies?
  - Faut il maintenir un traitement de fond ?
- 



# Polyarthrite Rhumatoïde



# Physiopathologie de la PR : cascade inflammatoire



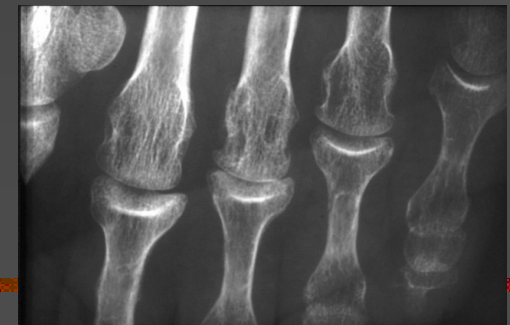
# Objectifs 2007

## ■ Rémission clinique

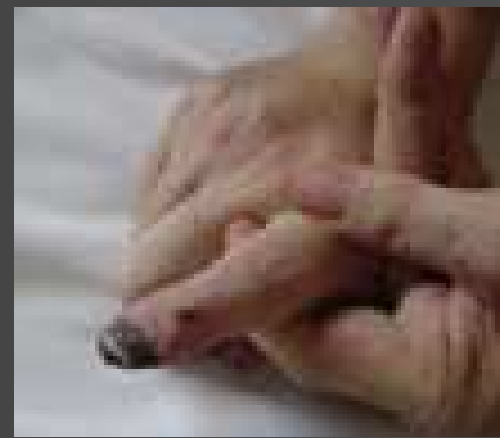
- DAS 28 <2,6
- DM : absent
- Pas de réveil nocturne
- Pas de poussée inflammatoire au cours des 6 derniers mois
- Pas de modifications thérapeutiques
- NAG=0
- Pas de syndrome inflammatoire

## ■ Absence de progression structurale

- RX mais aussi US et IRM si doute



# Prise en charge thérapeutique (1)



- PR mineure
  - Novatrex ou Arava  $\pm$  corticoïdes (dose minimale efficace) + AINS
- PR sévère ou compliquée
  - Novatrex + association  $\pm$  corticoïdes (dose minimale efficace) + AINS
  - Novatrex ou Arava + anti TNF $\alpha$   $\pm$  corticoïdes (dose minimale efficace) + AINS (DME)
  - Novatrex + anti CD20 ou Abatacept (échec des anti-TNF)
- PR : CI des traitements de fond
  - anti TNF $\alpha$  en Monothérapie
- PR et pronostic vital
  - Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide (Endoxan), Azathioprine (Imurel)

# Prise en charge thérapeutique (2)



## ■ Traitement local

- infiltrations corticoïdes (formes retard dans les grosses articulations)
- Isotopiques (sujets de plus de 45 ans)
- Orthèses (mb sup et plantaires)

## ■ Aides++

- Aménagement du poste de travail, aides à domicile....

# NOVATREX<sup>®</sup> Methotrexate

- Traitement de première intention : rapport bénéfice risque +++
- Posologie de 7,5 à 15 mg/ semaine
- Antidote : acide folinique

Rôle du médecin généraliste ?

# NOVATREX<sup>®</sup> Methotrexate

- **Surveillance annuelle** de la fonction pulmonaire : EFR, transfert du CO
  - dépister toux sèche et dyspnée : pneumopathie immuno-allergique (LBA).
- **Effets secondaires** : lignées sanguines, toxicité hépatique (déconseiller la prise d'alcool), signes gastro-intestinaux.
- **Procréation** : contraception masculine et féminine.
  - Grossesse : homme (spermatogénèse) et femme deux cycles après l'arrêt du traitement

# ARAVA® leflunomide

- Prescription : Rhumatologue
- Posologie : 10 ou 20 mg/j
- Traitement de fond : immunorégulateur
- Efficacité identique au MTX
  - Clinique
  - Structural

Rôle du médecin généraliste ?

# ARAVA® leflunomide

---

- **Pharmacovigilance** : molécule récente et patients fragilisés.
  - **Surveillance biologique** : tous les 15 jours pendant 3 mois, puis une fois par mois : NFS, fonctions hépatiques et rénales.
  - **Si effets secondaires sévères** : procédure d'urgence : **QUESTRAN** 8 gr x3 /j pendant 11 jours.
-

# Corticoïdes

---

- Dose minimale efficace ++ : 7,5 mg/j car excès de mortalité CV et infectieuse
  - Prévention de l'ostéoporose cortisonée :
    - biphosphonates
  - Bolus : uniquement dans les formes à pronostic vital
-

# Biothérapie

## ■ Avantages

- Amélioration clinique (dérouillage, poussées) qualité de vie+++
- Diminution de la destruction articulaire ++++
- Diminution des co-morbidités (CVs), diminution du nb de prothèses, poursuite des activités professionnelles

## ■ Molécules disponibles : Prescription par un **Rhumatologue Hospitalier**

- AntiTNF alpha
  - Infliximab : Remicade® avec méthotrexate
  - Etanercept : Enbrel® : CI aux autres traitements de fond
- Anti IL1
  - RAIL1 : Anakinra® ATU
- Anti CD 20 : rituximab®
- Anti CTLA4 : abatcept®

# Bilan prébiothérapie

- Cancers (>5ans)
- Lymphome (Risque x12 dans la PR)
- Infections :
  - BK (IDR<5mm) test + spécifiques (TB-spot)
  - Risques infectieux : plaies, abcès dentaires.....
  - Hépatites virales : B++, C
  - Facteurs de risque liés au patient (corticothérapie, diabète,...)
  - Opérations à courte terme
- CVs : Insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée, insuffisance coronarienne non contrôlé
- Neurologiques : maladie démyélinisante
- Pulmonaires : BPCO
- Vaccination
- Grossesse

# Biothérapie et risques néoplasiques

- Risque néoplasique : **cancer cutané**
  - Anti-TNF : pas d'augmentation de tumeurs solides, mais ↑ des cancer cutanés (non mélanome)
  - Rituximab : utilisation dans le lymphome (1 million de patients traités), précaution d'usage pas avant 5 ans avant néoplasme
  - Abatacept : pas d'augmentation du risque de tumeurs solides
  - **Lymphome** : accru dans la PR (x12): diminution de l'incidence sous anti-TNF et abatacept (maîtrise de l'inflammation)
    - Rituximab : pas de CI Rituximab : Avis hématologue
    - CI relative des anti-TNF (avis hématologue)

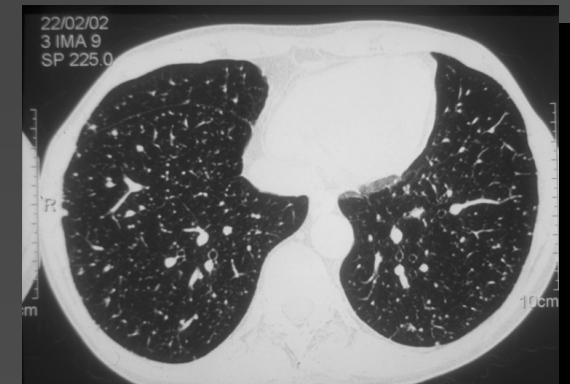
# Biothérapie et risques cardiaques

- Anti –TNF : CI insuffisance cardiaque de stade III
  - diminution du risque vasculaire démontré sous anti-TNF : effet préventif (réduction de la corticothérapie, des AINS)
- Rituximab : CI insuffisance cardiaque de stade IV, HTA ou insuffisance coronarienne mal équilibrées
- Abatacept : pas de recommandation mais mêmes précautions d'usage

# Biothérapie et risques infectieux

Risques infectieux : anti-TNF > abatacept et rituximab ?

- Pour toutes les biothérapies
  - Examen bucco-dentaire (OPT) avant toute biothérapie, risques individuels
- BK : anti-TNF et abatacept :
- Anti-TNF : infections sévères (pulmonaires, digestives, urinaires..), virales, germes opportunistes
- Abatacept : infection bronchopulmonaire
- Rituximab : ↑ du risque infectieux si effondrement des lmg
  
- **Hépatite virale**
  - Hépatite B : CI pour anti TNF et abatacept, avis hépatologue pour rituximab
  - Hépatite C : CI si forme active , sinon possible si forme quiescente ou guérie pour toutes les biothérapies



# Biothérapie et affections diverses

- Affections neurologiques:
  - SEP : CI Anti -de réelle CI, études (phase II) favorable dans la SEP
- Contraception:
  - Traitement de fond+++
  - 3 mois pour anti-TNF et abatacept
  - 6 mois après l'arrêt pour rituximab

# Biothérapie : vaccinations et voyages

## ■ Vaccination

- Programme de vaccination avant biothérapie (efficacité): pneumocoque, tétanos, voire haemophilus
- Vaccination grippale (tous les ans)
- CI des vaccins vivants atténué pour tout patient sous biothérapie: ROR, varicelle, fièvre jaune, polio par voie buccale, BCG
  - 4 semaines avant le début du traitement
- Pas de CI à la prévention du paludisme
- ATB (FQ et augmentin) si désert médical local

## ■ Voyage

- Médicament enregistré pour mise en cabine + Certificat médical dans un sac isotherme (pas de réfrigérateur)
- Anti TNF : conserver à 4°C
- Idem pour les autres biothérapies

# Lettre au Médecin Traitant



## Exemple de lettre d'information du médecin traitant

Cher Ami,

Vous allez revoir M. (M<sup>me</sup>) ..... né(e) le ..... que nous suivons pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) qui a été traitée récemment par le rituximab (MabThera<sup>®</sup>).

### Qu'est-ce que le rituximab ?

Ce traitement est un **anticorps monoclonal anti-lymphocyte B** (anti-CD20) qui a démontré son efficacité sur les symptômes et les lésions destructrices de la PR. Ces éléments ont permis à cette molécule d'avoir l'**AMM dans la PR depuis 2006** en association à la poursuite du méthotrexate. Le traitement, qui a été administré par voie intraveineuse à la dose de ....., s'est déroulé dans le service ..... (Dr ....., le .....

- 1<sup>ère</sup> injection à J1 le ..... à la dose de : .....  
- 2<sup>ème</sup> injection à J14 le ..... à la dose de : .....

Le rituximab a été administré conjointement à la poursuite du traitement habituel du patient concernant sa PR, c'est-à-dire : .....

### Quelle est l'efficacité et quels sont les risques du rituximab ?

Ce traitement a une **efficacité qui persiste le plus souvent pendant 6 à 12 mois**. Le patient peut présenter un certain nombre d'effets indésirables potentiellement liés au rituximab.

- **Une intolérance (réaction) à la molécule** est possible pendant la perfusion ou plus rarement dans les 24 à 48 h qui suivent. Ces réactions, si elles sont bénignes, justifient simplement un traitement symptomatique mais en cas de signes généraux ou de manifestations respiratoires, cardiovasculaires ou de signes cutanés diffus, une hospitalisation en urgence est requise.
- **Les infections** peuvent survenir sous rituximab. Il s'agit habituellement d'une pneumopathie, d'une infection urinaire ou d'une autre infection parfois sévère. S'il n'y a pas de signe de gravité, une antibiothérapie rapide et adaptée est justifiée. En cas de signes généraux ou de complications, une hospitalisation urgente est requise.
- **D'autres complications très rares** sont possibles, en particulier des neutropénies mais globalement la tolérance est bonne, comme le suggère l'expérience de son utilisation dans les lymphomes en Europe depuis 1997.

....., le .....

Cher Ami,

Vous allez revoir M. (M<sup>me</sup>) ..... né(e) le ..... que nous suivons pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) qui a été traitée récemment par le rituximab (MabThera<sup>®</sup>).

### Qu'est-ce que le rituximab ?

Ce traitement est un **anticorps monoclonal anti-lymphocyte B** (anti-CD20) qui a démontré son efficacité sur les symptômes et les lésions destructrices de la PR. Ces éléments ont permis à cette molécule d'avoir l'**AMM dans la PR depuis 2006** en association à la poursuite du méthotrexate. Le traitement, qui a été administré par voie intraveineuse à la dose de ....., s'est déroulé dans le service ..... (Dr ....., le .....

- 1<sup>ère</sup> injection à J1 le ..... à la dose de : .....  
- 2<sup>ème</sup> injection à J14 le ..... à la dose de : .....

Le rituximab a été administré conjointement à la poursuite du traitement habituel du patient concernant sa PR, c'est-à-dire : .....

### Quelle est l'efficacité et quels sont les risques du rituximab ?

Ce traitement a une **efficacité qui persiste le plus souvent pendant 6 à 12 mois**. Le patient peut présenter un certain nombre d'effets indésirables potentiellement liés au rituximab.

- **Une Intolérance (réaction) à la molécule** est possible pendant la perfusion ou plus rarement dans les 24 à 48 h qui suivent. Ces réactions, si elles sont bénignes, justifient simplement un traitement symptomatique mais en cas de signes généraux ou de manifestations respiratoires, cardiovasculaires ou de signes cutanés diffus, une hospitalisation en urgence est requise.
- **Les Infections** peuvent survenir sous rituximab. Il s'agit habituellement d'une pneumopathie, d'une infection urinaire ou d'une autre infection parfois sévère. S'il n'y a pas de signe de gravité, une antibiothérapie rapide et adaptée est justifiée. En cas de signes généraux ou de complications, une hospitalisation urgente est requise.
- **D'autres complications très rares** sont possibles, en particulier des neutropénies mais globalement la tolérance est bonne, comme le suggère l'expérience de son utilisation dans les lymphomes en Europe depuis 1997.

# En conclusion

---

**Approche moléculaire ciblée** : amélioration clinique et ralentissement de la destruction articulaire

**Surveillance clinique et pharmacologique** : nouvelles molécules +++

**Approche multidisciplinaire** : rééducateurs, orthopédistes, pneumologues, radiologues.....

---

# Spondylarthropathie : SA

- Traitement de première intention : AINS ++ (dose minimale efficace)
- Forme axiale: AINS uniquement
- Formes périphériques : AINS ± Salazopyrine, méthotrexate
- Inefficacité des corticoïdes
- Biothérapie : Si échec ou intolérance des AINS
  - ⇒ Anti -TNF uniquement
  - Précautions d'utilisations : idem que dans la PR

- Quel est la place des biothérapies dans la prise en charge thérapeutique PR ?
  - Formes sévères, échappement (inéficacité ou intolérance) aux traitements conventionnels
  
- Faut il réaliser un bilan pré-biothérapie?
  - Oui, approche multidisciplinaire
  
- Y a t'il d'autres biothérapies que les anti-TNF dans la PR?
  - Oui, rituximab (anti-CD20) anti CTLA4 (abatacept)
  
- Faut il maintenir un traitement de fond ?
  - Oui car amélioration de la tolérance et de l'efficacité.
  
- Quelle est la place des nouvelles biothérapies?
  - Échec des anti-TNF