

Stratégies thérapeutiques des biothérapies et inhibiteurs de JAK

Pr Thierry Lequerré

Les biothérapies

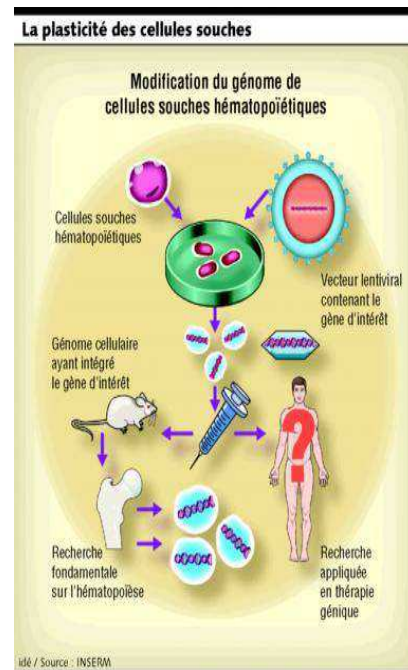
- Fabriquées soit par des êtres vivants soit à partir d'organes ou de tissus
- Par génie biologique

Biothérapie tissulaire moléculaire



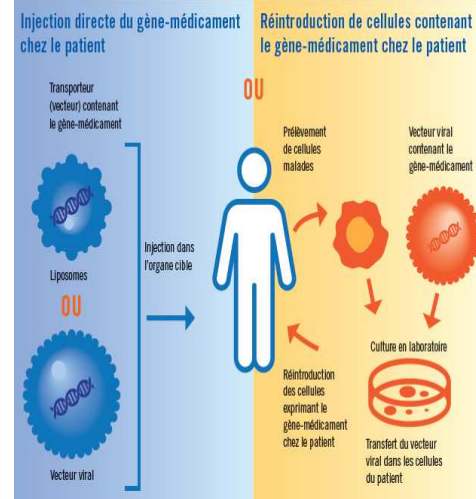
ts

Biothérapie cellulaire



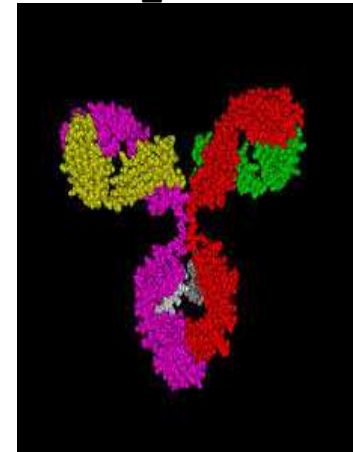
Biothérapie génique

LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE



- Injection du gène médicament chez le patient
- Réinjection de cellules du malades exprimant le gène médicament

Biothérapie



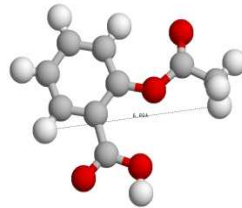
Les biomédicaments

Médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle

Sources biologiques :

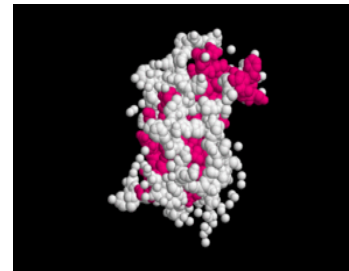
Cellules de mammifère
Bactéries en culture
Levures

aspirine



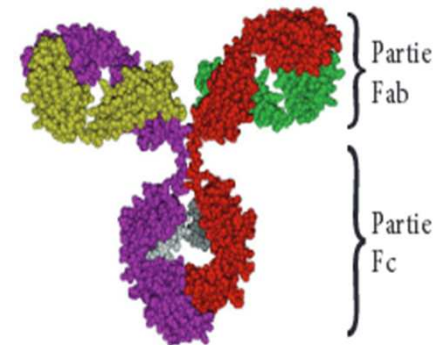
180 Da
0 aa

Hormone de croissance



22125 Da
191 aa

Ac monoclonal

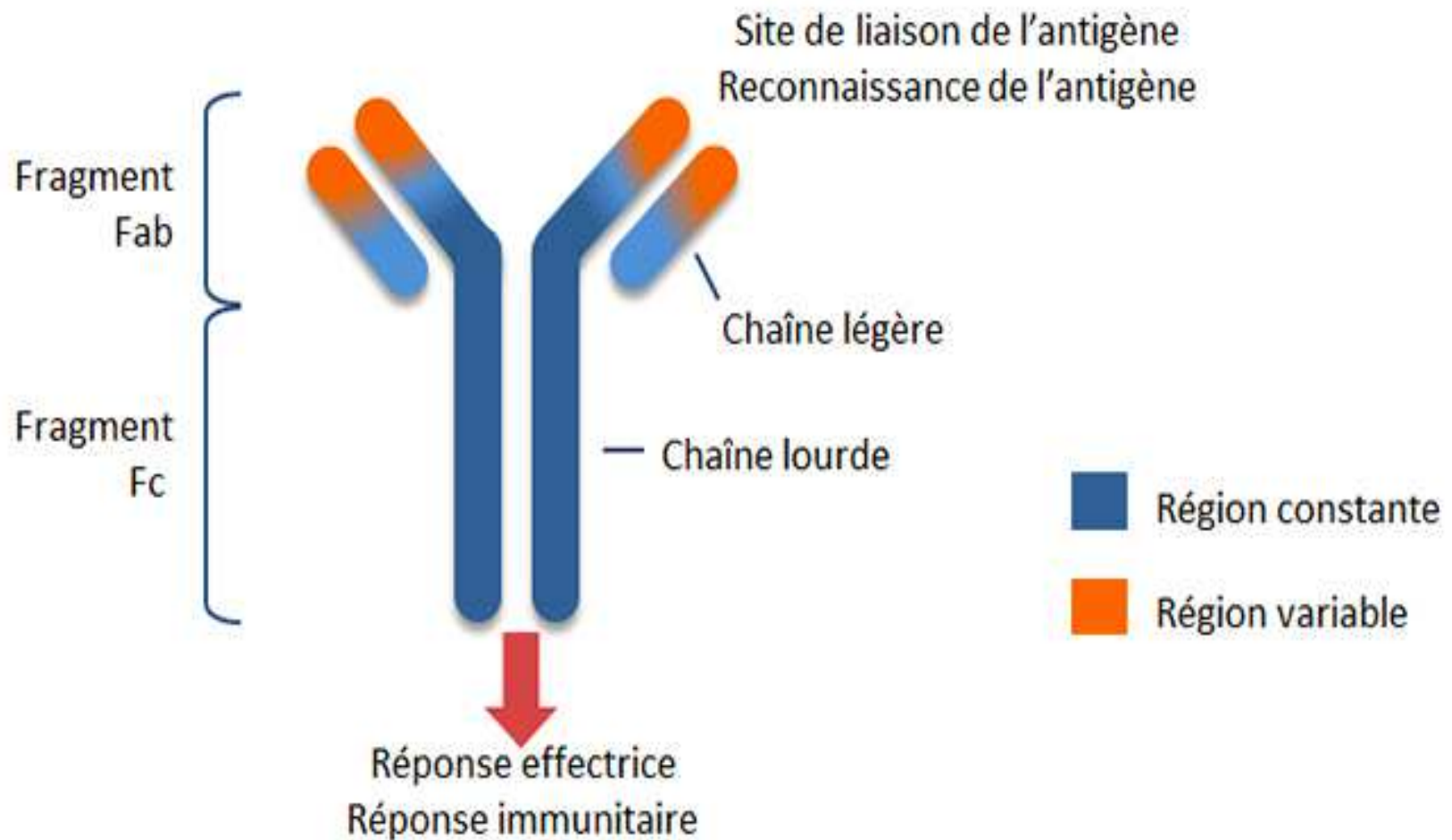


148 000 Da
1330 aa

Exemples :

- Insulines
- Interférons : hépatite B – sclérose en plaque
- Hormones de croissance hématopoïétiques : erythropoïétine (EPO)
- Facteurs de coagulation
- Anticorps monoclonaux (suffixe mab) : Oncologie, Gastro-entérologie, Rhumatologie

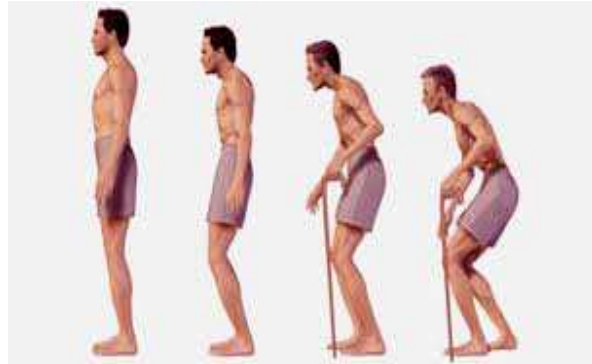
Les anticorps monoclonaux : structure



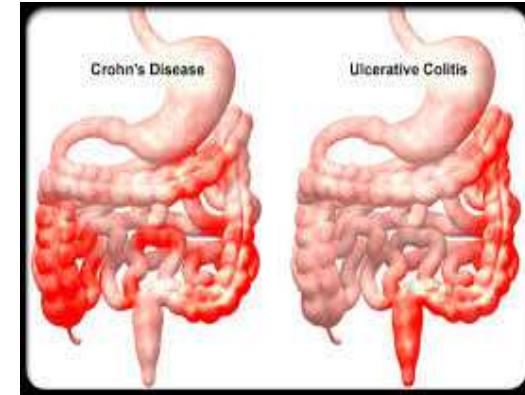
Les anticorps monoclonaux : applications thérapeutiques



Polyarthrite rhumatoïde



Spondyloarthropathies



**Maladie de Crohn
Rectocolite hémorragique**



Uvéite



Psoriasis



Rhumatisme psoriasique

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Femme 50 ans

**Rhumatisme inflammatoire bilatérale
et symétrique**

**Petites articulations (poignets, MCP, IPP,
MTP.....)**

Syndrome inflammatoire (CRP, VS)

Rhumatisme destructeur

Handicap fonctionnel

Altération de la qualité de vie

SPONDYLOARTHRITE

Homme jeune

Rhumatisme inflammatoire axial

Rachialgies inflammatoires

**Manifestations extra-articulaires : psoriasis,
uvéite, enthésite, arthrite**

Rhumatisme ankylosant

Handicap fonctionnel

Altération de la qualité de vie

Stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde

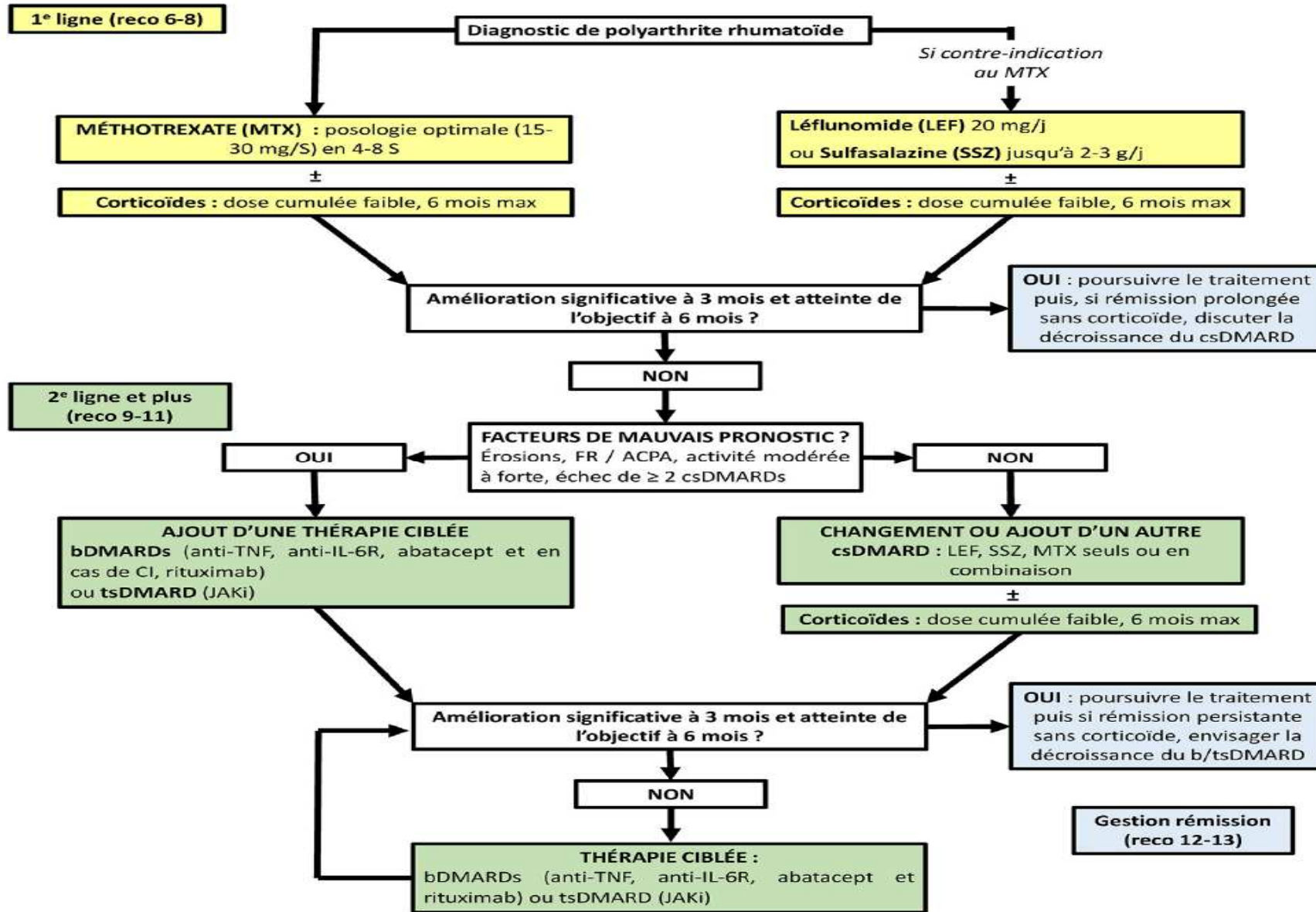




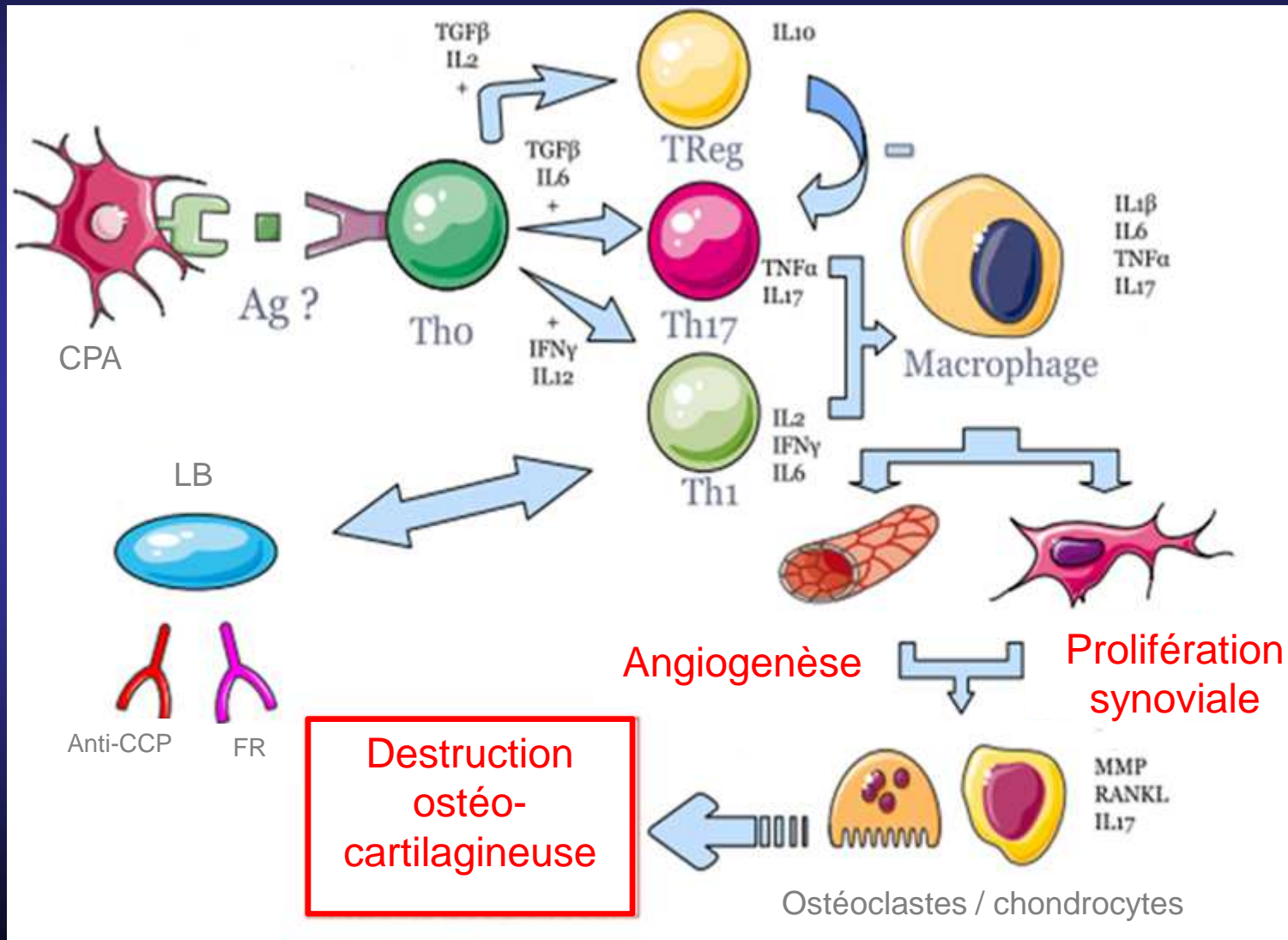
Recommandations SFR 2018 dans la PR:
L'objectif du traitement est la **rémission clinique** ou au minimum
la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir
la progression structurale et le handicap

- La Polyarthrite rhumatoïde est une « urgence thérapeutique »
- Le traitement précoce est déterminant dans le succès de la prise en charge

Les recommandations de la SFR 2018



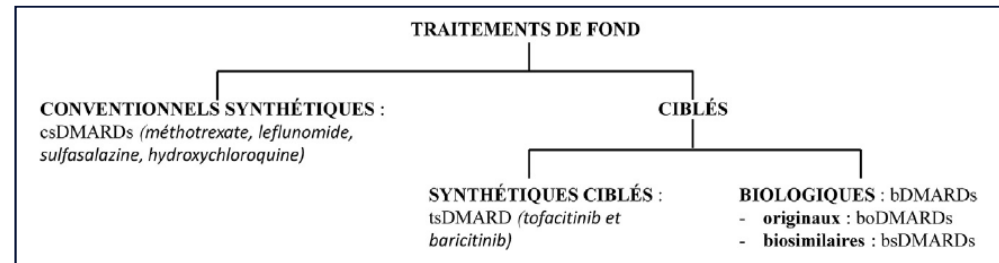
La PR : résumé de la physiopathologie de la PR



11 traitements approuvés en PR : plusieurs modes d'actions différents

▪ 5 anti-TNF :

adalimumab (ADA),
etanercept (ETN),
infliximab (IFX),
golimumab (GOL) et
certolizumab pegol (CZP),



▪ 2 Anti-IL-6R : tocilizumab (TCZ), sarilumab (SARI)

▪ Anti-IL-1 : anakinra (ANK),

▪ 1 Anti-CD28 : Abatacept (ABA),

▪ Anti-CD20 : rituximab (RTX) dans certaines circonstances

▪ 2 Jak inhibiteurs (thérapies synthétiques ciblées) :

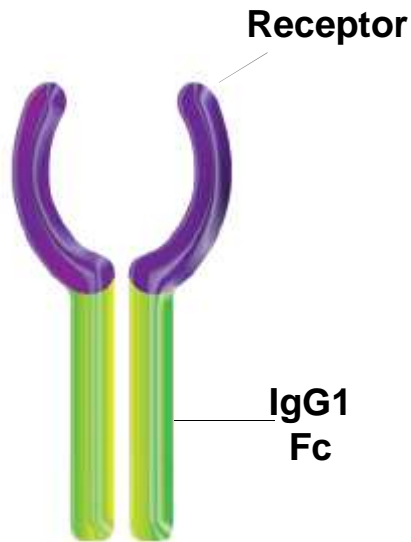
tofacitinib (TOFA)

baricitinib (BARI)

Three Classes of Anti-TNF Agents :

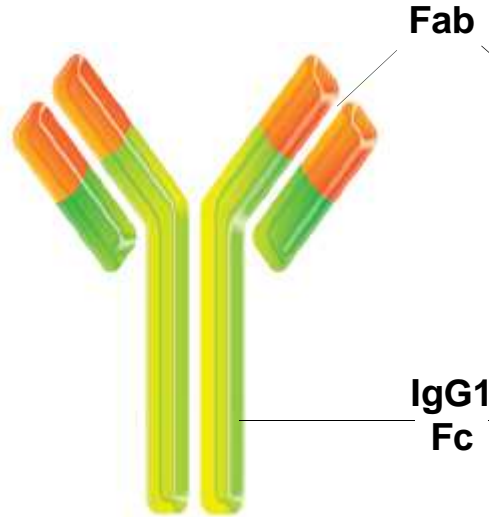
5/5

Etanercept
(Enbrel®)



•Human
recombinant
receptor/Fc fusion
protein

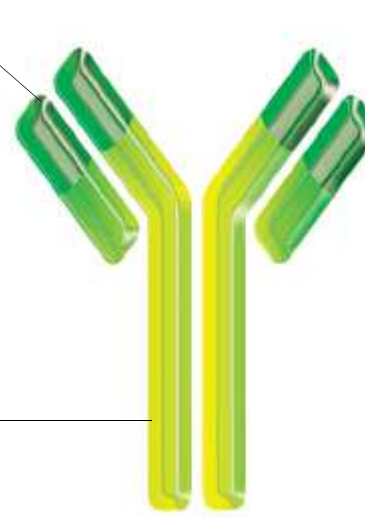
Infliximab
(Remicade®)



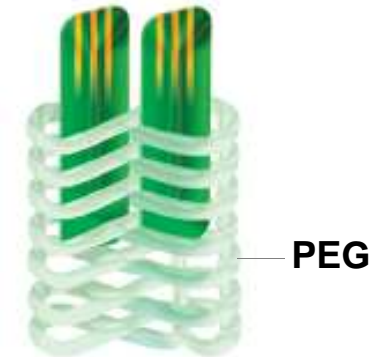
■ = murine ■ = humanized

•Monoclonal
antibody

Adalimumab
(Humira®)



Certolizumab
pegol
(Cimzia™)



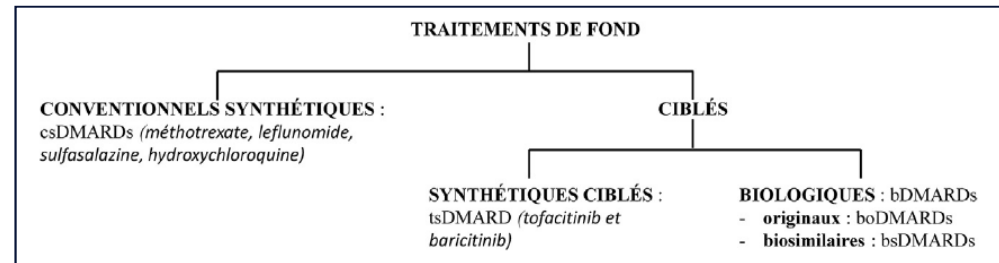
•PEGylated
humanized
Fab' fragment
•2 x 20kd PEG

11

11 traitements approuvés en PR : plusieurs modes d'actions différents

▪ 5 anti-TNF :

adalimumab (ADA),
etanercept (ETN),
infliximab (IFX),
golimumab (GOL) et
certolizumab pegol (CZP),



▪ 2 Anti-IL-6R : tocilizumab (TCZ), sarilumab (SARI)

▪ Anti-IL-1 : anakinra (ANK),

▪ 1 Anti-CD28 : Abatacept (ABA),

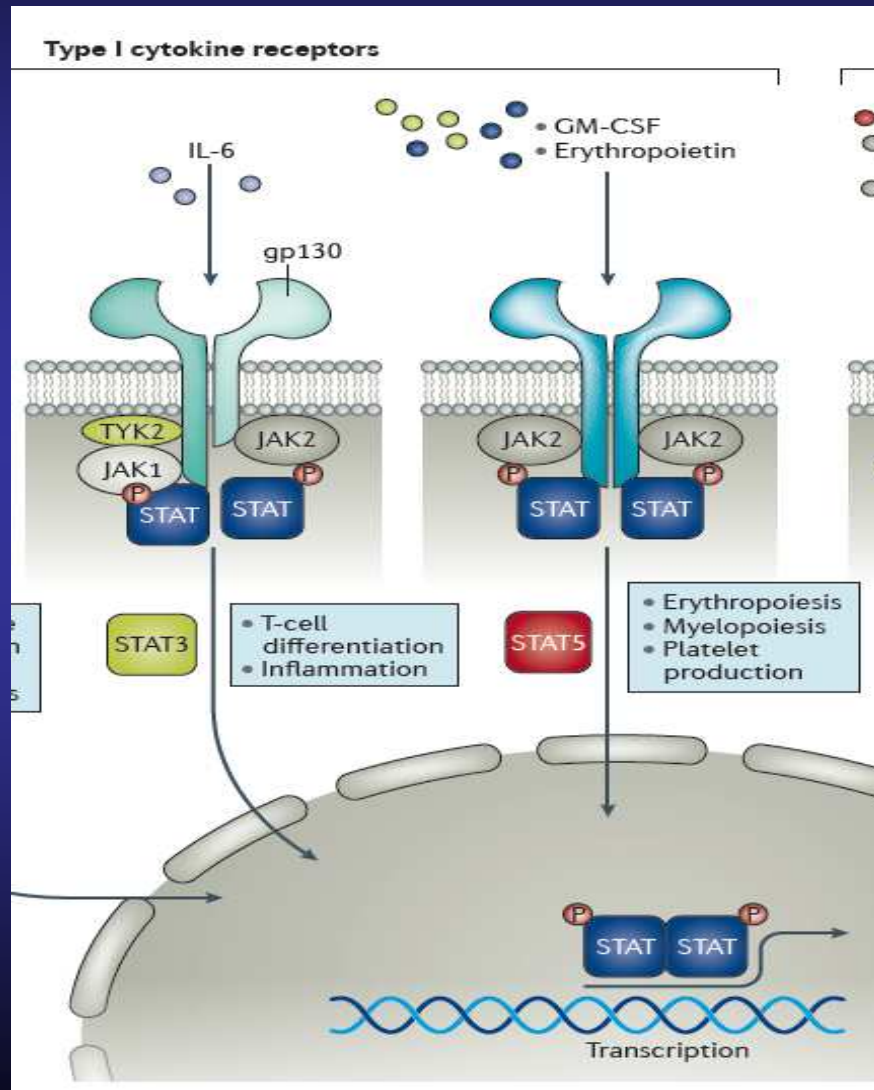
▪ Anti-CD20 : rituximab (RTX) dans certaines circonstances

▪ 2 Jak inhibiteurs (thérapies synthétiques ciblées) :

tofacitinib (TOFA)

baricitinib (BARI)

La voie JAK-STAT (1)



bDMARDs: quelques critères de choix

Comparaisons face/face ou comparaisons indirectes

Recommandations des sociétés savantes

Tolérance

Comorbidités

CCP & FR

Antécédents néoplasies

Profil du patient/médecin

Niveau d'inflammation

Risques CV

Préférence patient

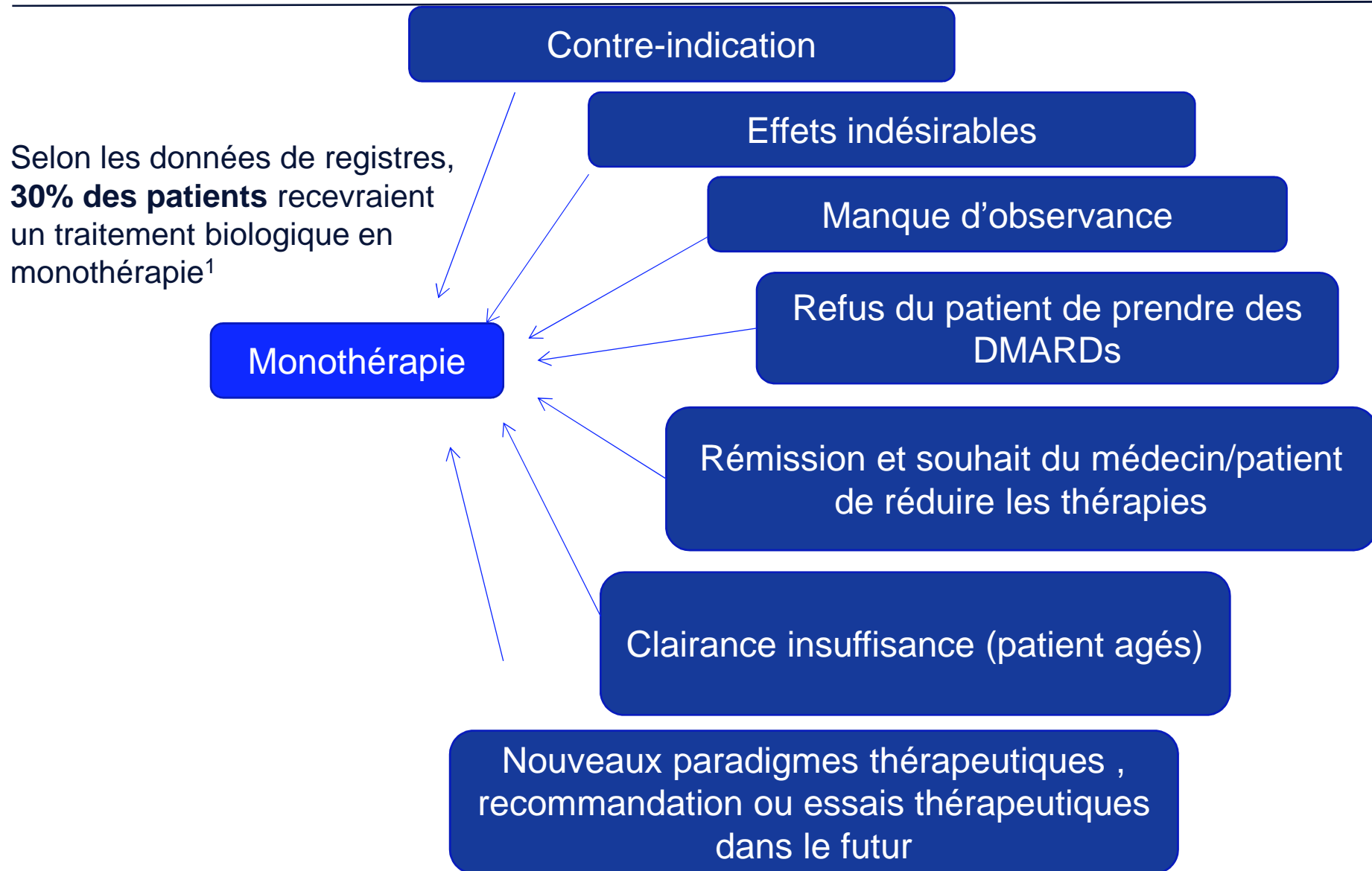
Adhésion

Coût

Grossesse

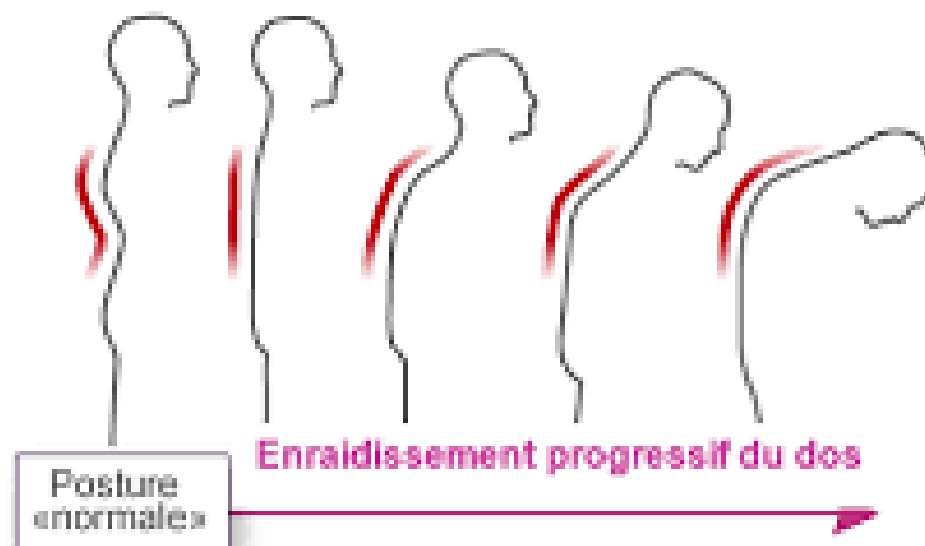
...

La monothérapie : quelques raisons de choix¹



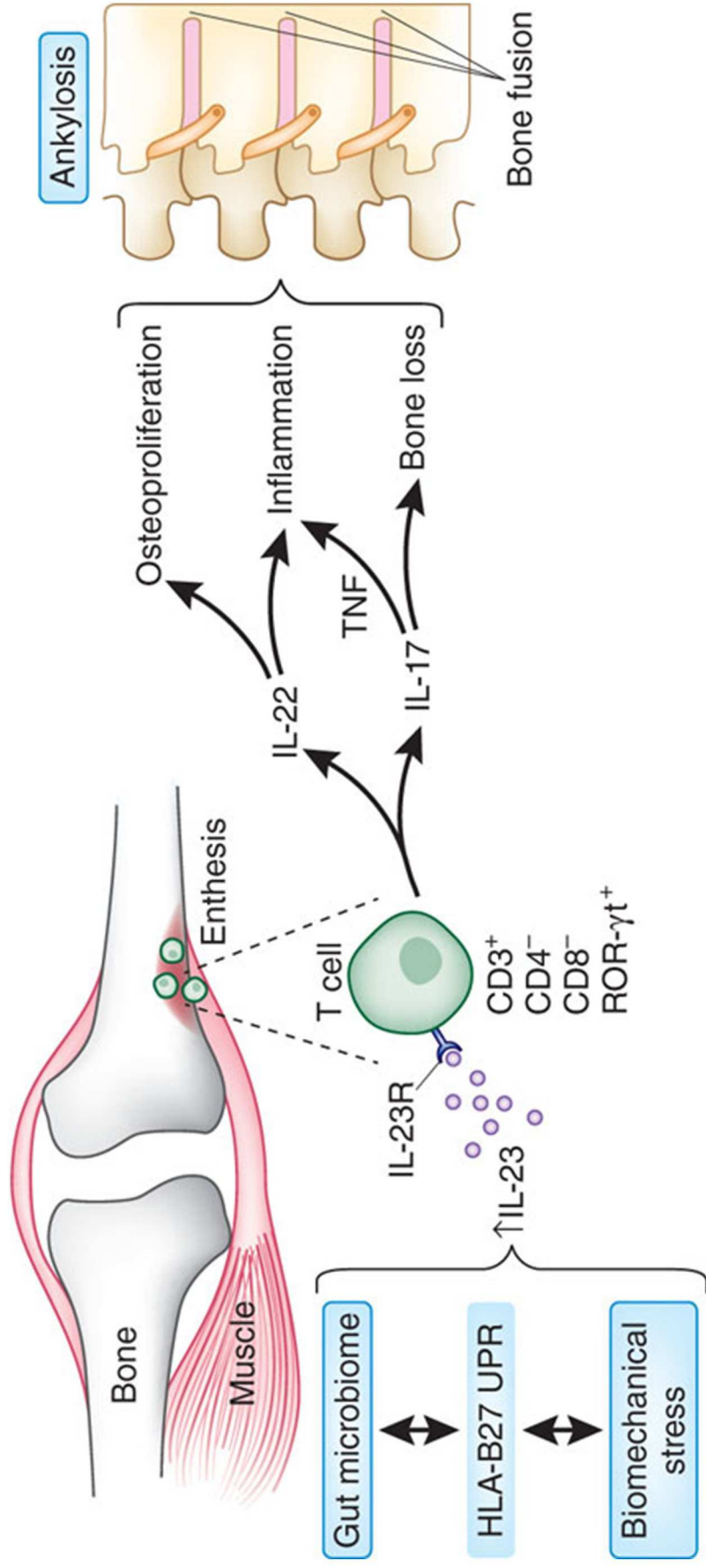
Stratégies thérapeutiques dans les spondyloarthrites

Posture « normale » : bas du dos et cou creusés vers l'avant, milieu du dos bombé vers l'arrière, tête droite.



Avec l'apparition de l'ankylose, le dos devient plat (avec une perte de la courbure naturelle du dos) et la tête est penchée en avant.

L'IL-23 et les cellules T résidentes de l'enthèse favorisent l'enthésite et l'ostéoprolifération dans la spondylarthrite



Spondyloarthrite ankylosante

AINS

Anti-TNF α :

**infliximab
etanercept
adalimumab
golimumab
certolizumab**

Anti-IL-17 :

**secukinumab
ixekizumab**

Rhumatisme psoriasique

AINS

Traitements conventionnels :

**méthotrexate
léflunomide
sulfasalazine
apremilast**

Anti-TNF α :

**infliximab
etanercept
adalimumab
golimumab
certolizumab**

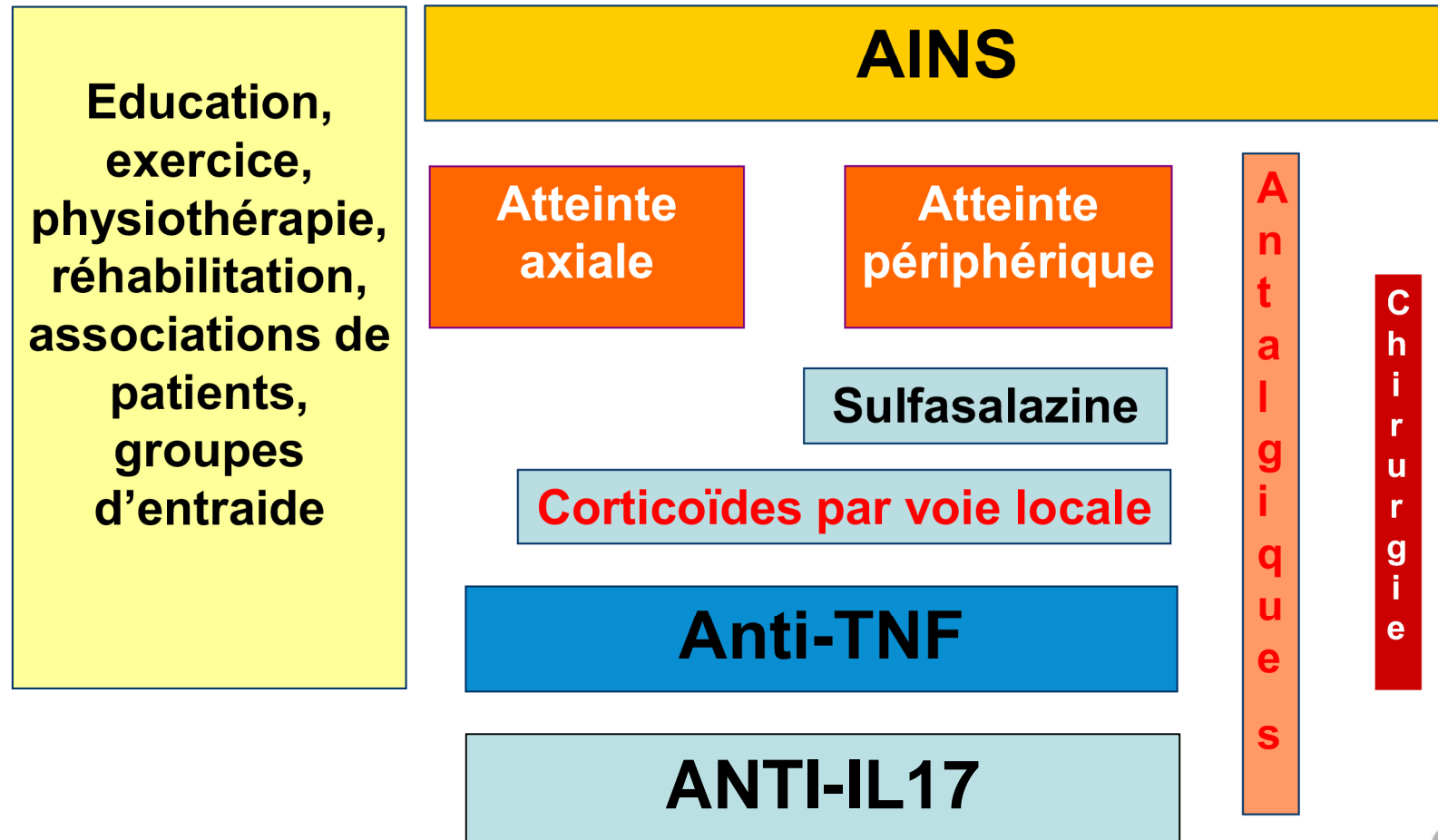
Anti-IL-17 :

**secukinumab
ixekizumab**

Anti-IL12/IL-23 :

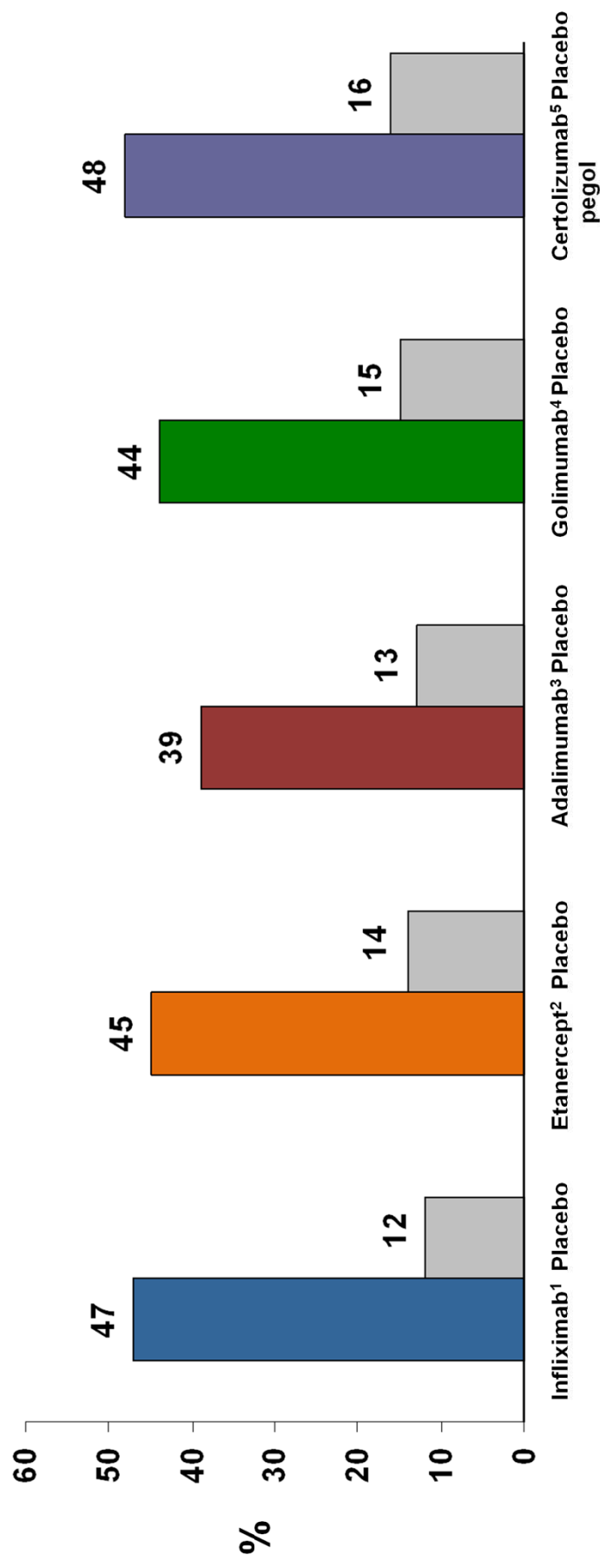
**ustekinumab
guselkumab**

Recommandations ASAS/EULAR pour la Prise en Charge de la Spondylarthrite Ankylosante



Réponse ASAS 40 après 24 Semaines de Traitement Anti-TNF α chez des Patients SA*

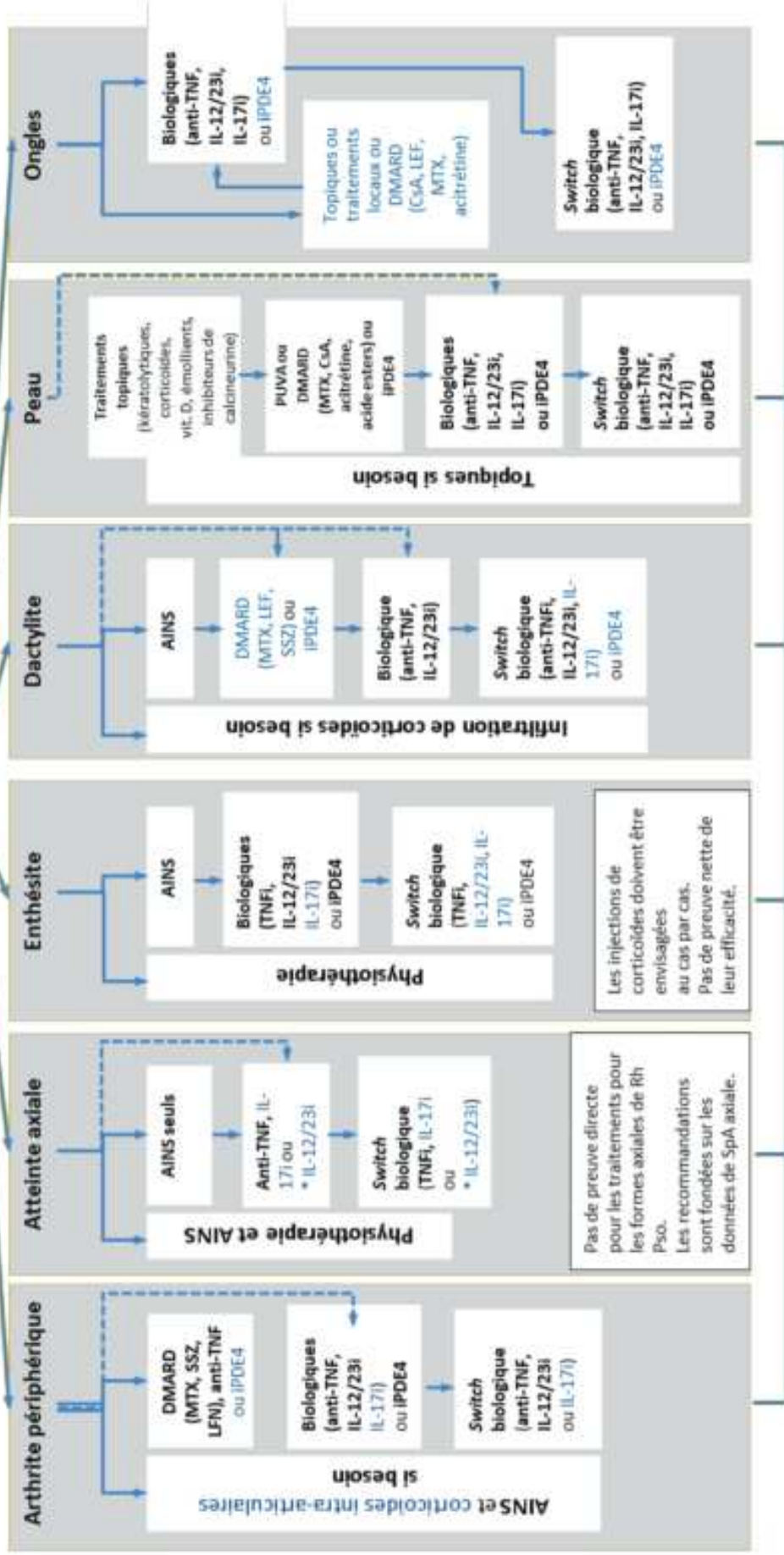
*Etudes différentes ; pas de comparaison face à face



1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582-91
2. Davis JC et al Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62
3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46
4. Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12
5. Landewé et al. Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.



Quel domaine est concerné ?



Prise en charge globale des patients

- ✓ Prévention du risque infectieux
- ✓ Mise à jour des vaccinations
- ✓ Prévention du risque cardio-vasculaire
- ✓ Prévention de l'ostéoporose
- ✓ Education des malades