

TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS (RHUMATISMES INFLAMMATOIRES)



Christian ROUX
Université René Descartes
Hôpital Cochin
PARIS



POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Traitements classiques

- Antimalariques
- Sels d 'or
- D-Penicillamine
- Salazopyrine
- Cyclosporine
- Azathioprine

Methotrexate

- Mieux connu
(efficacité - tolérance)
- Toxicité contrôlable
(transaminases, poumons...)
- Oral / IM
- Faible coût
- 0,3mg/kg/semaine
(acide folique)

DYSREGULATION DES CYTOKINES DANS LA SYNOVIALE RHUMATOIDE

Rupture d'équilibre

Cytokines Anti-inflammatoires

IL1 Ra

Récepteur soluble IL1

Anticorps anti-TNF α

TNF α récepteurs solubles

Anticorps anti IL6

IL4

IL10

Inhibiteurs tissulaires des metalloprotéases

TIMP

Cytokines

Pro-inflammatoires

IL1

TNF α

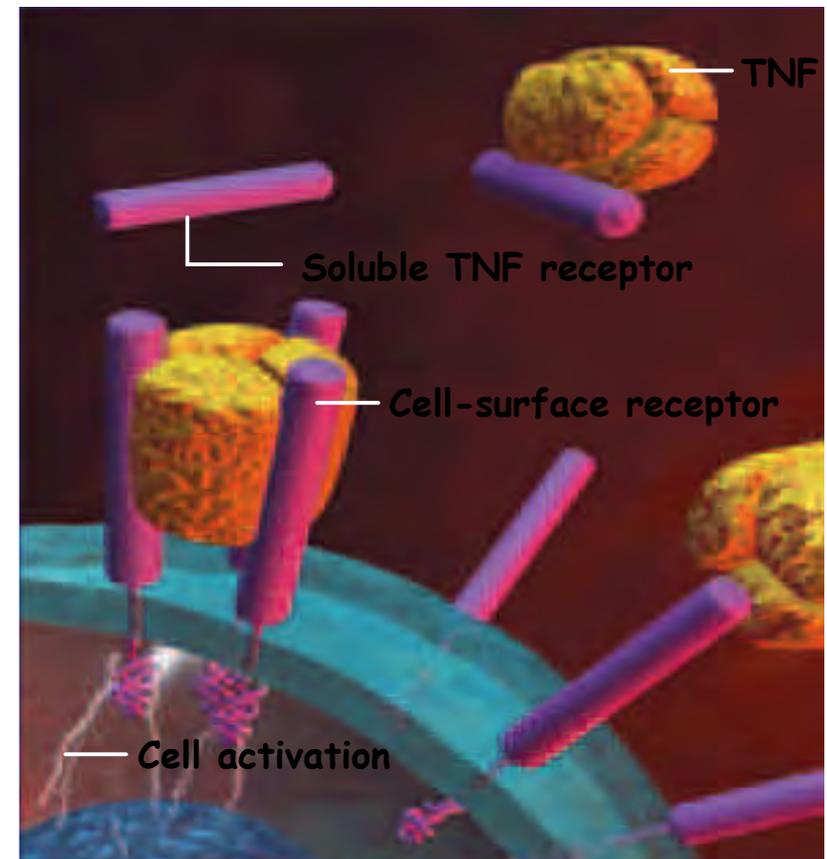
IL6

Métalloprotéases



LES CIBLES THERAPEUTIQUES

- TNF
 - anticorps (infliximab, adalimumab)
 - Récepteur soluble (etanercept)
 - inhibiteur de TACE
- Autres cytokines
 - antagoniste du récepteur de l'IL1 (anakinra)
 - inhibiteur de l'ICE
 - anticorps anti-récepteur de l'IL6 (MRA)
- Lymphocytes T
 - CTL A4-Ig (abatacept)
- Lymphocytes B
 - anti CD20 (rituximab)
- Voies de signalisation intracellulaire
 - anti MAP-Kinase (anti p38)
- RANK-RANK L
- angiogénèse (anti VEGF)
- métalloprotéinases
- ...



TNF

ostéoclastes



Resorption

Erosion

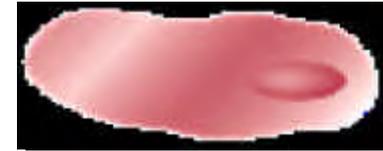
synoviocytes



Articulation
Inflammation

Arthrite

chondrocytes



Cartilage
Degradation

Destruction
articulaire

ANTI-TNF DANS LA PR

Etanercept

Infliximab

Adalimumab

Nom commercial

Enbrel®

Remicade ®

Humira ®

Classe

sTNF -R

TNFa mAb

TNFa mAb

Nature

Recombinant

Chimérique

**Recombinant
humain**

Demi-vie

70 heures

8-9, 5 jours

2 semaines

Cible

TNF a-/LT -a

TNF a

TNF a

Administration

Sous cutanée

IV H avec MTX

Sous cutanée

2x/semaine

/8 semaines

2x/mois

Posologie

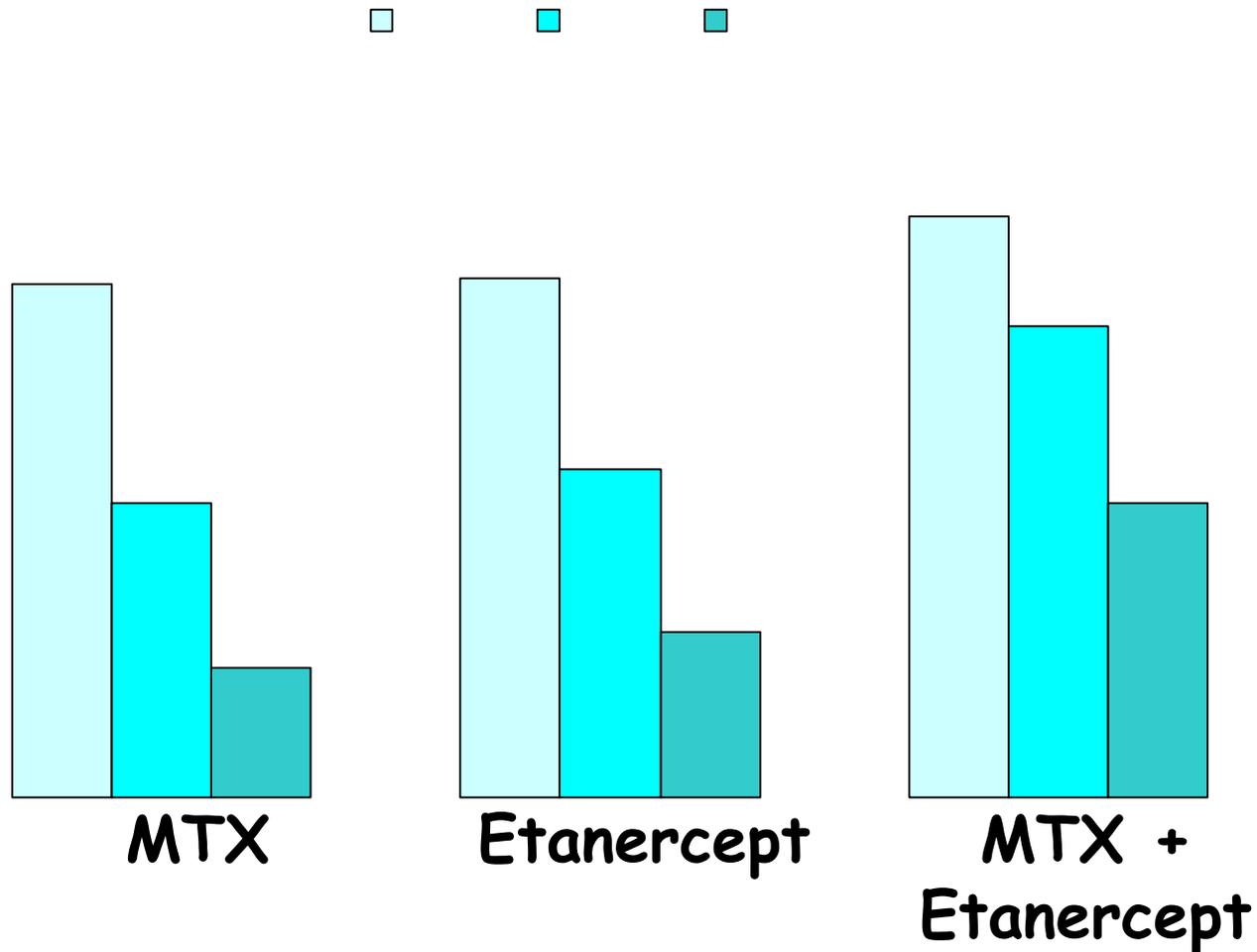
25mg

3mg/kg

40mg

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

MTX - Etanercept - Effet à 1 an



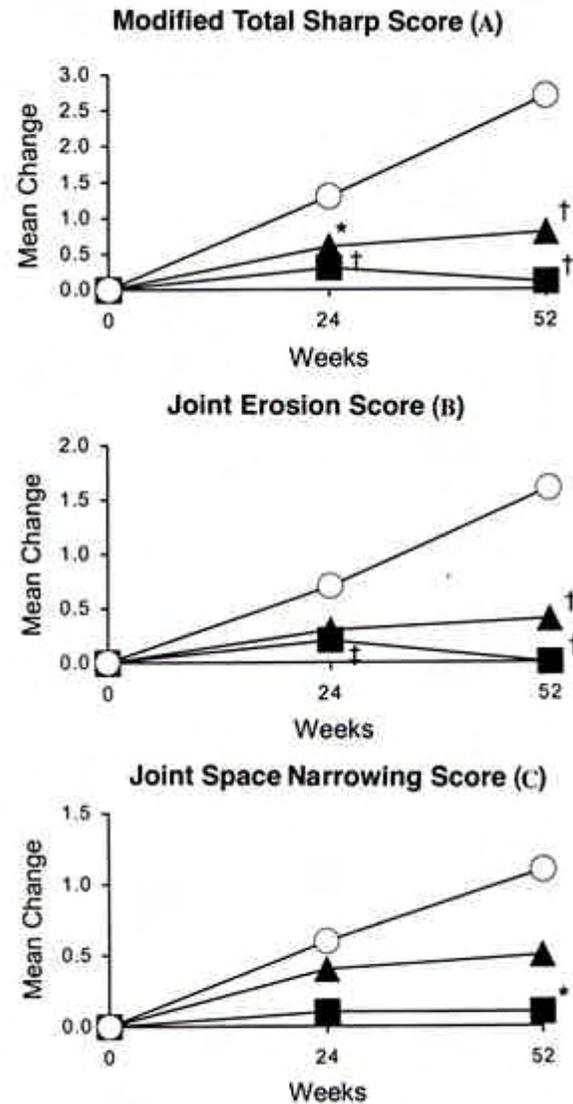
POLYARTHRITE RHUMATOIDE

MTX - Infliximab

ATTRACT

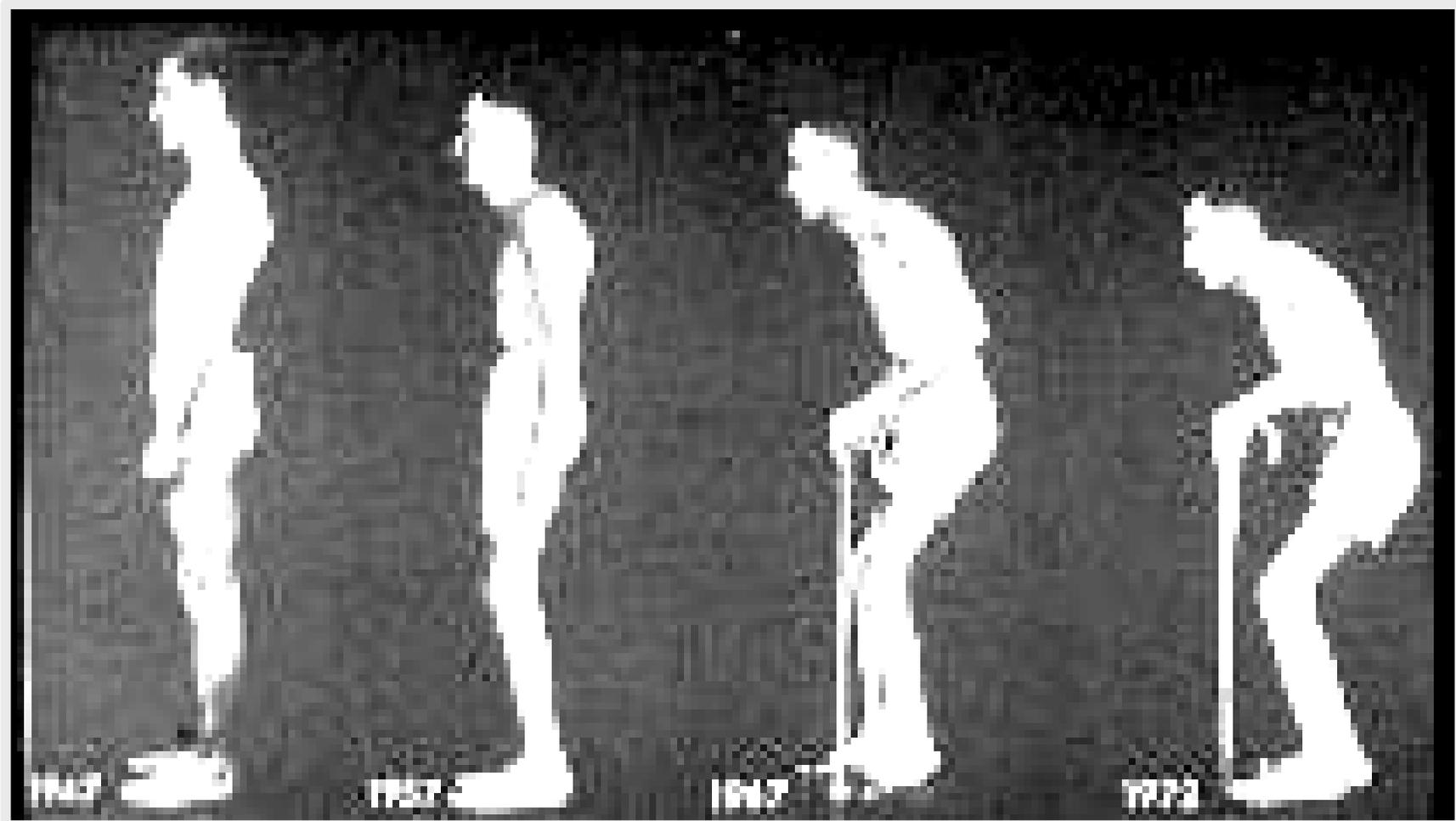
	Placebo	4w	3mg/kg 8w	4w	10mg/kg 8w
Score Radiographique	7,0±10,3	1,6±8,5	1,3±6,0	-0,7±3,8	0,2±3,6
Progression (%patients)	31	13	8	0	1
Amélioration (%patients)	14	48	44	55	39

ADALIMUMAB : EFFET STRUCTURAL

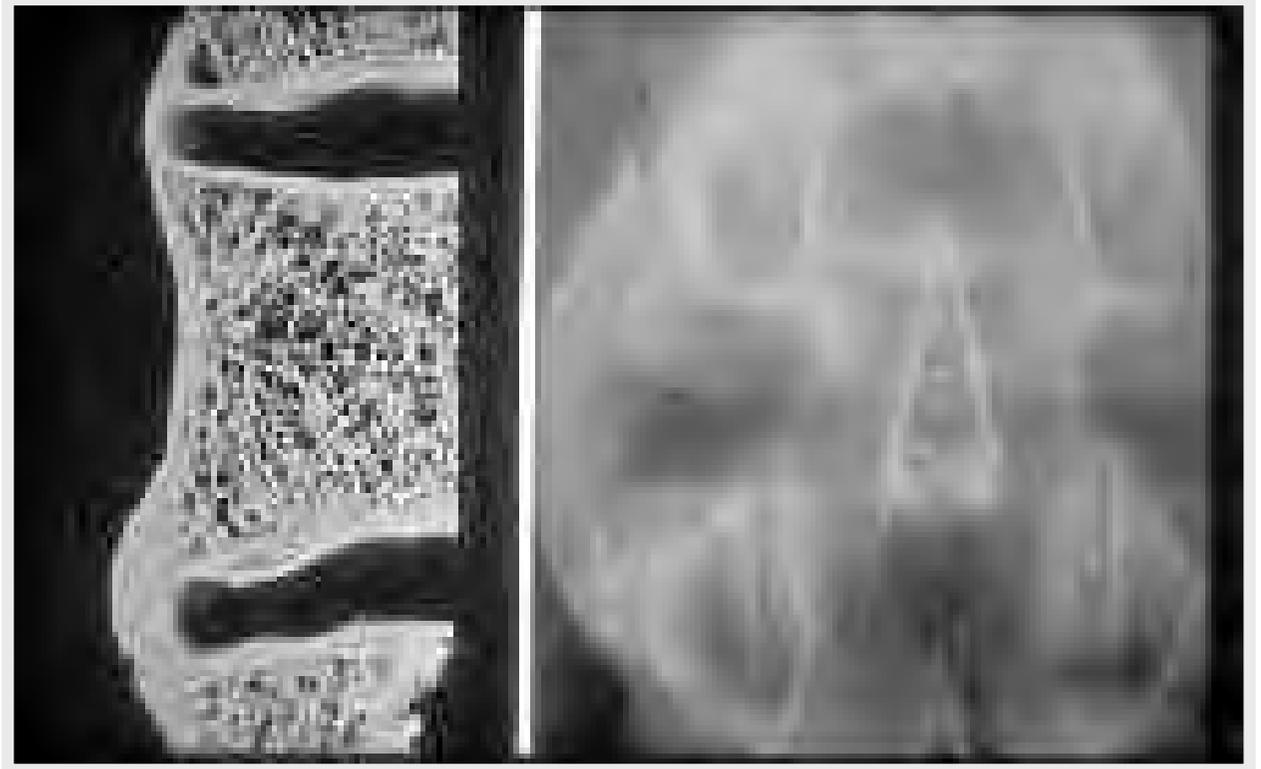


SPONDYLARTHRITE

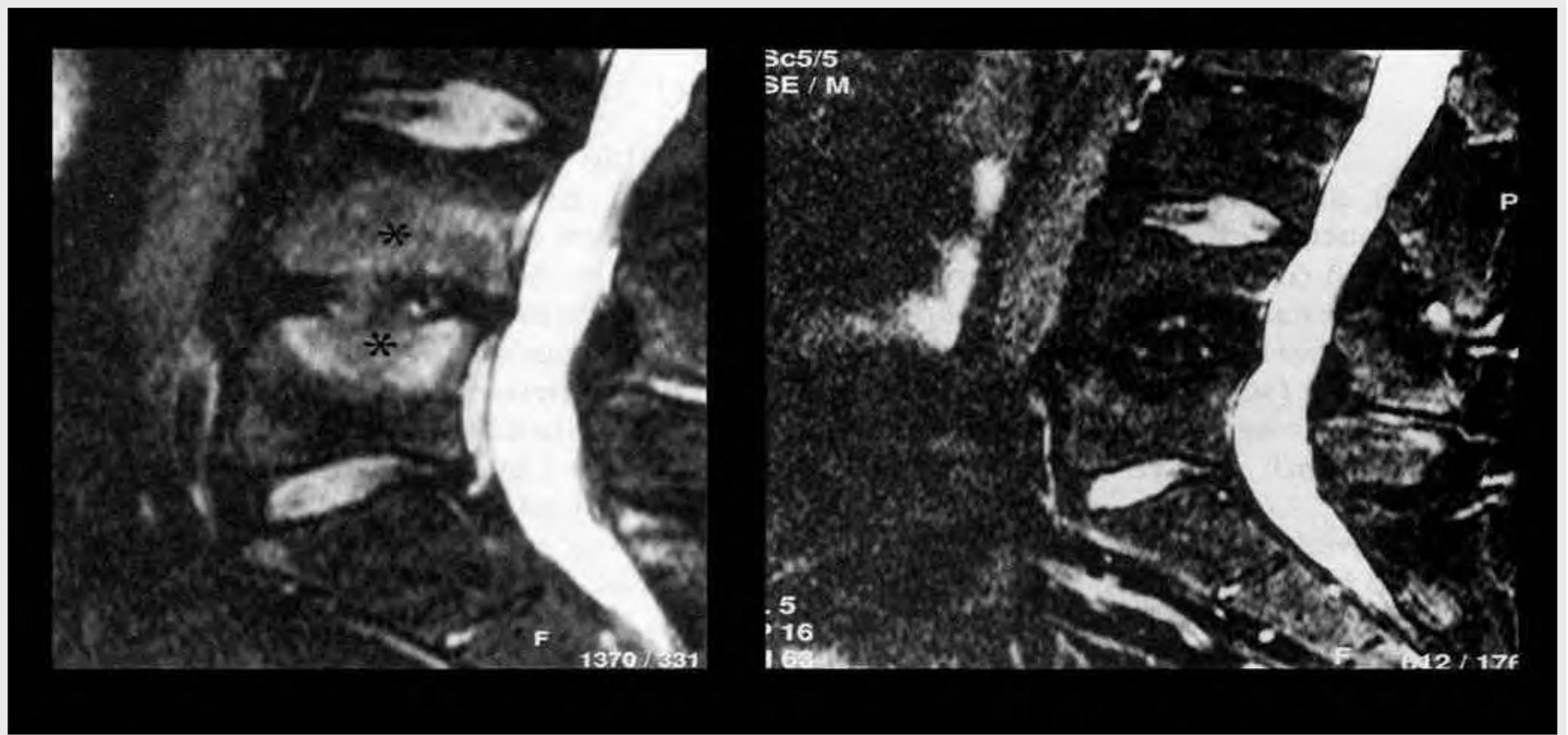
Histoire naturelle de la maladie



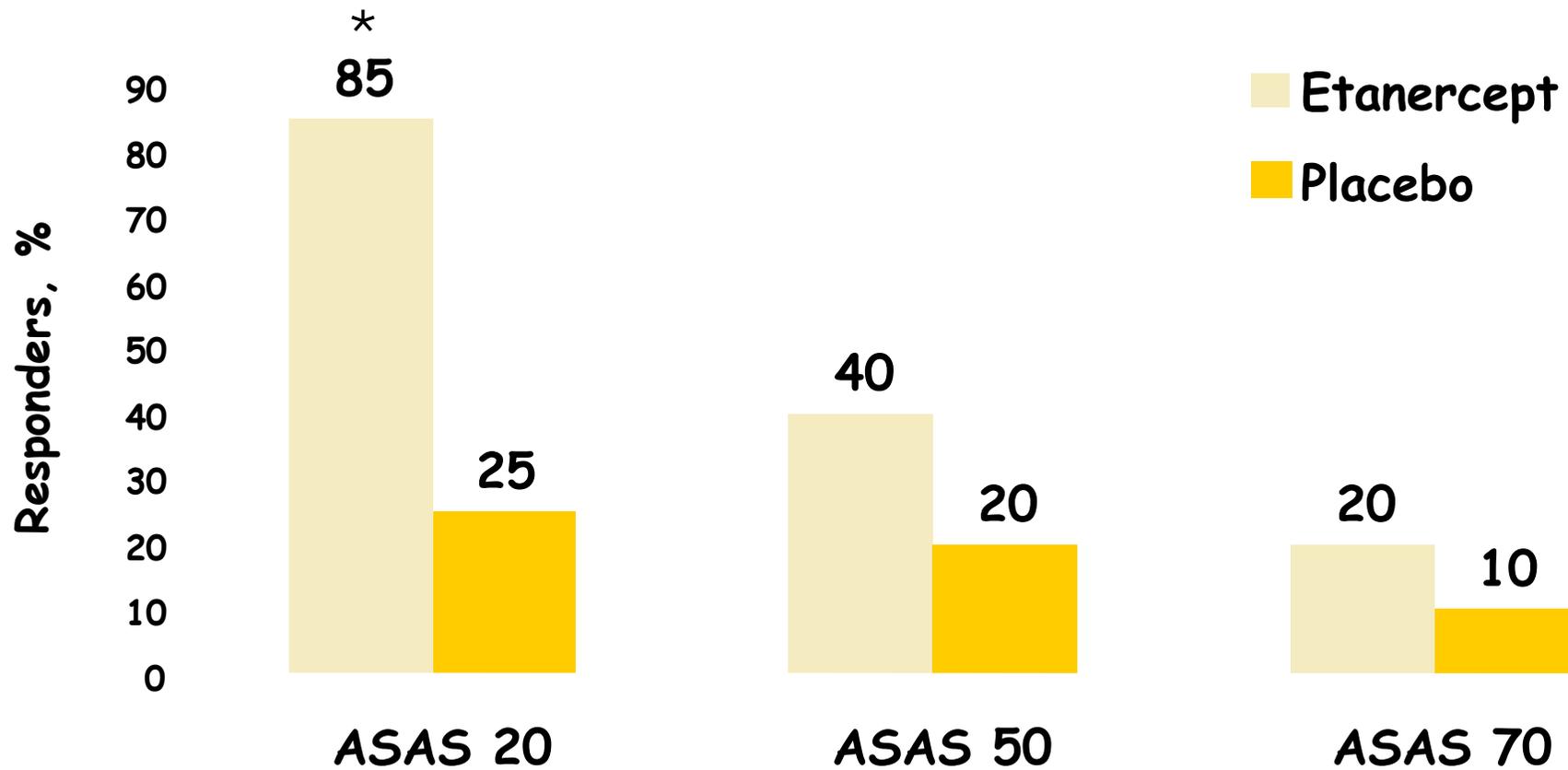
SPONDYLARTHRITE



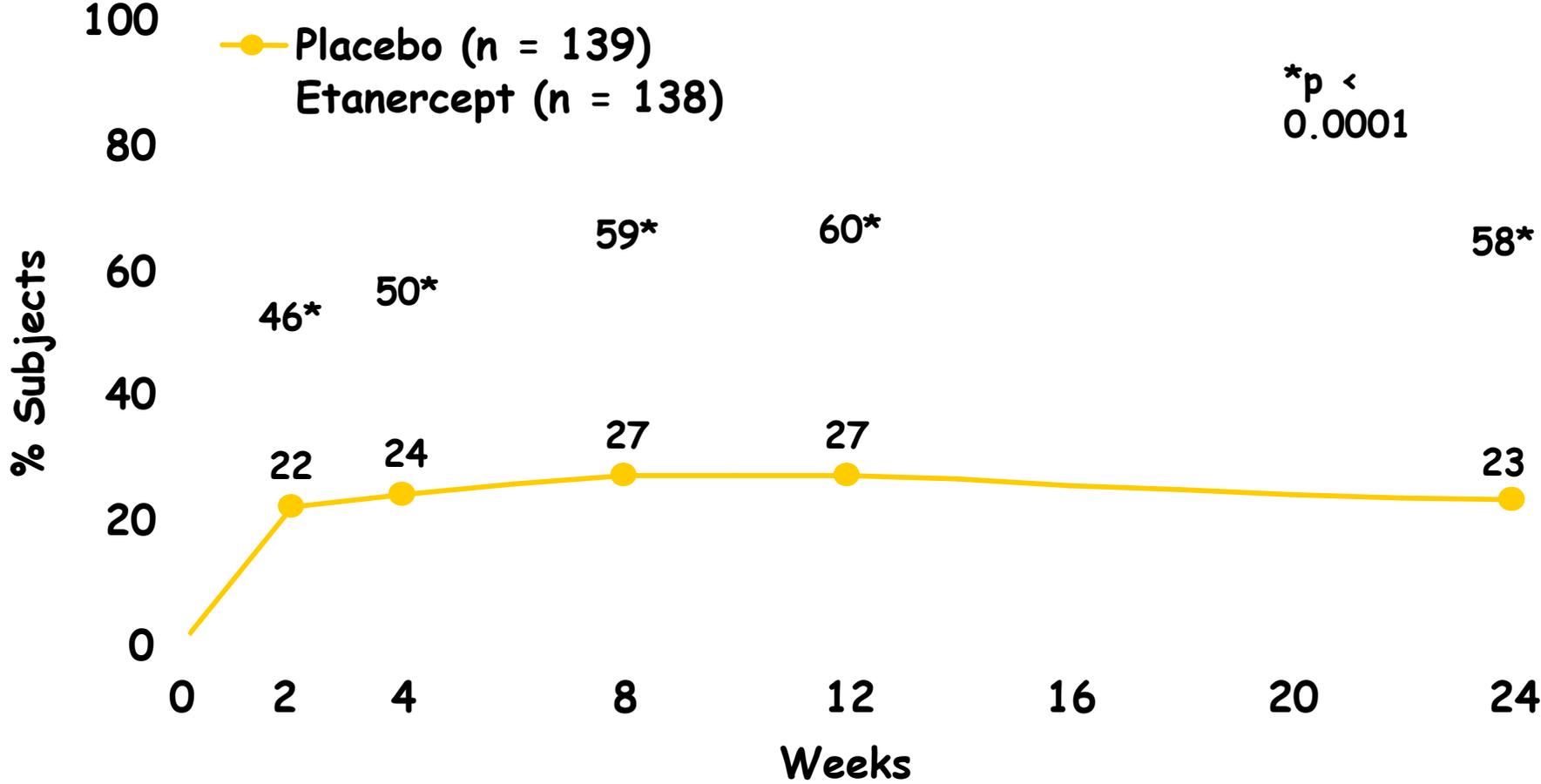
SPONDYLARTHRITE ETANERCEPT



SPONDYLARTHRI ETANERCEPT



SPONDYLARTHRITE ETANERCEPT



INFLIXIMAB : REMICADE®

INDICATIONS

- Polyarthrite rhumatoïde (2ème intention, MTX)
- Spondylarthrite ankylosante (sévère, active, réfractaire)
- Maladie de Crohn
 - sévère, active, réfractaire
 - fistulisée, en échec
 - maintien de la rémission

ADALIMUMAB : HUMIRA®

INDICATIONS

- Polyarthrite rhumatoïde.

ADALIMUMAB ET CROHN

- N = 299
- CDAI (220-450)
- 1 mois

	Placebo	40/20mg	80/40mg	160/80mg
CDAI < 150	12 %	18 %	24 %	36 %
Diminution ³ 100	25 %	34 %	40 %	50 %

ETANERCEPT : ENBREL®

INDICATIONS

- Polyarthrite rhumatoïde (1ère ou 2ème intention)
- Arthrite chronique juvénile (2ème intention)
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante (sévère, active, réfractaire)
- Psoriasis en plaque modéré à sévère.

TRAITEMENTS PAR ANTI-TNF

POTENTIELS

- Vascularites
- Myosites
- Maladie de still
- Uvéites
- Amylose AA

PERSPECTIVES ?

- TRAPS
- Sarcoïdose
- Sclérodermie
- Pyoderma Gangrenosum
- Dermatose Neutrophilique
- Syndrome néphrotique
- Amylose AL ...

ECHEC

- Sjögren

APRES LES ANTI-TNF...

➤ ABATACEPT (CTLA4-Ig)

- Molécule de surface des cellules T__ fragment de chaine lourde IgG1
- Blocage des voies de costimulation lymphocytaire
- Efficace :
 - Seul
 - En association : MTX, étanercept
- 10mg/kg, perfusion
- Pas de problème infectieux ?

➤ RITUXIMAB

- Ac monoclonal chimérique anti CD 20
- Efficace (association)
- 1g, perfusion J1 et J15
- Diminution du taux de cellules B (facteur rhumatoïde...)

ANTI-TNF α - TOLERANCE

- Immunogénicité
 - anticorps anti-infliximab
- Phénomènes auto-immuns
 - anti ADN 4 %
- Tumeurs ??
- Demyélinisation ??
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque
- Infections

CHIRURGIE PROGRAMMEE ET ANTI-TNF

- Arrêt des anti-TNF avant chirurgie = 5 demi-vies
 - Infliximab : 6 semaines
 - Adalimumab : 2 mois
 - Etanercept : 2 semaines
- Reprise : cicatrisation

CONCEPTION ET ANTI-TNF

- **Infliximab : 6 mois**
- **Adalimumab : 5 mois**
- **Etanercept : 3 mois**

VACCINATIONS ET ANTI-TNF

- Pas de vaccin vivant atténué :
 - BCG
 - Poliomyélite (buccal)
 - ROR
 - Fièvre jaune
 - varicelle

CONCLUSION

- Changer le cours évolutif des maladies inflammatoires
- Révolution des anti-TNF
- Malades : - Réfractaires
- Répondeurs partiels

$\frac{3}{4}\frac{3}{4}$ ® nouvelles molécules