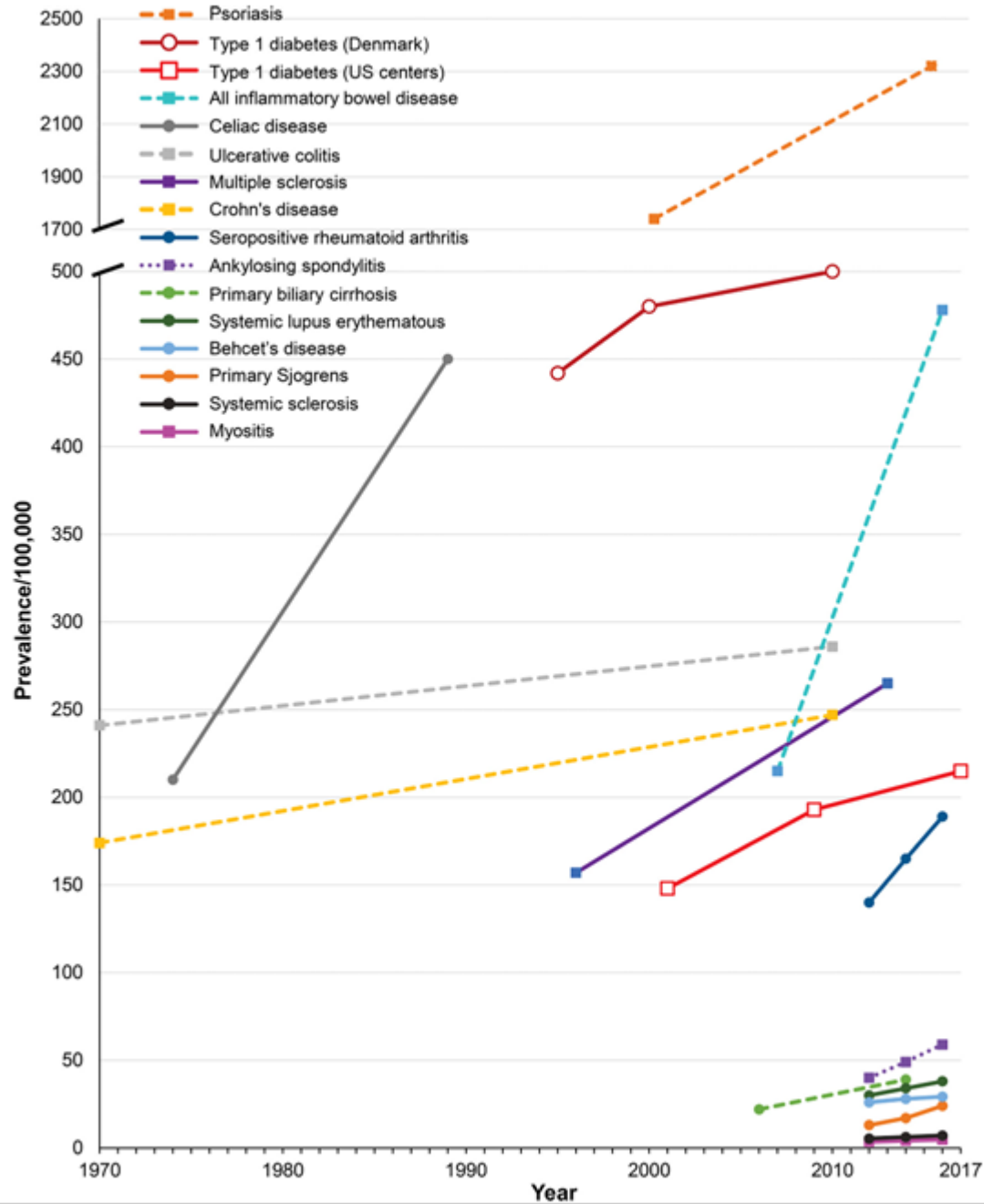


MÉDICAMENTS DES MALADIES AUTO-IMMUNES : DES IMMUNOSUPPRESSEURS AUX BIOTHÉRAPIES ET ANTI-JAK

**SOPHIE HECQUET
RHUMATOLOGUE
PHC NECKER - COCHIN**





Edward Calvin
Kendall

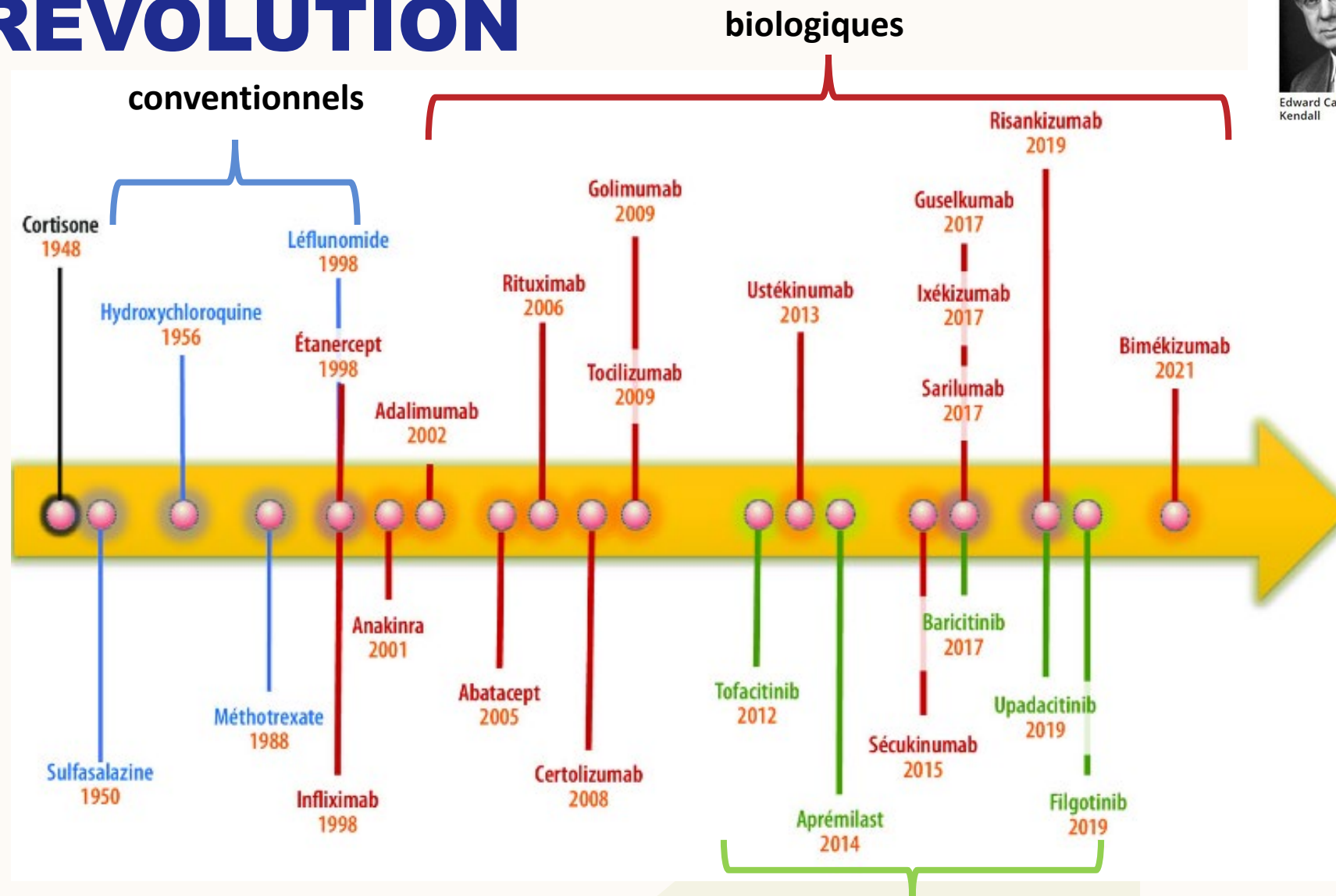


Tadeus Reichstein



Philip Showalter
Hench

LA REVOLUTION



Synthétiques ciblés

Felten, La lettre du Rhumatologue, 2024

LES DMARD CONVENTIONNELS

DEFINITIONS

- Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
- = traitements de fond
- Objectif = rémission de la maladie

METHOTREXATE

- Inhibition de la dihydrofolate réductase
- Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, rhumatisme psoriasique, maladie de crohn, arthrite juvénile idiopathique
- Foie

LEFLUNOMIDE

- Inhibition de la dihydrofolate déshydrogénase
- Action anti lymphoproliférative
- Polyarthrite rhumatoïde
- HTA

SULFASALAZINE

- Action anti lymphoproliférative
- Polyarthrite rhumatoïde
- DRESS

MYCOPHENOLATE MOFETIL

- famille des antimétabolites
- C'est un ester de l'acide mycophénolique (MPA), inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase
- Inhibition de la synthèse des nucléotides à base de guanine.
- Inhibition de la synthèse des bases puriques

AZATHIOPRINE

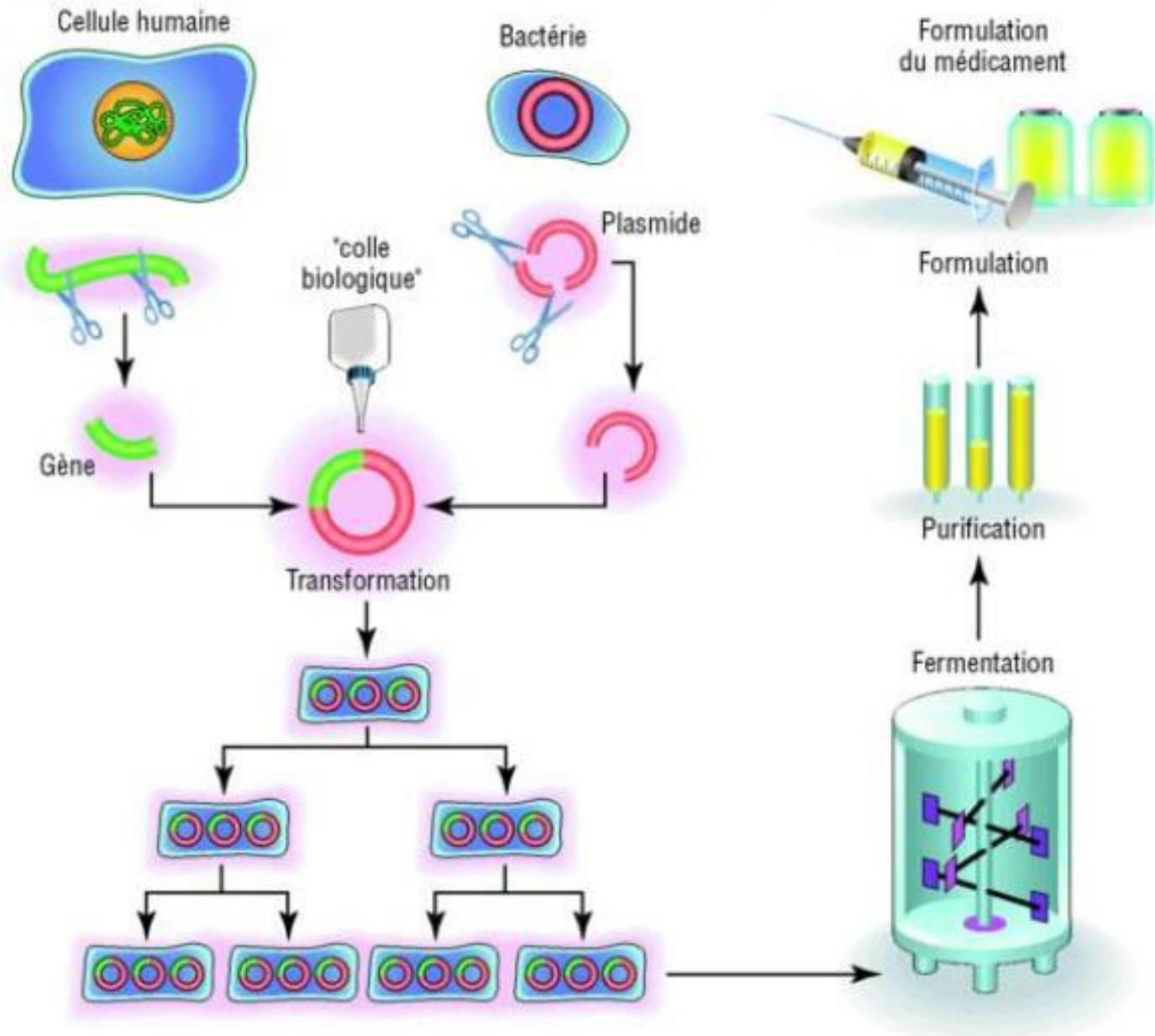
- Inhibition de la synthèse des bases puriques par inhibition de la Phosphoribosyl-pyrophosphate
- insertion de pseudonucléotides
- traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite autoimmune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus, MICI

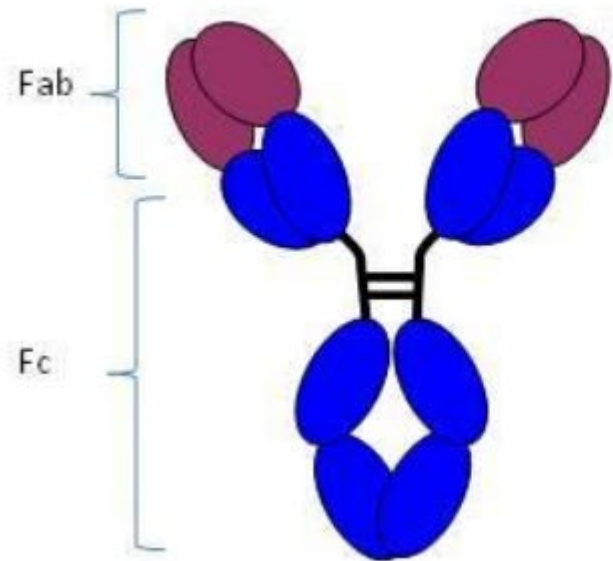
LES DMARD BIOLOGIQUES

DEFINITIONS

- **Un médicament biologique** est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite (une cellule, un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci = procédé biotechnologique) 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. Code de la Santé publique

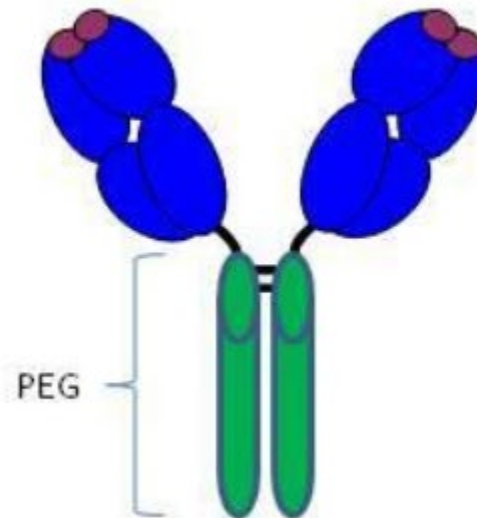
La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant





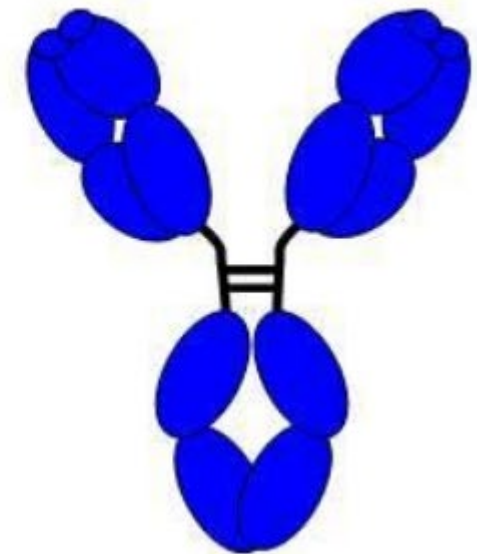
Anticorps chimériques
DCI –ximab
Infliximab

25% murin
75% humain



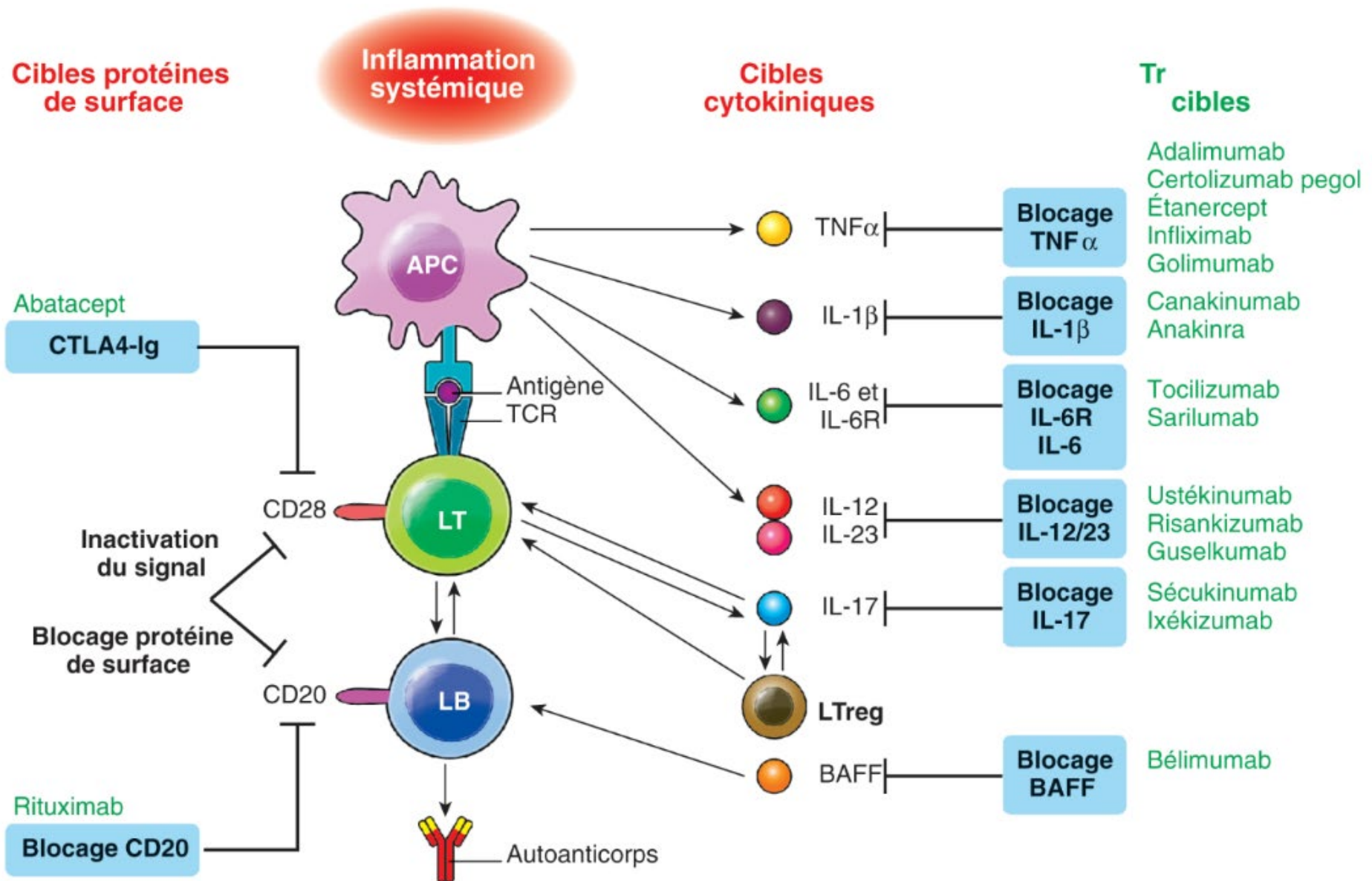
Anticorps humanisés
DCI –zumab
Certolizumab (pégylé)

10% murin
90 % humain



Anticorps humains
DCI –mumab
Adalimumab
Golimumab

100 % humain



> Immunosuppresseurs :

- ✓ Anti-TNFs : adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab (concerné) ;
- ✓ Anti IL-1 : anakinra, canakinumab ;
- ✓ Anti IL-6 : tocilizumab, sarilumab ;
- ✓ Anti IL-17 : bimekizumab, brodalumab, ixékizumab, sécukinumab ;
- ✓ Anti IL-23 : guselkumab, mirikizumab, risankizumab, tildrakizumab ;
- ✓ Anti IL-12 et IL-23 : ustékinumab ;
- ✓ Anti lymphocytes T : abatacept.

**prescription et de
pies utilisées dans le
atoires chroniques**

ement de maladies inflammatoires
chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, pneumologie, allergologie, oto-rhino-laryngologie et
ophtalmologie, peuvent être initiées en ville par les médecins spécialistes concernés.

LES BIOSIMILAIRES

DEFINITIONS

- **Un médicament biosimilaire** est un médicament biologique « de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (article L.5121-1 15° du code de santé publique).

Arrêté du 20 février 2025 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique

NOR : TSSS2505850A
ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2025/2/20/TSSS2505850A/jo/texte>
JORF n°0049 du 27 février 2025
Texte n° 17

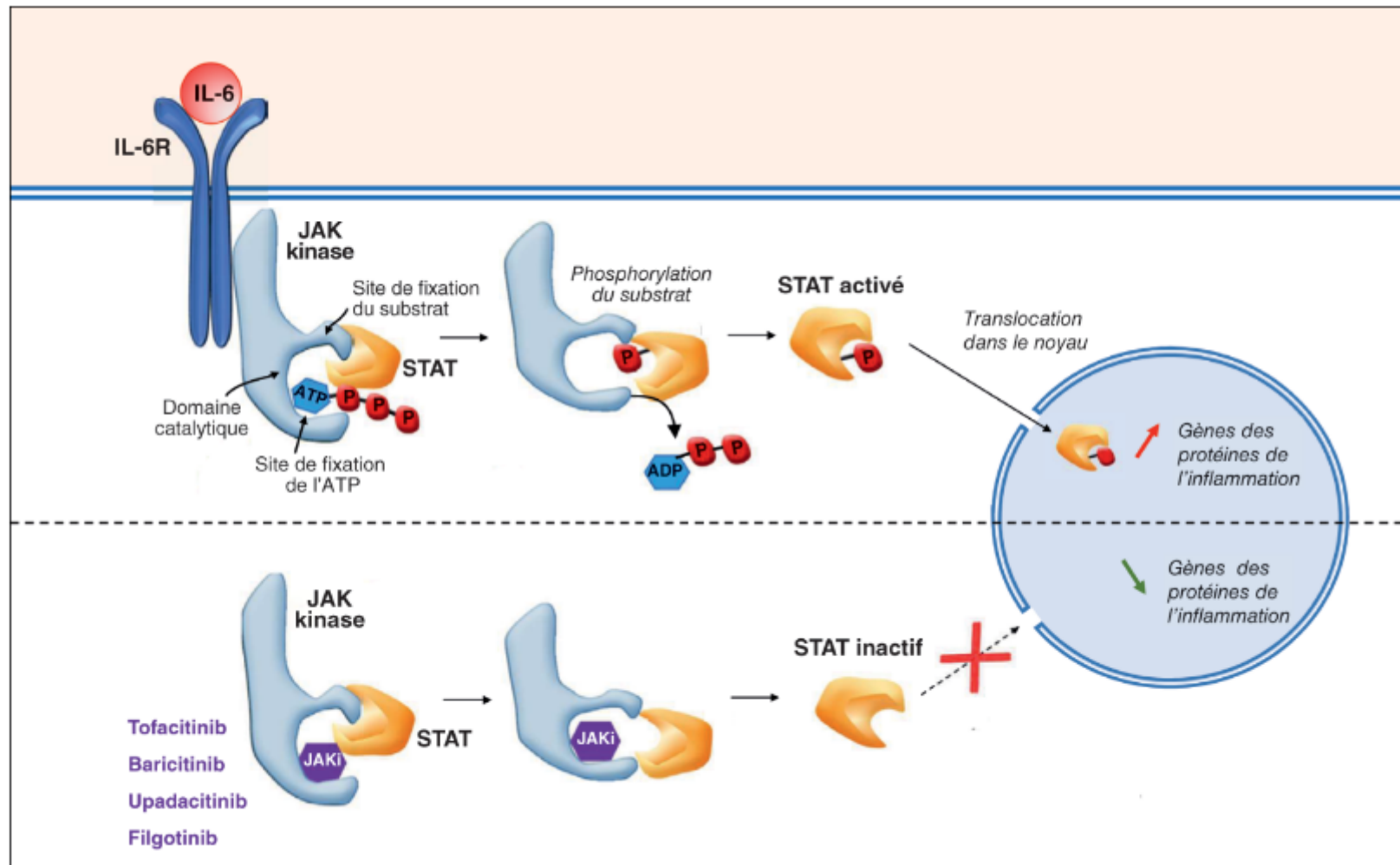


Extrait du Journal officiel
électronique authentifié
PDF - 197,3 Ko

Groupe 5	Etanercept	ENBREL®	BENEPALI® ERELZI® NEPEXTO®	- Le prescripteur peut indiquer sur la prescription le type de dispositif médical d'administration à privilégier pour un patient donné, - Les laboratoires mettent à disposition des dispositifs d'administration factices auprès des professionnels de santé et des patients, - A l'officine, le pharmacien accompagne le patient à l'apprentissage du nouveau dispositif le cas échéant, - Le patient peut revenir à la spécialité initialement délivrée si nécessaire, en fonction de ses retours, - Le pharmacien substitue des spécialités de même dosage en substance active.	gles de conservation de n de mettre en œuvre la
Groupe 6	Adalimumab	HUMIRA®	AMGEVITA® AMSPARITY® HUKYNDRA® HULIO® HYRIMOZ® IDACIO® IMRALDI® LIBMYRIS® YUFLYMA®	- Le prescripteur peut indiquer sur la prescription le type de dispositif médical d'administration à privilégier pour un patient donné, - Les laboratoires mettent à disposition des dispositifs d'administration factices auprès des professionnels de santé et des patients, - A l'officine, le pharmacien accompagne le patient à l'apprentissage du nouveau dispositif le cas échéant, - Le patient peut revenir à la spécialité initialement délivrée si nécessaire, en fonction de ses retours, - Le pharmacien substitue des spécialités de même dosage en substance active,	

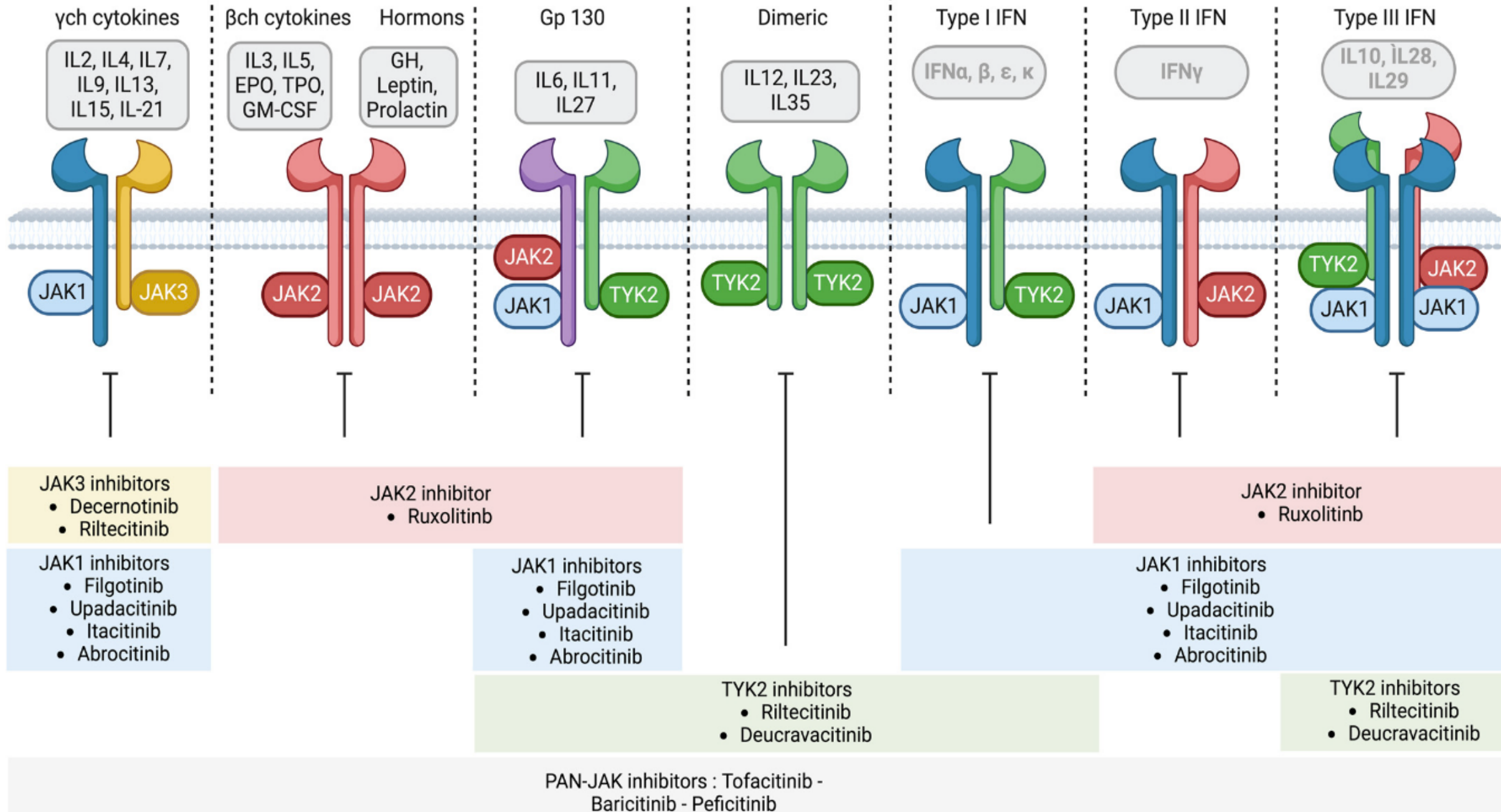
LES DMARD SYNTHETIQUES CIBLÉS

LA R



Type I Receptors

Type II Receptors



BILANS ET SURVEILLANCE

- **Que faire avant d'initier un anti-TNF ?**
- **Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-TNF ?**
- **Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition :**
 - d'affections cardiovasculaires ?
 - de néoplasies solides ?
 - d'affections hématologiques et lymphomes ?
 - de réactions cutanées ou d'intolérance systémique ?
 - d'anomalies hépatiques ?
 - d'affections auto-immunes ?
- **Conduite à tenir en cas :**
 - de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique
 - d'infection virale ou bactérienne
 - de chirurgie, de soins dentaires ou de brûlure
 - de vaccination
 - de voyage
 - de grossesse
 - d'associations médicamenteuses
 - de situations particulières (dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie)
 - de pathologie pulmonaire de type broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dilatation des bronches (DDB) ou pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
 - de tatouage ou de piercing
- **Comment utiliser les anti-TNF dans l'arthrite juvénile idiopathique ?**
- **Les anti-TNF biosimilaires dans les rhumatismes inflammatoires**

À l'interrogatoire, rechercher :	- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) - Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose - Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome - Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), œsophagite, dysplasie du col) - Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante - Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite) - Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère - Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque - Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG) - Grossesse, désir de grossesse.
Les vaccinations :	- On proposera une mise à jour des vaccinations avec vaccin inactivé sans retarder l'initiation du traitement - Grippe annuelle - DTPolio tous les 10 ans - Vaccination contre le pneumocoque • Non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (PPV23 ou Pneumovax®) : une dose de vaccin conjugué 13-valent (PCV13 ou Prevenar13®) puis une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après • Vaccinés par Pneumovax® : attendre un délai d'au moins 1 an après la vaccination par Pneumovax® pour vacciner avec une dose de Prevenar13®. L'injection ultérieure du Pneumovax® sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de la dernière injection du Pneumovax®.
À l'examen clinique, rechercher :	- Fièvre - Infection évolutive - Adénopathies - Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie - Signes d'insuffisance cardiaque décompensée - Signes broncho-pulmonaires - Signes d'auto-immunité - Signes d'affection démyélinisante.

Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :	- Hémogramme - Electrophorèse des protéines sériques - ASAT/ALAT - Radiographie du thorax - Test <i>in vitro</i> Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) • Si lors d'un précédent dépistage un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé • Si un précédent dépistage >2 ans était négatif, il est conseillé de le refaire • Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM pour le dépistage des tuberculoses latentes. - Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH - Anticorps anti-noyaux - Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie.
Contre-indications :	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes - Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).
Précautions d'emploi :	- Pathologies neurologiques démyélinisantes - Pneumopathie interstitielle - Affection auto-immune systémique - Affections malignes - Vaccination récente avec vaccin vivant.

RISQUES

Vaccinations

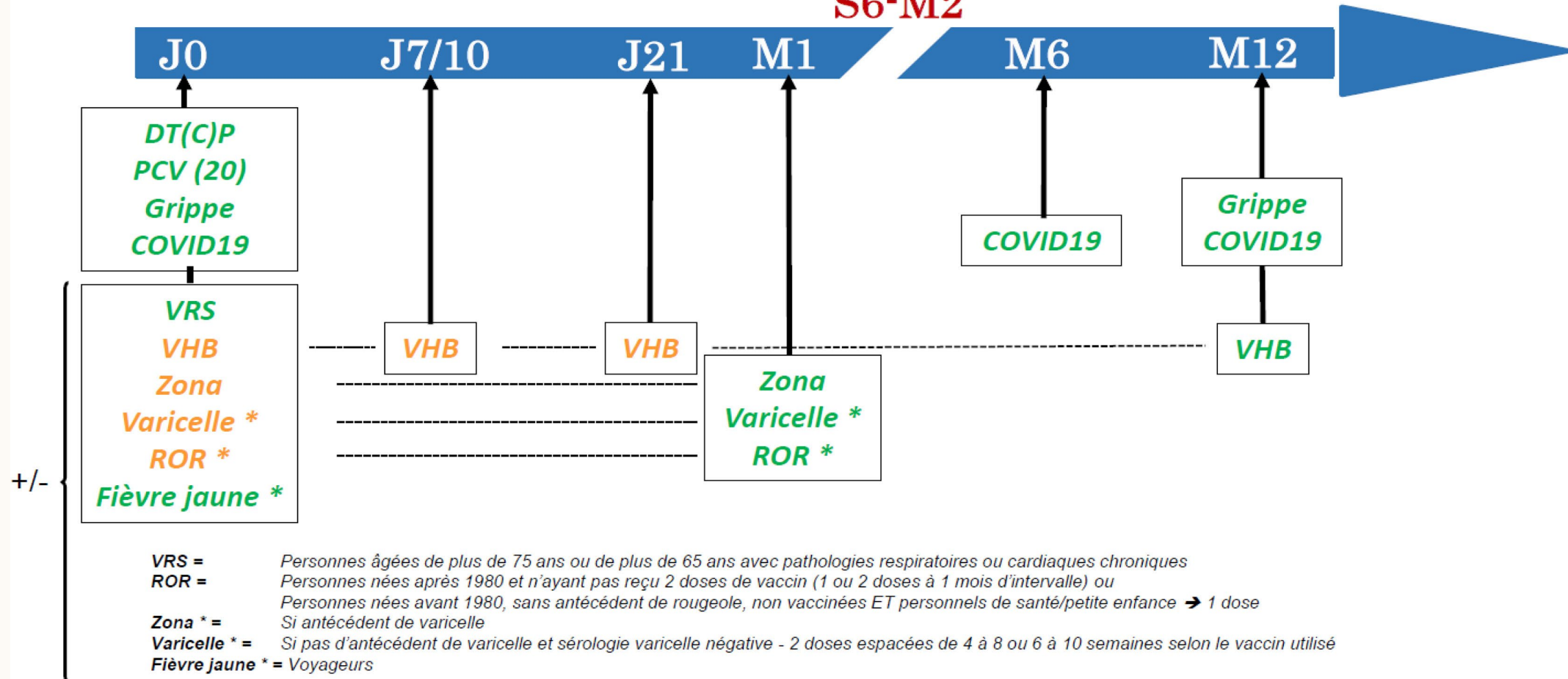
à compléter
complétée

* vaccin vivant

Biothérapie

Début après dernier vaccin
(2 semaines si inactivé, 4 si vivant)

■ ■ ■ ■ ■
S6-M2



Les vaccins réalisables

Déjà autorisés à vacciner contre la grippe et le Covid-19, les **pharmaciens** formés et déclarés à l'ARS (agence régionale de santé) peuvent injecter **les vaccins contre :**

- la diphtérie
- le tétanos
- la poliomyélite
- la coqueluche
- les papillomavirus humains
- les infections invasives à pneumocoque
- les virus de l'hépatite A et B
- les méningocoques de sérogroupes A, B, C, Y et W et contre la rage.

			n/N (%)	HR vs TNFi (95% CI)	IR (95% CI) [PY]
MACE Co-primary endpoint[†]	Tofacitinib 5 mg BID		47/1455 (3.2%)	1.24 (0.81, 1.91)	0.91 (0.67, 1.21) [5166.3]
	Tofacitinib 10 mg BID		51/1456 (3.5%)	1.43 (0.94, 2.18)	1.05 (0.78, 1.38) [4872.0]
	Combined tofacitinib doses		98/2911 (3.4%)	1.33 (0.91, 1.94)	0.98 (0.79, 1.19) [10038.3]
	TNFi		37/1451 (2.5%)		0.73 (0.52, 1.01) [5045.3]
CV death	Tofacitinib 5 mg BID		14/1455 (1.0%)	1.14 (0.53, 2.47)	0.27 (0.15, 0.45) [5218.4]
	Tofacitinib 10 mg BID		19/1456 (1.3%)	1.63 (0.79, 3.36)	0.39 (0.23, 0.60) [4923.0]
	Combined tofacitinib doses		33/2911 (1.1%)	1.38 (0.71, 2.67)	0.33 (0.22, 0.46) [10141.4]
	TNFi		12/1451 (0.8%)		0.24 (0.12, 0.41) [5096.5]
Sudden cardiac death	Tofacitinib 5 mg BID		10/1455 (0.7%)	1.22 (0.48, 3.10)	0.19 (0.09, 0.35) [5218.4]
	Tofacitinib 10 mg BID		13/1456 (0.9%)	1.67 (0.69, 4.04)	0.26 (0.14, 0.45) [4923.0]
	Combined tofacitinib doses		23/2911 (0.8%)	1.44 (0.64, 3.22)	0.23 (0.14, 0.34) [10141.4]
	TNFi		8/1451 (0.6%)		0.16 (0.07, 0.31) [5096.5]
Non-fatal MACE	Tofacitinib 5 mg BID		33/1455 (2.3%)	1.29 (0.77, 2.17)	0.64 (0.44, 0.90) [5166.3]
	Tofacitinib 10 mg BID		32/1456 (2.2%)	1.33 (0.79, 2.24)	0.66 (0.45, 0.93) [4872.0]
	Combined tofacitinib doses		65/2911 (2.2%)	1.31 (0.82, 2.08)	0.65 (0.50, 0.83) [10038.3]
	TNFi		25/1451 (1.7%)		0.50 (0.32, 0.73) [5045.3]

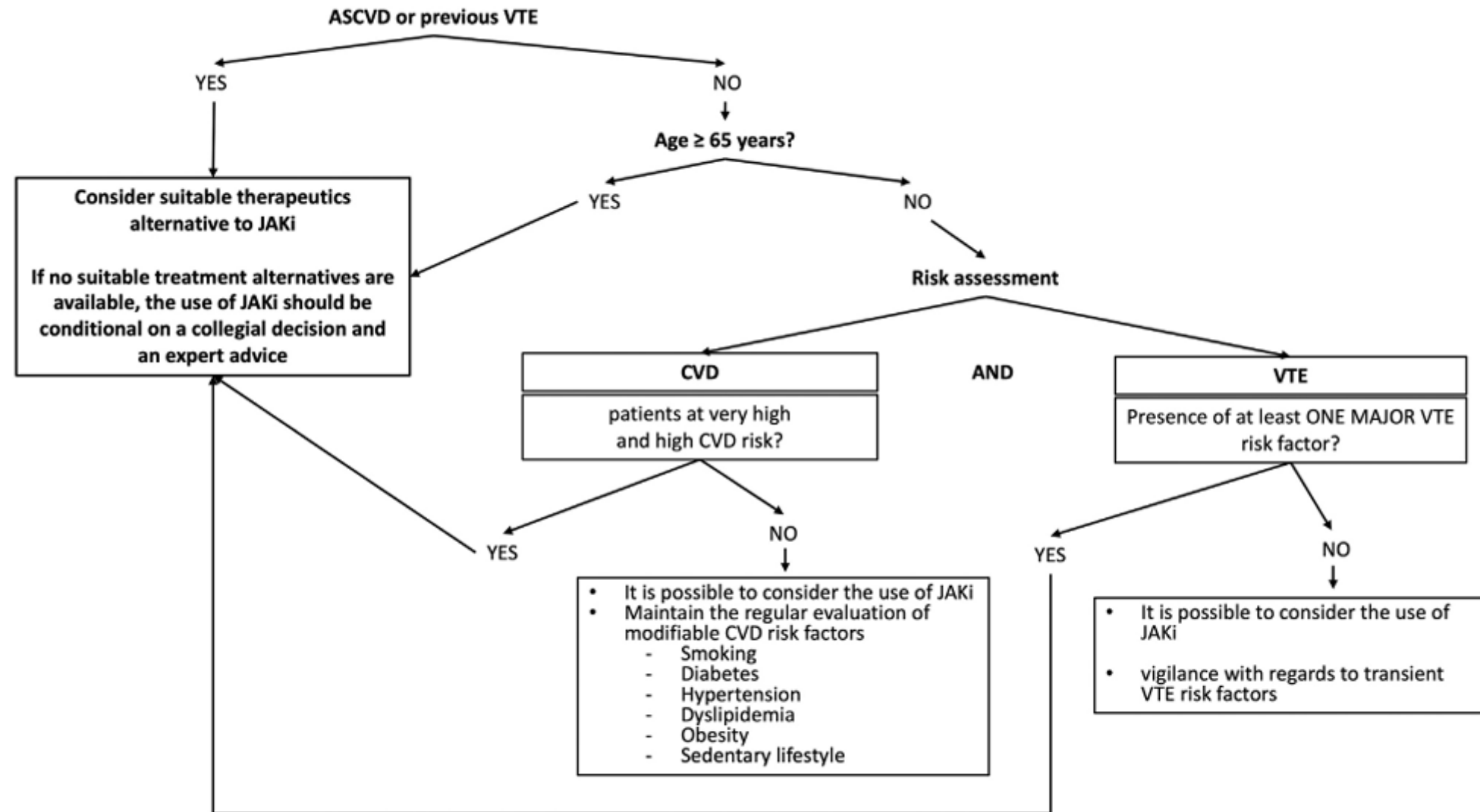


Fig. 1. Algorithm for assessing CVD and VTE risk before considering the prescription of a JAKi. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CVD: cardiovascular disease; VTE: venous thromboembolism; JAKi: JAK inhibitors.

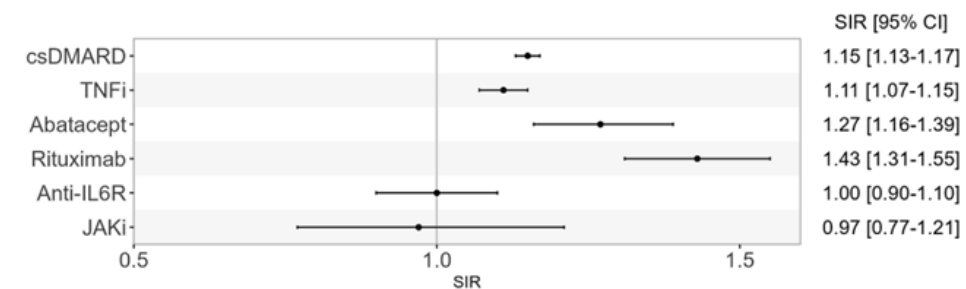
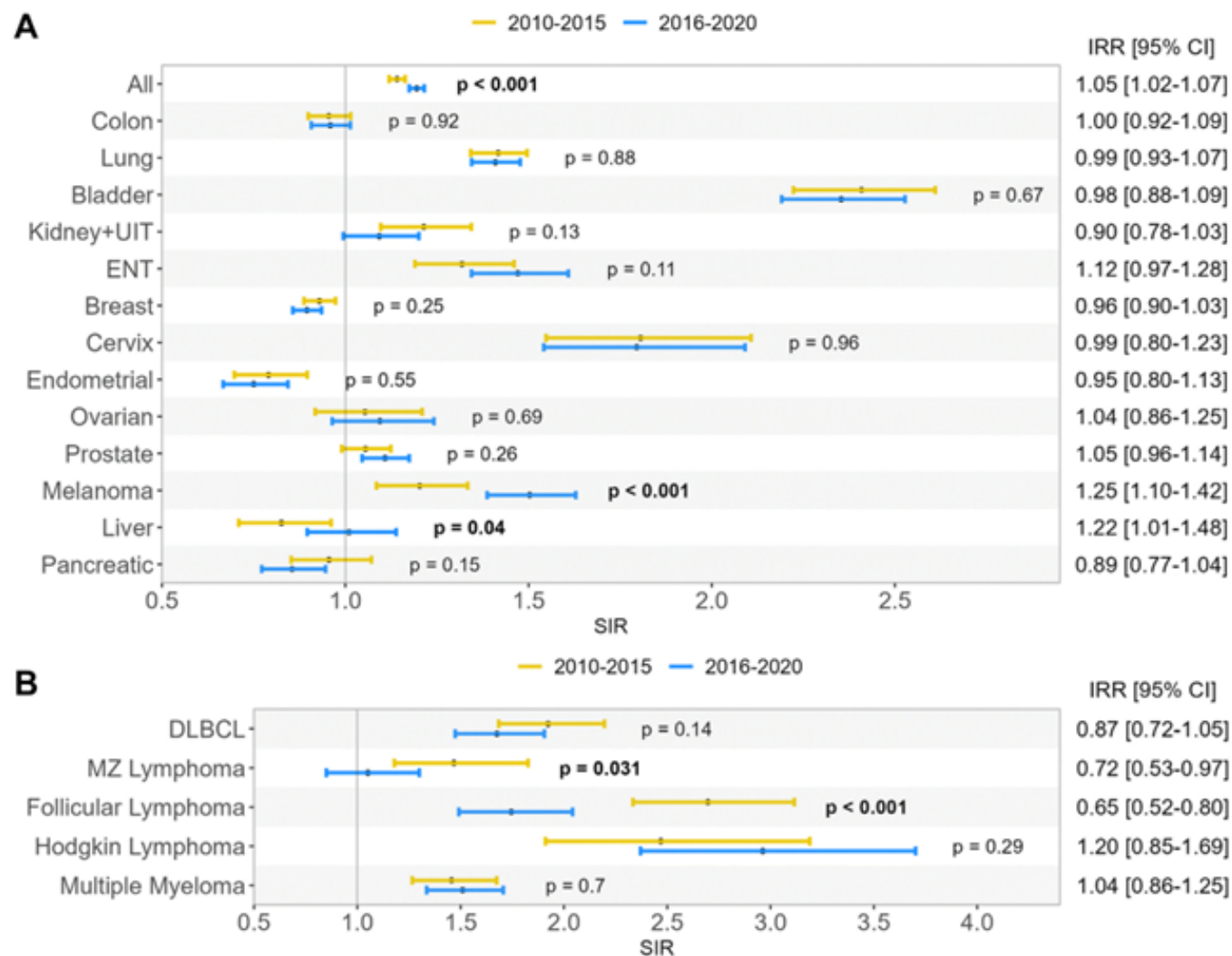


Fig. 3: Standardized incidence ratios (SIR) of cancers in rheumatoid arthritis patients compared to general population according to calendar period. Panel A: solid cancers, panel B: hematological cancers, All: all cancers excluding non-melanoma skin cancer, ENT: ears, nose, throat, DLBCL: diffuse large B cell lymphoma, MZ: marginal zone, IRR: incidence rate ratio (male versus female), CI: confidence interval, SIR:

CLINICAL SCIENCE

Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial

Jeffrey R Curtis,¹ Kunihiro Yamaoka,² Yi-Hsing Chen,³ Deepak L Bhatt,⁴ Levent M Gunay,⁵ Naonobu Sugiyama,⁶ Carol A Connell,⁷ Cunshan Wang,⁷ Joseph Wu,⁷ Sujatha Menon,⁷ Ivana Vranic,⁸ Juan J Gómez-Reino⁹

Table 2 IRs (patients with first events/100 PY; 95% CI) and HRs (95% CIs) for malignancies excluding NMSC and subtypes of interest (total time), and NMSC and subtypes of interest (28-day on-treatment time) in ORAL Surveillance

	Combined tofacitinib doses* (N=2911)	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=1455)	Tofacitinib 10 mg two times per day (N=1456)	TNFi (N=1451)
Malignancies excluding NMSC, n (%)	122 (4.19)	62 (4.26)	60 (4.12)	42 (2.89)
IR (95% CI) (PY)	1.13 (0.94 to 1.35) (10 803)	1.13 (0.87 to 1.45) (5491)	1.13 (0.86 to 1.45) (5312)	0.77 (0.55 to 1.04) (5482)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	1.48 (1.04 to 2.09)	1.47 (1.00 to 2.18)	1.48 (1.00 to 2.19)	Referent
HR (95% CI) for tofacitinib 10 vs 5 mg two times per day	—	Referent	1.00 (0.70 to 1.43)	—
NNH vs TNFi, PY (95% CI)†	275 (149 to 1759)	276 (−∞ to −76 653 and 138 to ∞)	275 (−∞ to −22 457 and 137 to ∞)	Referent
NNH vs TNFi, patients exposed for 5 years‡	55	55	55	Referent

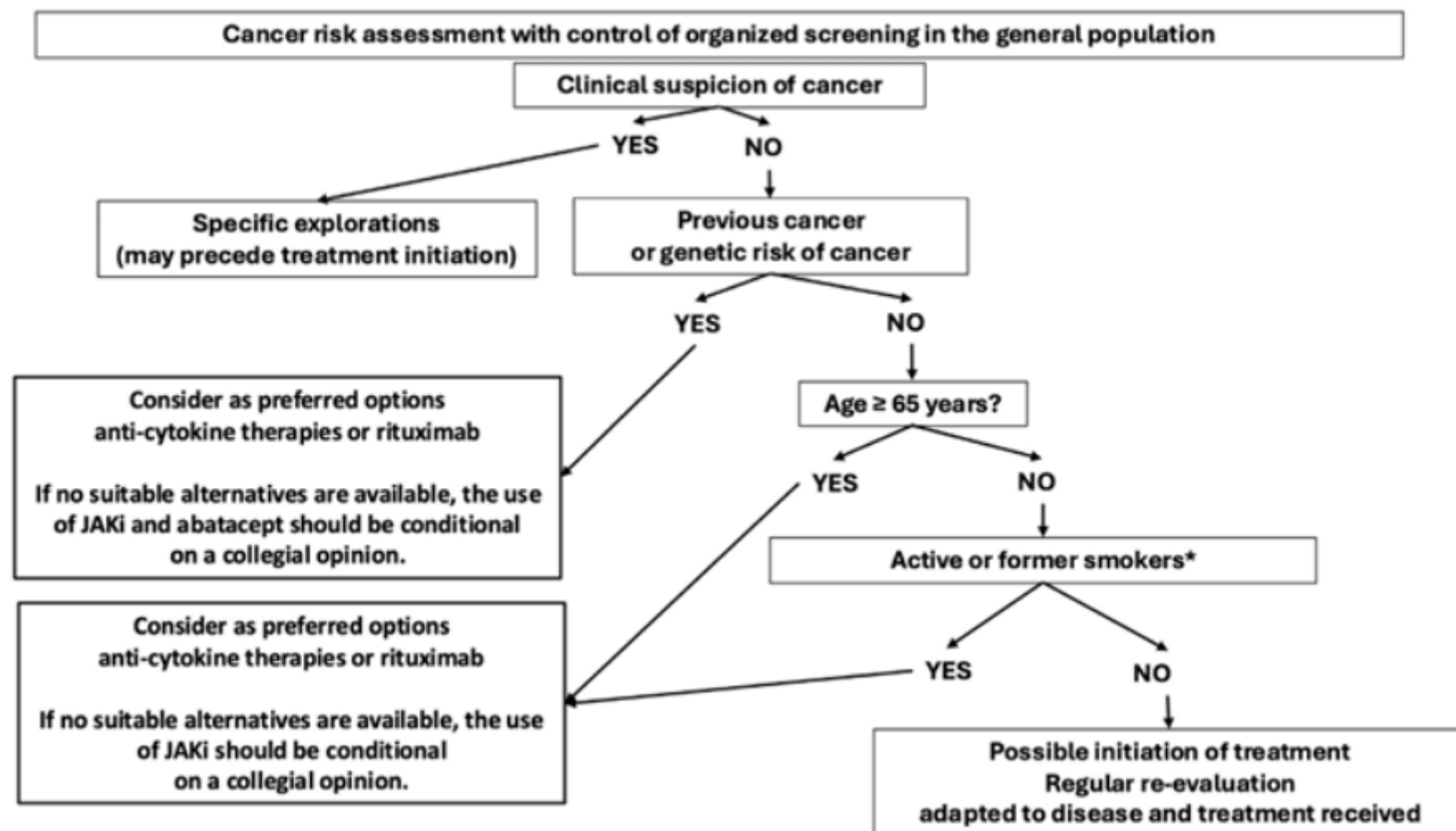


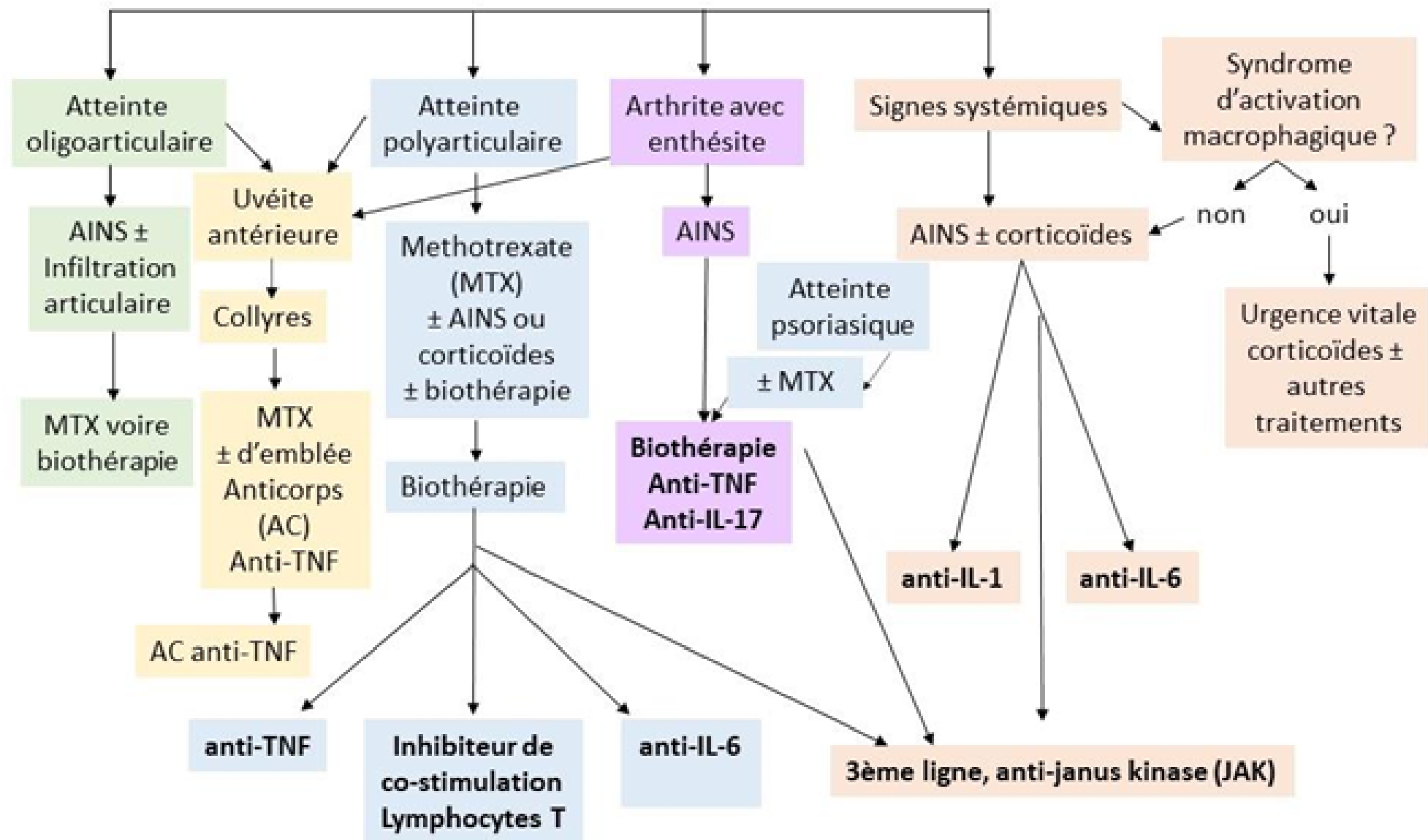
Fig. 1. Algorithm for assessing cancer risk before considering the prescription of a targeted therapy. JAKi: JAK inhibitor; PY: patient-year; TNFi: Tumor Necrosis Factor inhibitors; IL6Ri: IL6 receptor inhibitors. * Former smokers having quit within the past 10 years, with a smoking history of at least 15 cigarettes per day for 25 years, or at least 10 cigarettes per day for 30 years.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Points to consider 1	Traiter un rhumatisme inflammatoire efficacement chez les patients avec un antécédent de cancer est important pour réduire le risque potentiel de cancer associé
Points to consider 2	Le risque de complications associées à un rhumatisme inflammatoire sous traité doit être balancé avec le potentiel risque de récurrence de cancer liée à la thérapie ciblée
Points to consider 3	Le rhumatologue doit s'engager avec les autres spécialistes pour prendre en charge conjointement les patients avec un rhumatisme inflammatoire et un antécédent de cancer
Points to consider 4	Une thérapie ciblée appropriée peut être initiée sans délai chez les patients avec un cancer en rémission
Points to consider 5	Chez les patients aux antécédents de cancer, les JAKi et l'abatacept doivent être utilisés avec prudence, et seulement en l'absence d'autre alternative
Points to consider 6	Quand une thérapie ciblée est indiquée chez un patient aux antécédents de cancer solide, un anti cytokinique doit être privilégié aux autres thérapies ciblées * Ne concerne pas les mélanomes ** anti-cytokinique fait référence aux anti-TNF(6 études) et anti IL-6 (seulement 1 recherche translationnelle)
Points to consider 7	Quand une thérapie ciblée est indiquée chez un patient aux antécédents de lymphome, un traitement anti B doit être privilégié aux autres thérapies ciblées
Points to consider 8	Chez les patients avec un cancer non en rémission et un RIC actif, la décision de débiter une thérapie ciblée doit être basé sur une décision partagée entre l'oncologue et le rhumatologue

Drugs compatible with pregnancy		Drugs may be used if needed to effectively control maternal disease		Drugs to treat severe, refractory maternal disease, or if no alternative medication can be used		Drug to be discontinued prior to conception due to teratogenicity		Drugs that should be avoided due to insufficient data	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2a/B HCQ 2c/B CQ	IL12/23i: ustekinumab	2b/B	IV methylprednisolone	4/C	cyclophosphamide ⁺⁺	2a/B	apremilast	5/D
sulfasalazine	2a/B	IL-6i: tocilizumab sarilumab	4/C	IVIG	3b/C	mycophenolate ⁺⁺	2a/B	avacopan	5/D
azathioprine 6-mercaptopurine	2a/B	IL-1i: anakinra canakinumab	4/C	sildenafil	4/C	methotrexate	2a/B	JAKi: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib	4/C-5/D
cyclosporine tacrolimus	2a/B CyC 2b/B TAC	IL17i: secukinumab, ixekizumab	4/C	CSi: eculizumab	4/C			bosentan	5/D
colchicine	2b/B	anti-T cell: abatacept	4/C	IL-5i: mepolizumab	4/C			leflunomide (stop 5 half-lives prior to conception or washout)	2b/B
TNFi: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	2a/B	anti-B cell: rituximab belimumab	4/C	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D			voclosporin	5/D
NSAIDs ⁺ prefer ibuprofen (IBU), diclofenac (DIC); (only intermittent use, stop after 28 GW)	2a/B Ibu, Dic 2b/C COX2i			IFNAR1i: anifrolumab	5/D				
prednisone, prednisolone ⁺ (aiming at ≤ 5 mg/d)	2a/B								

Prise en charge thérapeutique des principales formes d'arthrite Juvénile Idiopathique en 2023*



AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ;
TNF = tumor necrosis factor; IL- = interleukine

*toujours avis d'expert : www.fai2r.org !!

CONCLUSIONS

SYNTHÈSE

- **Médicaments révolutionnaires**
- **Innovation permanente**
- **Rôle du pharmacien – médecin généraliste et autres spécialistes**
- **Échange entre professionnels**
- **Vers une guérison des maladies auto immunes ?**

Classe / Mécanisme	Médicaments principaux	Cible / Mécanisme d'action	Indications principales	Surveillance / Précautions
Immunosuppresseurs conventionnels	Méthotrexate, Azathioprine, Mycophénolate, Cyclophosphamide, Leflunomide	Inhibition prolifération lymphocytaire	PR, LED, Vascularites, Myosites	NFS, ALAT/ASAT,
Anti-TNF	Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab	Blocage TNF α	PR, SpA, PsA, MICI, AJI	Tuberculose, infections
Anti-IL6R	Tocilizumab, Sarilumab	Blocage récepteur IL-6	PR, AJI, AOSD	NFS, lipides, transaminases
Anti-IL1	Anakinra, Canakinumab	Blocage IL-1 β	AOSD, CAPS, AJI systémique	Infections, tolérance locale
Anti-IL17/23/12	Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab	Blocage voies IL-17/23	Psoriasis, PsA, SpA	Infections (candida), MICI
Anti-CD20	Rituximab	Déplétion lymphocytes B CD20+	PR, LED, Vascularites	Hypogammaglobulinémie, HBV
Anti-BAFF / BLyS	Belimumab	Inhibition facteur de survie B	Lupus systémique	Infections, tolérance injection
Inhibiteurs de JAK	Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib	Blocage voie JAK/STAT	PR, SpA, PsA	NFS, lipides, thrombose

Traitement	AJI oligoarticulaire	AJI polyarticulaire	AJI SpA	AJI Rpso	AJI systémique
Méthotrexate			Si arthrite	Si arthrite	
Etanercept		dès 2 ans	Dès 12 ans	Dès 12 ans	
Adalimumab		dès 2 ans	Dès 6 ans		
Golimumab		Si > 40 kg			
Infliximab					
Abatacept		Dès 6 ans IV Dès 2 ans SC Après échec anti TNF			
Tocilizumab		Dès 2 ans après échec 1 anti TNF			Dès 2 ans
Secukinumab			Dès 6 ans	Dès 6 ans	
Bari/Tofa	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 6 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	

Autosisation avec AMM

Hors AMM

Avis d'expert

Traitement	AJI oligo	AJI polyarticulaire	AJI SpA	AJI Rpso	AJI systémique
Méthotrexate			Si arthrite	Si arthrite	
Etanercept		dès 2 ans	Dès 12 ans	Dès 12 ans	
Adalimumab		dès 2 ans	Dès 6 ans		
Golimumab		Si > 40 kg			
Infliximab					
Abatacept		Dès 6 ans IV Dès 2 ans SC Après échec anti TNF			
Tocilizumab		Dès 2 ans après échec 1 anti TNF			Dès 2 ans
Secukinumab			Dès 6 ans	Dès 6 ans	
Bari/Tofa	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 6 ans 3 ^{ème} ligne	Dès 2 ans 3 ^{ème} ligne	

Autosisation avec AMM

Hors AMM

Avis d'expert

CPA

Mécanisme d'action des immunosuppresseurs

