

Anti-TNF dans les maladies systémiques

Xavier Puéchal, MD, PhD

Centre de Référence des
Maladies auto-immunes systémiques rares
d'Ile de France
Hôpital Cochin
Université Paris Descartes
<http://www.vascularites.org>

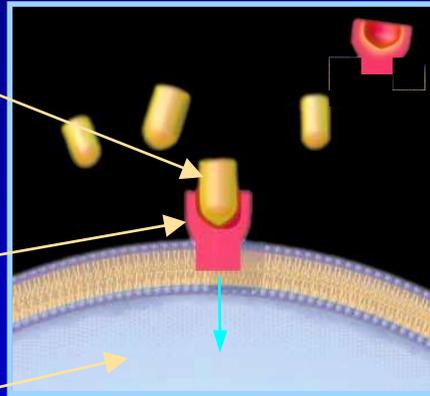
Cytokines – Récepteurs : Interactions

Interaction Normale

Cytokine
Inflammatoire

Récepteur
de la
Cytokine

Signal
Inflammatoire

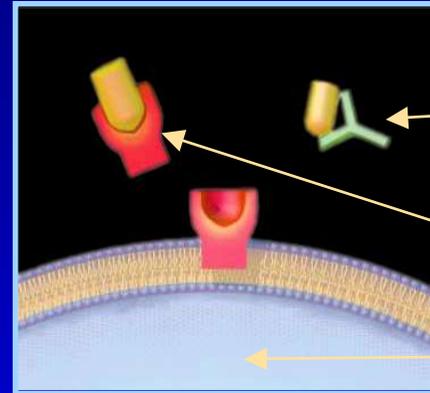


Neutralisation des Cytokines

Anticorps
Monoclonal

Récepteur
Soluble

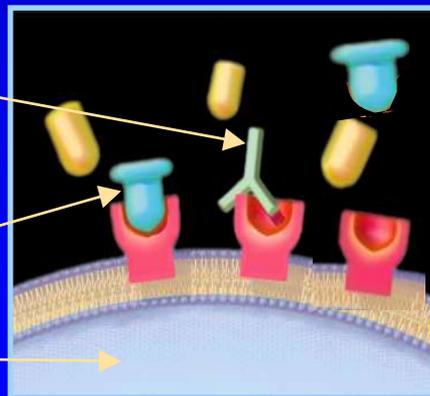
Absence de
Signal



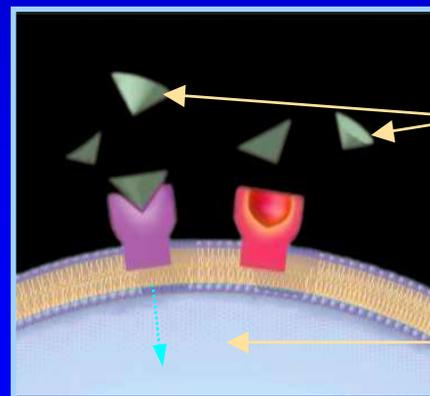
Anticorps
Monoclonal

Antagoniste
du Récepteur

Absence
de Signal



Blocage du Récepteur

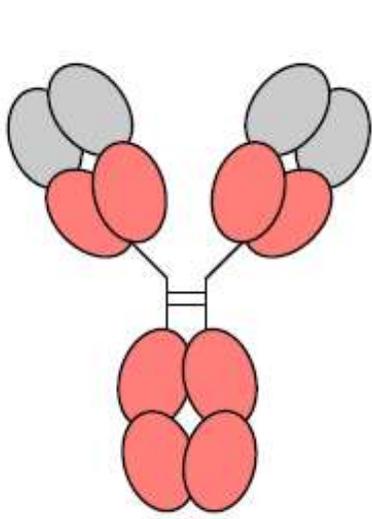


Cytokine
Anti-
inflammatoire

Suppression
de l'effet des
Cytokines
Inflammatoires

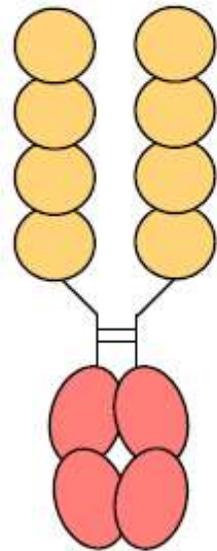
Activation du Réseau Anti-inflammatoire

Les inhibiteurs du TNF- α



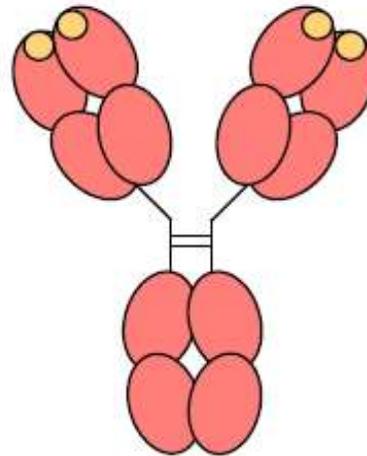
Infliximab
IgG1
75% humain

Remicade©



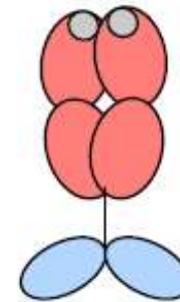
Etanercept
TNFR2-Fc
100 % humain

Enbrel©



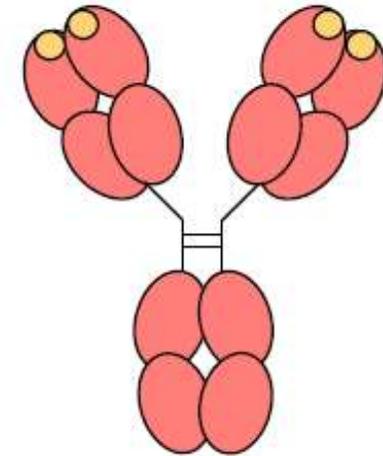
Adalimumab
IgG1
100 % humain

Humira©



Certolizumab
Fab IgG4
95% humain

Cimzia©



Golimumab
IgG1
100 % humain

Simponi©

Ac monoclonal anti-TNF α chimérique (domaine variable murin, constant humain) 3-5 mg/kg IV : J0, J14, J45 puis /6 à 8 semaines

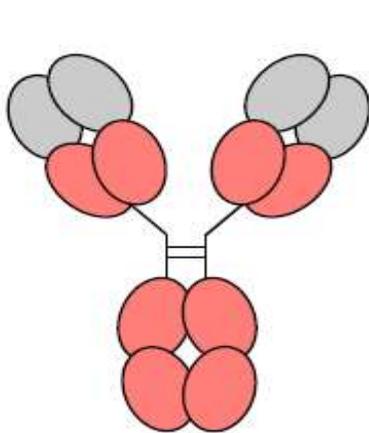
Récepteur soluble, protéine de fusion associant 2 récepteurs RII du TNF à un récepteur Fc humain IgG1. SC : 50 mg/semaine

Ac monoclonal humain anti TNF α . SC : 40 mg / 14 jours

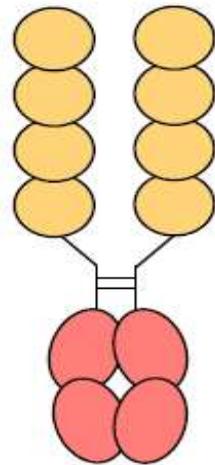
Ac monoclonal, fragment Fab' pegylé. SC : 200 mg / 14 jours après 400 mg à J0, J14, et J28

Anticorps monoclonal humain IgG1 κ , SC : 50 mg / mois

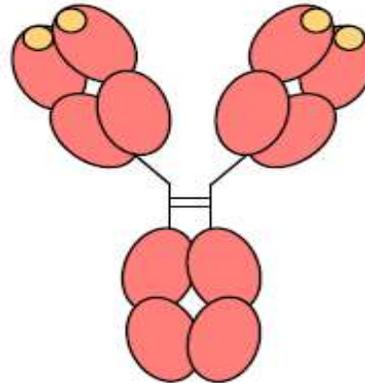
Les inhibiteurs du TNF- α



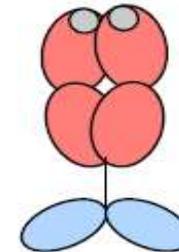
Infliximab
IgG1
75% humain



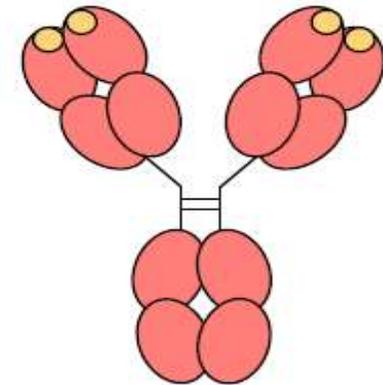
Etanercept
TNFR2-Fc
100 % humain



Adalimumab
IgG1
100 % humain



Certolizumab
Fab IgG4
95% humain



Golimumab
IgG1
100 % humain

Remicade©

Enbrel©

Humira©

Cimzia©

Simponi©

Ils ont tous l'AMM dans :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale dont SPA

Certains ont l'AMM dans :

- Psoriasis (IFX, ETA, ADA)
- Rectocolite hémorragique (IFX, ADA, GOLI)
- Crohn (IFX, ADA)
- Arthrite juvénile idiopathique (ETA, ADA)
- Psoriasis de l'enfant (ETA, ADA)
- Crohn et RCH de l'enfant (IFX, ADA)
- Uvéite et hidrosadénite suppurée (ADA)

Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Pour que l'ANSM élabore une RTU, il faut que :

- le médicament dispose d'une AMM en France,
- qu'il existe un besoin thérapeutique (absence d'alternative médicamenteuse appropriée) ou un impact de santé publique ou économique.
- soit mis en évidence la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable.
- Toutes les spécialités avec AMM sont concernées.
- Une RTU aura une durée de validité maximale de trois ans
- Le laboratoire met en place un observatoire de suivi efficacité/toxicité.

L'ANSM a proposé en 2017 une RTU sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients :

- **infliximab dans la maladie de Takayasu cortico-dépendante ou réfractaire aux CS et aux IS (PTT 2006 puis RTU 2014).**

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

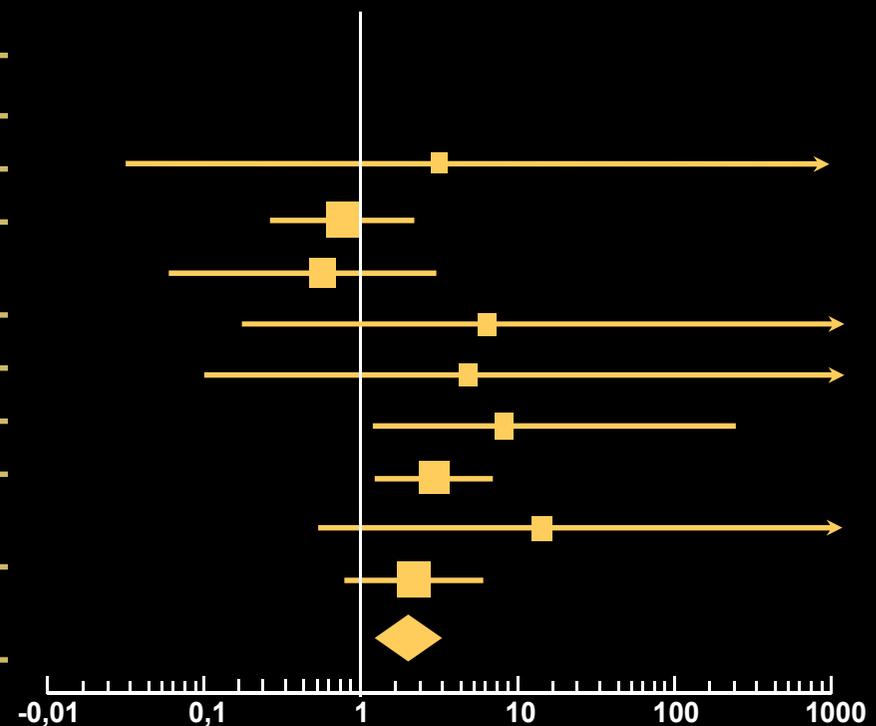
Risque infectieux sous Ac monoclonal anti-TNF

Méta-analyse des essais cliniques PR / Ac monoclonal anti-TNF

- 9 essais \geq 12 semaines de traitement
- 3493 patients PR Ac anti-TNF versus 1512 placebo

Infections sévères

	anti-TNF	placebo	OR	IC95%
Maini	2 / 87	0 / 14	3,13	0,06 - ∞
Lipsky	21 / 342	7 / 86	0,76	0,30 - 2,18
Furst	4 / 318	6 / 318	0,66	0,14 - 2,83
Van de Putte	4 / 214	0 / 70	6,33	0,30 - ∞
Weinblatt	3 / 209	0 / 62	4,93	0,19 - ∞
Keystone	16 / 419	1 / 200	7,90	1,21 - 333
St Clair	40 / 749	6 / 291	2,68	1,11 - 7,81
Van de Putte	11 / 434	0 / 110	15,34	0,71 - ∞
Westhovens	25 / 721	6 / 361	1,50	0,12 - 79,2
TOTAL	126 / 3192	26 / 1428	2,01	1,31 - 3,09



Synthèse des registres de PR : infections sévères sous anti-TNF

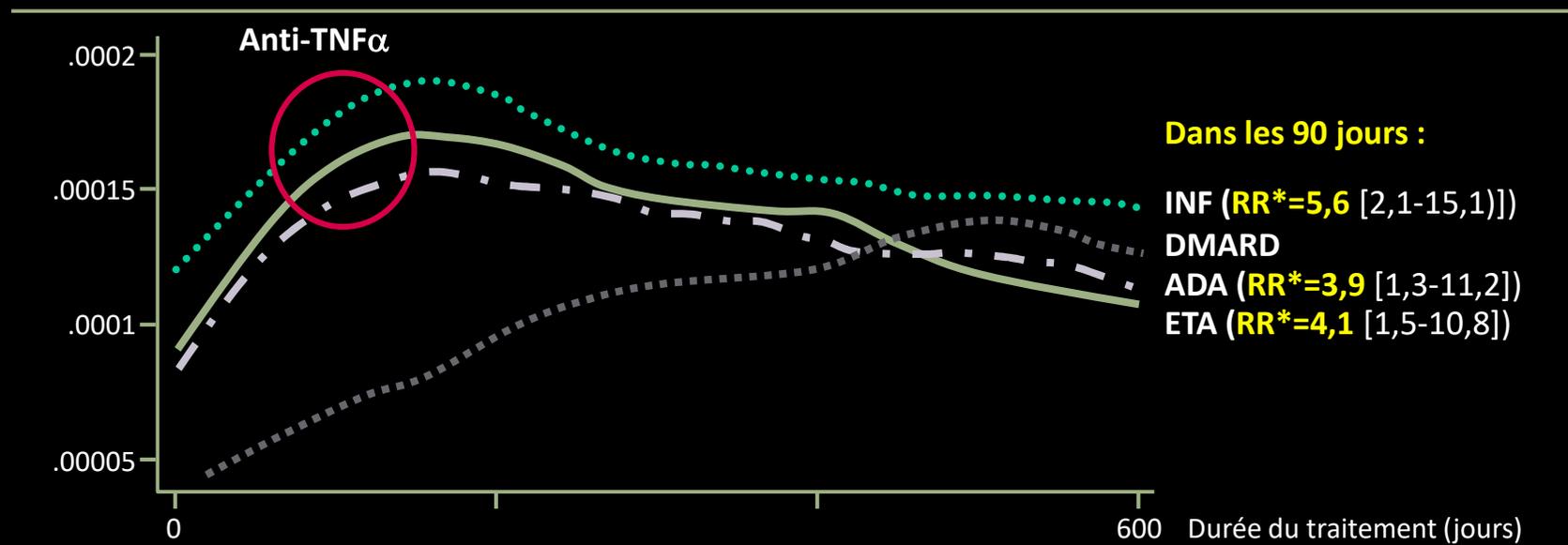
	Anti-TNF	Contrôles	Infections sévères / 100 patients-années	Infections sévères Risque relatif
RABIT#	512 ETA	601 PR		2,16 [0,9-5,4]
RABIT#	346 INF	601 PR		2,13 [0,8-5,5]
ARTIS*	3 673 PR	46 937 PR	5,3	
BSR**	7664 PR	1354 PR	5,3	1,28 [0,94- 1,76]
			Idem pour les 3 anti-TNF	1,03 [0,68-1,57] après ajustement
US large health care association°	2393 PR (3894 PA)	2933 PR MTX (4846 PA)	bactériennes documentées hospitalisées	1,9 [1,3-2,8]
MEDICARE*	469 PR débutant anti-TNF	1 900 PR débutant MTX		1,0 [0,6-1,7]

Risque d'infection sévère et anti-TNF α : augmenté en début de traitement dans la PR

(Registre anglais de la BSR**)

Risque d'infection sévère sous anti-TNF α x 4 *versus* DMARD
dans les 3 premiers mois de traitement (IRR=4,6 [1,8-11,9])
sur une cohorte de 10 755 patients

Evolution du taux d'infections bactériennes sévères nécessitant
une antibiothérapie IV ou une hospitalisation au cours du traitement



- Risque Relatif ajusté sur l'ensemble des patients traités
- DMARD n=2170 patients (etanercept n=3844, infliximab n=2944, adalimumab n=1871)
- La diminution graduelle du risque sur 6 mois est en partie liée à l'exclusion progressive des patients à haut risque

Risque d'infection sévère et anti-TNF α : augmenté en début de traitement dans la PR

(US large health care association°)

Cohorte rétrospective à partir d'une base de données d'association de soins

Risque d'infection bactérienne hospitalisée sous anti-TNF α
versus MTX :

x 4 dans les 6 premiers mois de traitement (HR=4,2 [2,0-8,8])

Etat des lieux en 2019 : Infections sévères et anti-TNF

- Augmentation modérée mais significative du risque d'infections sévères avec **tous les anti-TNF**
- **4,8 à 5,9 pour 100 patients / années dans l'ensemble des études et registres**
 - surtout pneumopathies bactériennes
 - et infections peau et parties molles
- **RR entre 1,0 et 2,16**
- **Risque maximal dans les 6 premiers mois de traitement**
- Possibilité d'infections opportunistes (surtout Ac)
 - ▶ Bilan pré-thérapeutique
 - ▶ **Vaccination grippe et pneumocoque à conseiller**
 - ▶ **Vigilance particulière en début de traitement**
 - ▶ **Education des patients +++**

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Tuberculose : suivi post marketing de l'infliximab

101 cas de TB / 175.000 patients traités

Rapidité d'apparition par rapport au début de l'infliximab

Délais du diagnostic de tuberculose par rapport à la chronologie des perfusions



Tuberculose chez les patients PR traités par anti-TNF α

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Patients traités	150 000	200 000	2 500
Exposition en patients-années	230 000	230 000	4 900
Tuberculose rapportée	38	172	13
Localisation des TB :			
- USA	90%	64 %	60 %
- Hors USA	10 %	36 %	40 %
Délai avant apparition TB	1-22 mois (med : 11.2)	75 % à 6 sem 97 % à 7 mois	3-8 mois
Atteinte extrapulmonaire/miliaire	50 %	45 %	40 %

Tuberculose : un risque plus élevé avec les anticorps monoclonaux anti-TNF α qu'avec le récepteur soluble

Observatoire RATIO : Recherche Axée sur la Tolérance des bIothérapies

Résultats à 3 ans (Etude déclarative prospective 2004-2006 ; 486 services)

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept
Tuberculose* (n = 67)	n = 35	n = 27	n = 5
Estimation de l'incidence de TB pour 100.000 patients exposés/an	71,5	71,5	6,0
HR versus Etanercept	8,6 [1,4-53,8] p = 0,02	10,5 [1,9-52,6] p = 0,006	

40 PR, 14 SA, 3 Rhumatisme Psoriasique , 7 maladie de Crohn, 1 Takayasu, 1 Behcet., 1 psoriasis

Tuberculose sous anti-TNF : efficacité du dépistage

- Registre espagnol des biothérapies : BIOBADASER
 - recommandation de dépistage des tuberculoses (TB) latentes en vigueur en Espagne depuis février 2002
 - 15 cas de TB active depuis leur mise en place IFX 8, ADA 4, ETA 3
- Enquête sur l'application du dépistage → évolution du risque de TB active

	Patients-années	Cas TB actives	IRR versus population générale	IRR versus PR sans anti-TNF
Avant mars 2002	8 671	41	19 [11-32]	5,8 [2,5-15,4]
Après mars 2002	8 717	15	7 [3-13]	2,4 [0,8-7,2]

Tuberculose sous anti-TNF : efficacité du dépistage

- Registre espagnol des biothérapies : BIOBADASER
 - recommandation de dépistage des tuberculoses (TB) latentes en vigueur en Espagne depuis février 2002
 - 15 cas de TB active depuis leur mise en place IFX 8, ADA 4, ETA 3
- Enquête sur l'application du dépistage → évolution du risque de TB active

	Patients-années	Cas TB actives	IRR versus population générale	IRR versus PR sans anti-TNF
Avant mars 2002	8 671	41	19 [11-32]	5,8 [2,5-15,4]
Après mars 2002	8 717	15	7 [3-13]	2,4 [0,8-7,2]
Application suboptimale	4 170	13	13 [6-25]	ND
Application optimale	4 546	2	1,8 [0,3-7,1]	ND

- ▶ **Le dépistage n'annule pas le surrisque de TB active mais le diminue**
- ▶ **Le respect du dépistage semble presque l'annuler**

- Le risque de tuberculose sous anti-TNF :
 - diminue avec le dépistage mais reste présent
 - est plus important avec les Ac monoclonaux qu'avec le récepteur soluble
- ▶ dépistage attentif
- ▶ nécessite l'utilisation d'autre outil (T-Spot-TB ; Quantiféron gold)

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Insuffisance cardiaque

Mortalité chez les patients IC traités par anti-TNF- α

Etude	RENAISSANCE	RECOVER	ATTACH			
Anti-TNF- α	Etanercept	Etanercept	Infliximab			
Traitement	Placebo 25 mg BIW, TIW	Placebo 25 mg QW, BIW	Placebo 5 mg/kg ou 10 mg/kg			
Durée de l'étude (médiane)	12.7 mois	5.7 mois	28 sem.			
Taux de décès (fin de l'étude)	Placebo : 14.2 % ETAN BIW : 17.9 % ETAN TIW : 19.8 %	Placebo : 8.8 % ETAN QWK : 5.9 % ETAN BIW : 7.2 %	28 sem. 54 sem.	<u>Placebo</u> 0 8.2 %	<u>5mg/kg</u> 2.0 % 8.0 %	<u>10 mg/kg</u> 5.9 % 15.7 %

IC Grades III/IV :

CI pour infliximab et adalimumab

Précaution d'emploi pour étanercept

ACR Hotline. Update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part II : CHF, infection and other safety issues. 2003.

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

immunisation sous anti-TNF

- **Habituellement limités à l'apparition d'auto Ac**
- Les Auto-Ac apparaissent en 4 à 10 semaines
- Ils disparaissent à l'arrêt de l'anti-TNF en 3 à 6 mois
- AAN : 20 à 50 % des patients
- Anti-ADN : 15 à 20 % des patients
- Ces anomalies biologiques surviennent quelle que soit la pathologie de base
- Elles n'ont pas de conséquence sur l'efficacité du traitement
- Elles sont plus fréquentes avec INF qu'avec ADA ou ETA
- **Le plus souvent sans aucune traduction clinique**
- Rares lupus induits décrits : forme mineure, limitée souvent à une atteinte cutanée réversible

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Bilan préthérapeutique

Évaluer le risque de pathologie démyélinisante



- ATCD familiaux
- ATCD personnels de SEP ou NORB
- En cas de doute :
 - examens habituels (PL, IRM cérébrale, potentiels évoqués)

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2019

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

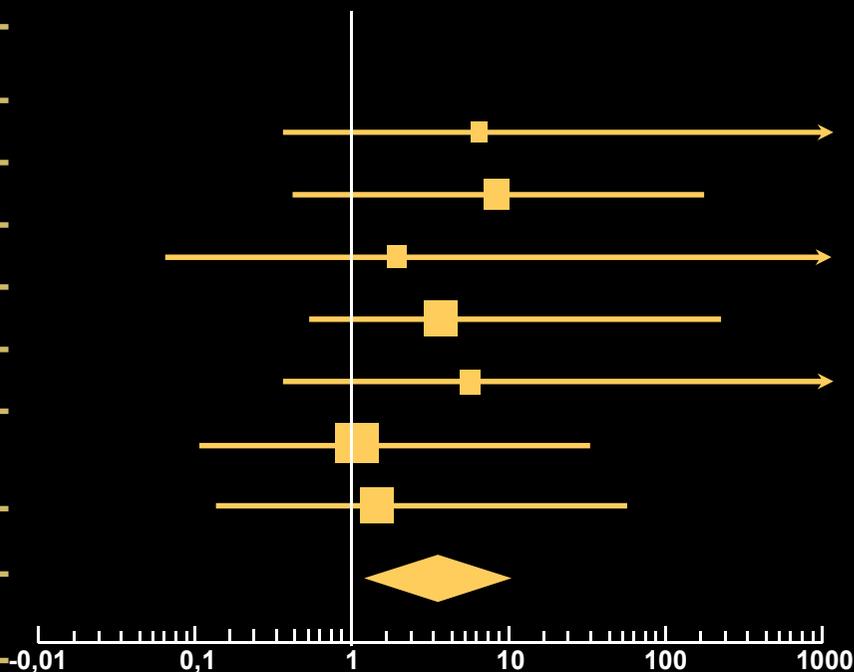
Risque néoplasique et anti-TNF

Méta-analyse des essais cliniques PR / Ac monoclonal anti-TNF

- sélection de 9 essais dans la PR ≥ 12 semaines de traitement
- 3493 patients PR / anti-TNF vs 1512 placebo

Pathologie maligne

	anti-TNF	placebo	OR	IC95%
Lipsky	5 / 342	0 / 86	7,57	0,30 - ∞
Furst	4 / 318	0 / 318	9,11	0,40 - 199
Weinblatt	1 / 209	0 / 62	2,29	0,06 - ∞
Keystone	8 / 419	1 / 200	3,87	0,51 - 173
St Clair	4 / 749	0 / 291	6,58	0,36 - ∞
Van de Putte	4 / 434	1 / 110	1,01	0,10 - 50,4
Westhoven	3 / 721	1 / 361	1,50	0,12 - 79,2
TOTAL	29 / 3192	3 / 1428	3,29	1,19 - 9,08



En incluant START et PREMIER **OR : 2,4** [IC 95% : **1,2-4,8**]

Bongartz T. JAMA 2006; 295: 2275-85.
Costenbader KH. JAMA 2006; 296: 2201-4 .

Risque néoplasique et anti-TNF

Données rassurantes des registres de PR

Exemple des cohortes suédoises

- 3 cohortes de PR \approx 70 % des PR en Suède
 - Prévalentes (1990-2003), n = 53067
 - Incidentes (1995-2003), n = 3703
 - Traités par anti-TNF (1999-2003), n = 4160
- Registre suédois des cancers
 - ajustement sexe, âge, période

Risque néoplasique et anti-TNF

Exemple des cohortes suédoises de PR

	PR prévalentes (n = 53067) SIR (IC : 95%)	PR incidentes (n = 3703) SIR (IC : 95%)	PR sous anti-TNF (n = 4160) SIR (IC : 95%)
Tous cancers	3379 1.05 (1.01-1.08)	138 1.1 (0.9-1.3)	67 0.90 (0.7-1.2)
Cancers cutanés (non mélanome)	374 1.66 (1.50-1.84)	5 0.7 (0.2-1.6)	11 3.6 (1.8-6.5)
Poumon	330 1.48 (1.33-1.65)	23 2.4 (1.5-3.6)	10 1.8 (0.9-3.3)
Sein	471 0.83 (0.76-0.91)	13 0.6 (0.3-0.6)	8 0.4 (0.2-0.9)
Colorectum	342 0.74 (0.66-0.81)	18 1.1 (0.7-1.8)	10 1.2 (0.6-2.3)

► Pas de \neq entre pts sous anti-TNF et autres pts sf K peau \pm poumon

Etat des lieux en 2019 Néoplasies et anti-TNF

- Augmentation du risque néoplasique à court terme dans méta-analyse (PR avec AC monoclonaux)*, non retrouvé à long terme dans les registres de PR
- Augmentation du risque de lymphome dans PR sous anti-TNF par rapport à la population générale mais risque plus lié à l'activité de la PR qu'à anti-TNF
- Parmi les cancers solides : augmentation sous anti-TNF des cancers cutanés +/- pulmonaires sur BPCO qui sont plus fréquents dans la PR
- Risque potentiellement dose-dépendant
- ▶ Importance du dépistage de lésions malignes lors du bilan pré-thérapeutique

*Bongartz T. JAMA 2006; 295: 2275-85.

Conclusions (1)

- **La meilleure connaissance** des effets indésirables des anti-TNF **a permis de diminuer les risques** (exemple de la tuberculose sous anti-TNF)
- **Nécessité du respect du bilan thérapeutique** :
 - pour écarter les contre-indications
 - éradiquer un facteur de risque (infectieux, tumoral)
 - instaurer surveillance particulière selon le contexte
- **Intérêt de l'éducation du patient +++**
- **Intérêt de peser les avantages et inconvénients des CS et anti-TNF au cas par cas**

Conclusions (2)

- **Penser aux effets collatéraux bénéfiques des anti-TNF dans la décision thérapeutique :**
 - diminution des complications cardio-vasculaires
 - Rôle bénéfique sur la mortalité ?
 - Possibilité de sevrage des corticoïdes
- **Les différents anti-TNF ont des modes d'action différents expliquant :**
 - des effets indésirables non toujours superposables
 - une efficacité différente par ex dans Crohn
- **Expérience actuelle rassurante avec 20 ans de recul mais ne devant pas faire relâcher :**
 - la surveillance des patients
 - La poursuite du recueil des données d'efficacité et de tolérance des registres

Fiches pratiques du CRI téléchargeables à
l'adresse :

<http://www.cri-net.com>