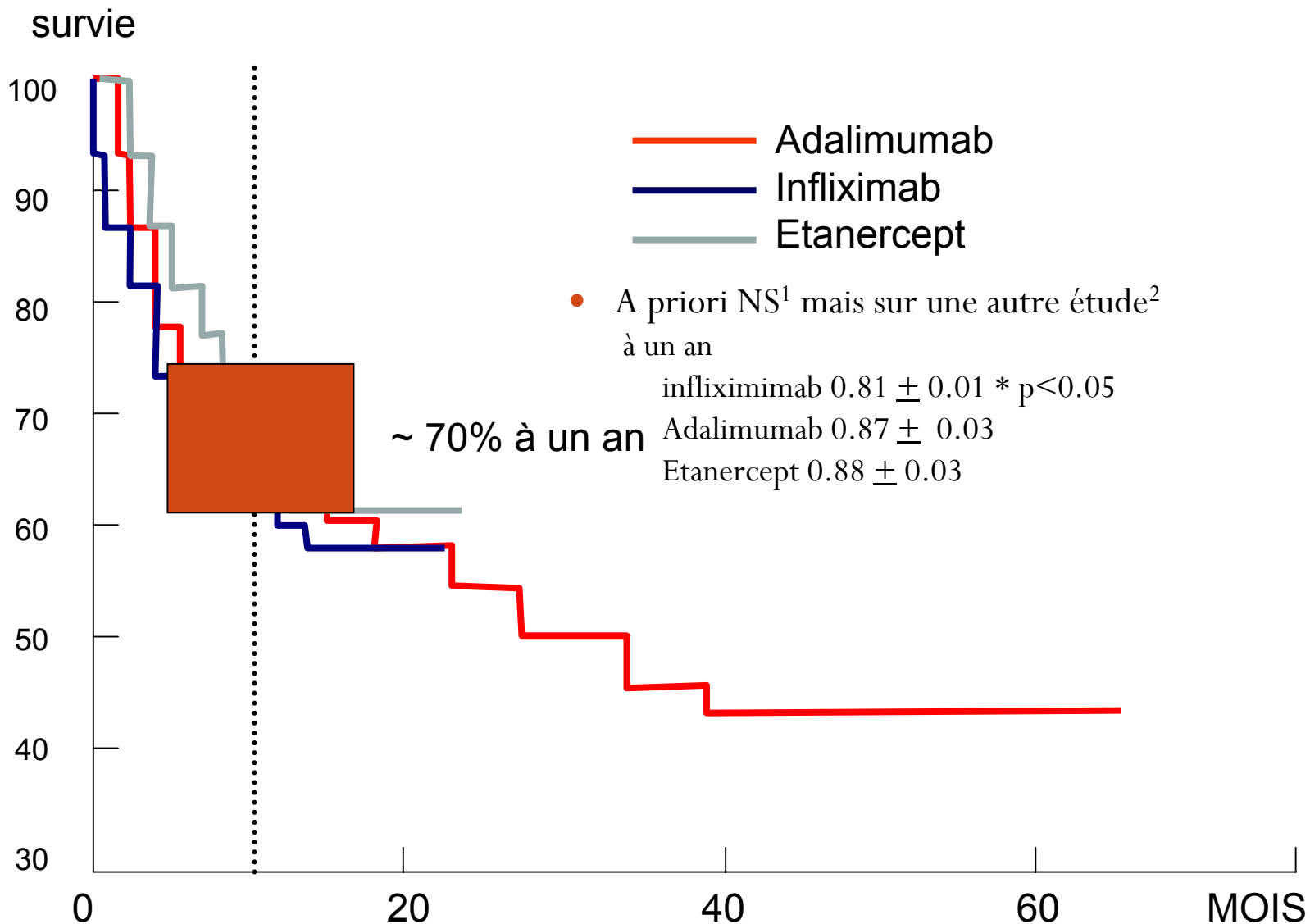


LA POLYARTHRITE APRES ECHEC DES ANTI TNF



JG TEBIB, CHLS

« L'ECHEC » DES ANTI TNF



¹ Flendrie M, *Ann Rheum Dis* 2003;62;30-33

² GOMEZ Reino JJ. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R29

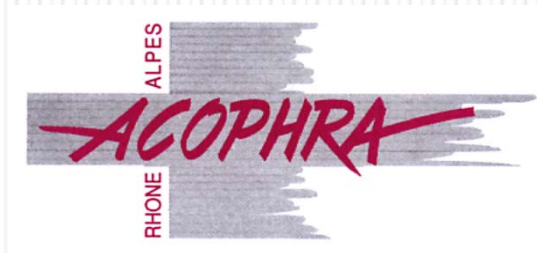
LE PROFIL DE L'ECHEC

- L'intolérance ~ 10%
 - Au produit :
 - surtout l'infliximab ~ 3-7 %
 - Les effets indésirables surtout infectieux
 - ~ 8-10%
 - Plutôt les AC anti TNF (infliximab > Adalimumab ?? >etanercept)
- L'inefficacité ~ 20%
 - Primaire ~ 10% : échec à 2 mois de traitement
 - ACR 20 non obtenu
 - DAS > 3.2
 - Secondaire ~ 10%
 - ↘ d'efficacité par auto AC pour infliximab ¹ et adalimumab ² → stratégie d'incrémentation
 - ↘ d'efficacité par modification du profil....

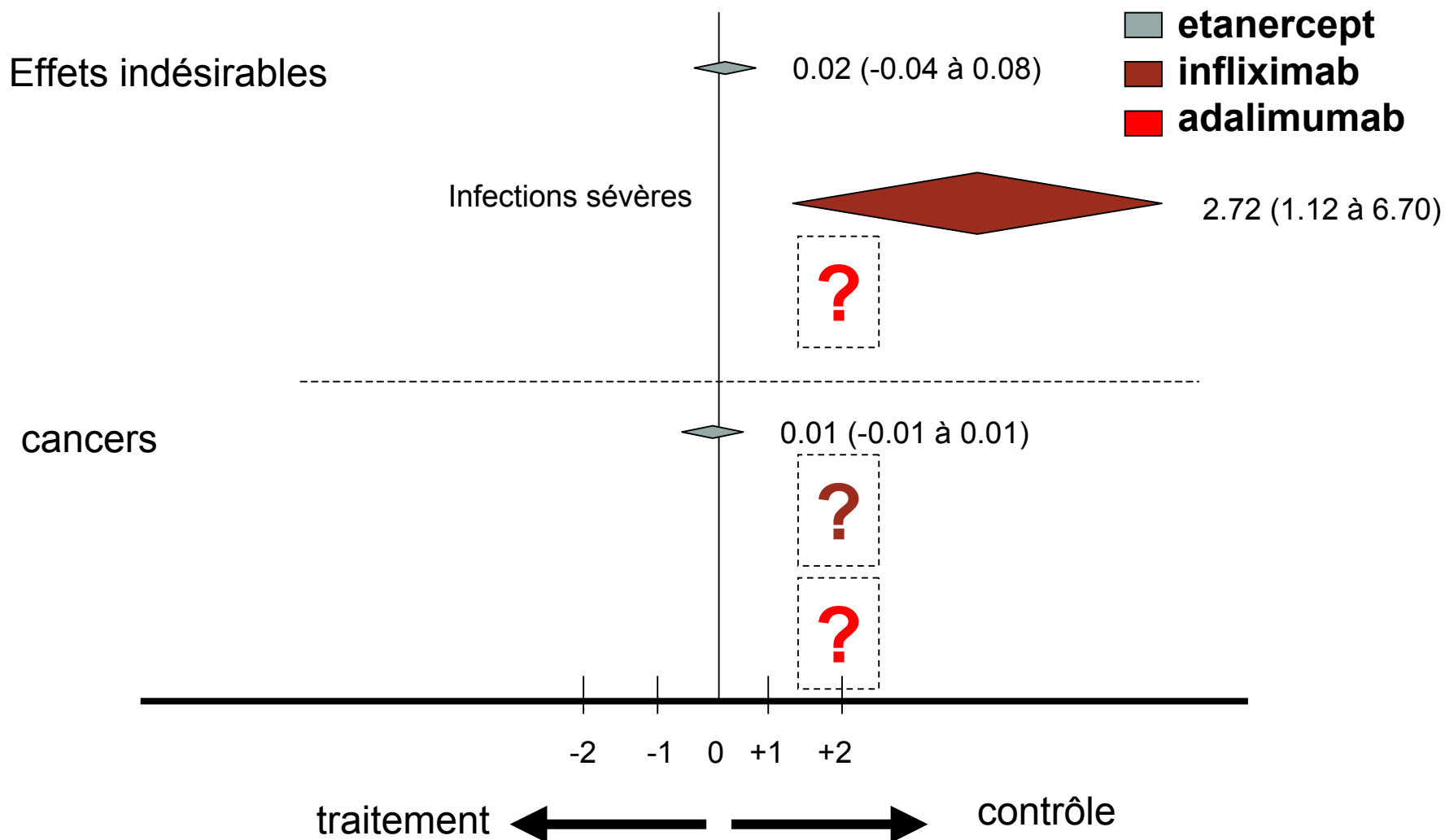
1 Wolbink GJ et al. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):711-715.

2 BAC AC et al. *Ann Rheum Dis* published online 14 Feb 2007;

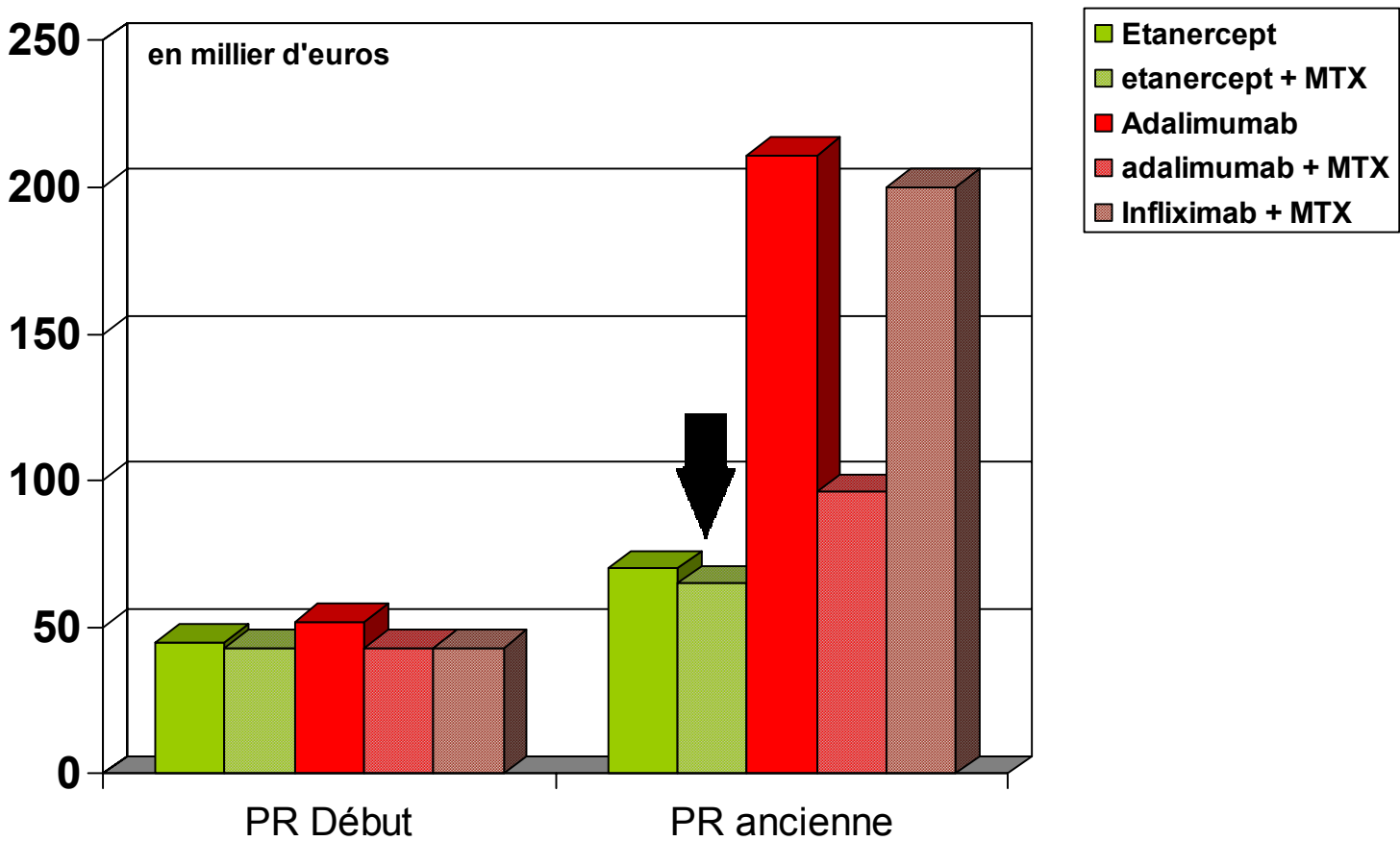
LA ROTATION DES ANTI TNFs



LE CHOIX DU DEBUT : LA TOLERANCE

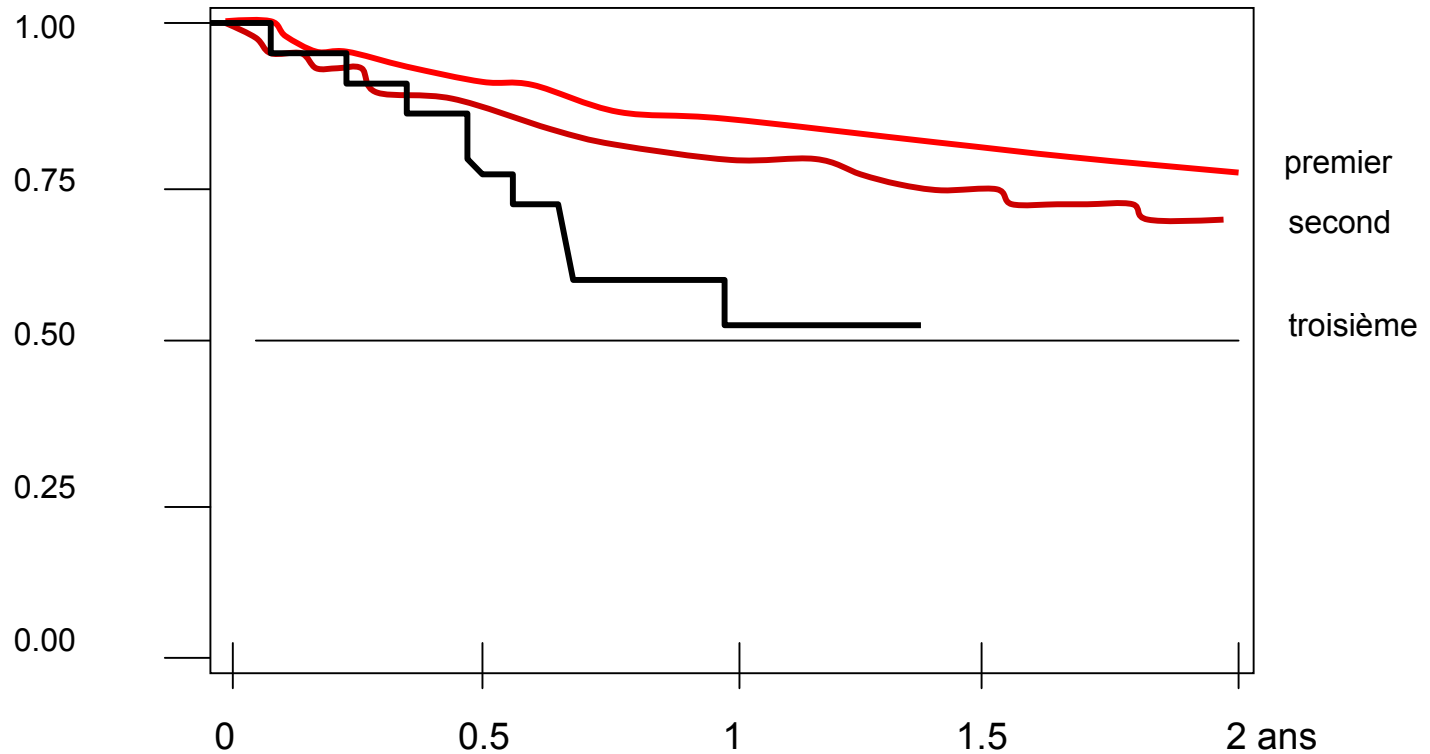


LE CHOIX DU DEBUT : LE COUT



LA ROTATION DES ANTI TNF : la survie dans les cohortes de suivi

Cohorte BIOBADASER : 3130 ♀ , 1576 ♀ ; suivi 2000- 2004.



Survie estimée par ordre de traitement (kaplan Meyer)

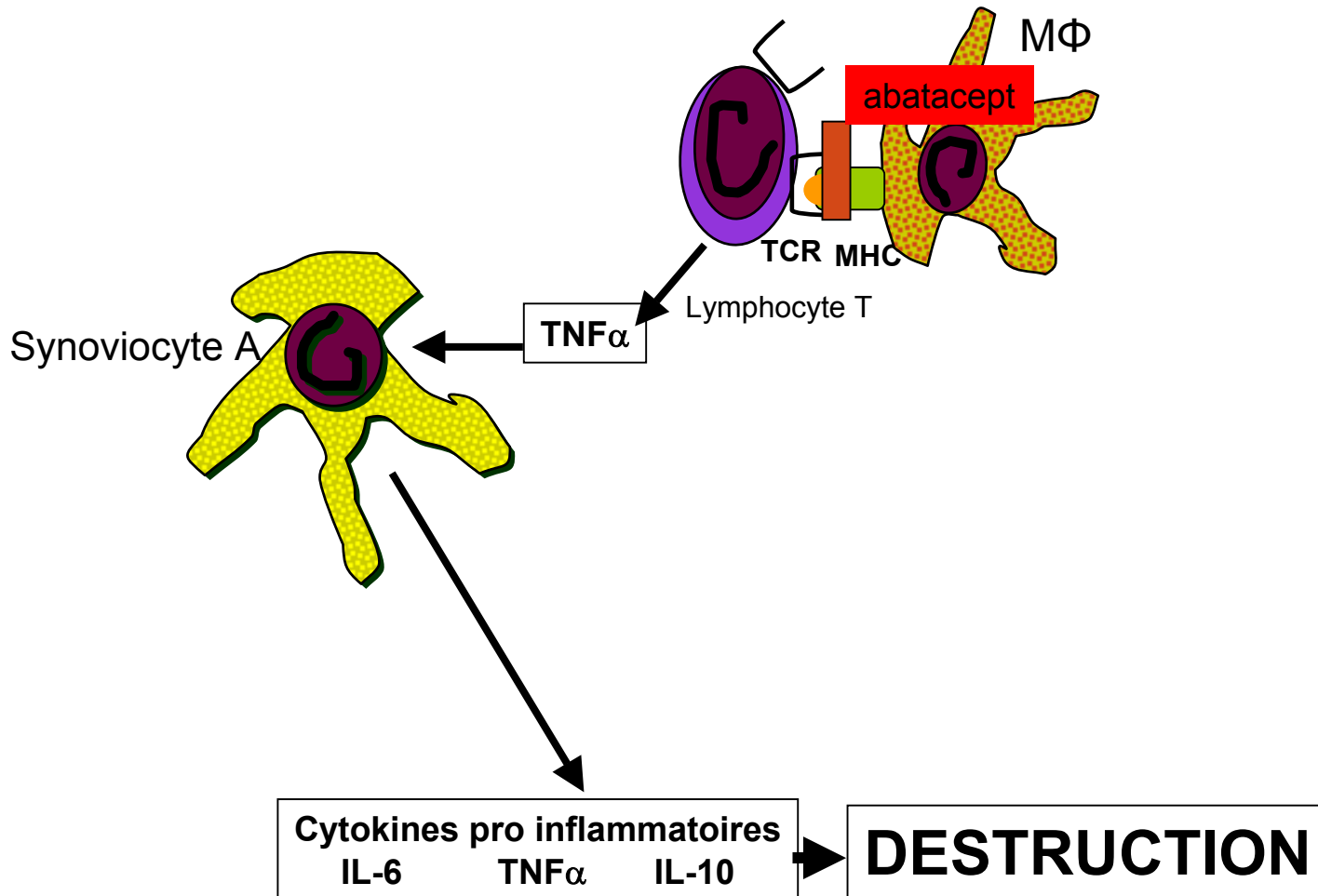
LA ROTATION DES ANTI TNF : les modalités d'abandon

Anti TNF	Cause d'Arrêt	% / 100 patients/an	
		Premier traitement	Second traitement
Etanercept	Effets indésirables	3.8	[REDACTED]
	Perte d'efficacité	3.6	
Adalimumab	Effets indésirables	7.2	
	Perte d'efficacité	3.2	

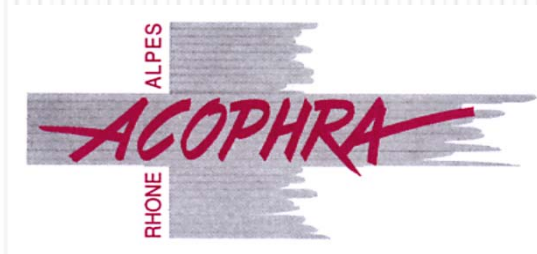
LA ROTATION DES ANTI TNF : conclusions

- Toujours possible
 - Efficacité « secondaire » paraît dépendre
 - du premier anti TNF choisi : infliximab ☠
 - Du type même des modalités d'arrêts
 - Intolérance > inefficacité primaire > inefficacité secondaire
 - Peu ou pas d'intérêt d'essayer les 3 si échec à 2¹
 - Le maintien au mieux à 2 ans entre 0.6 et 0.7
- Il faut d'autres solutions...

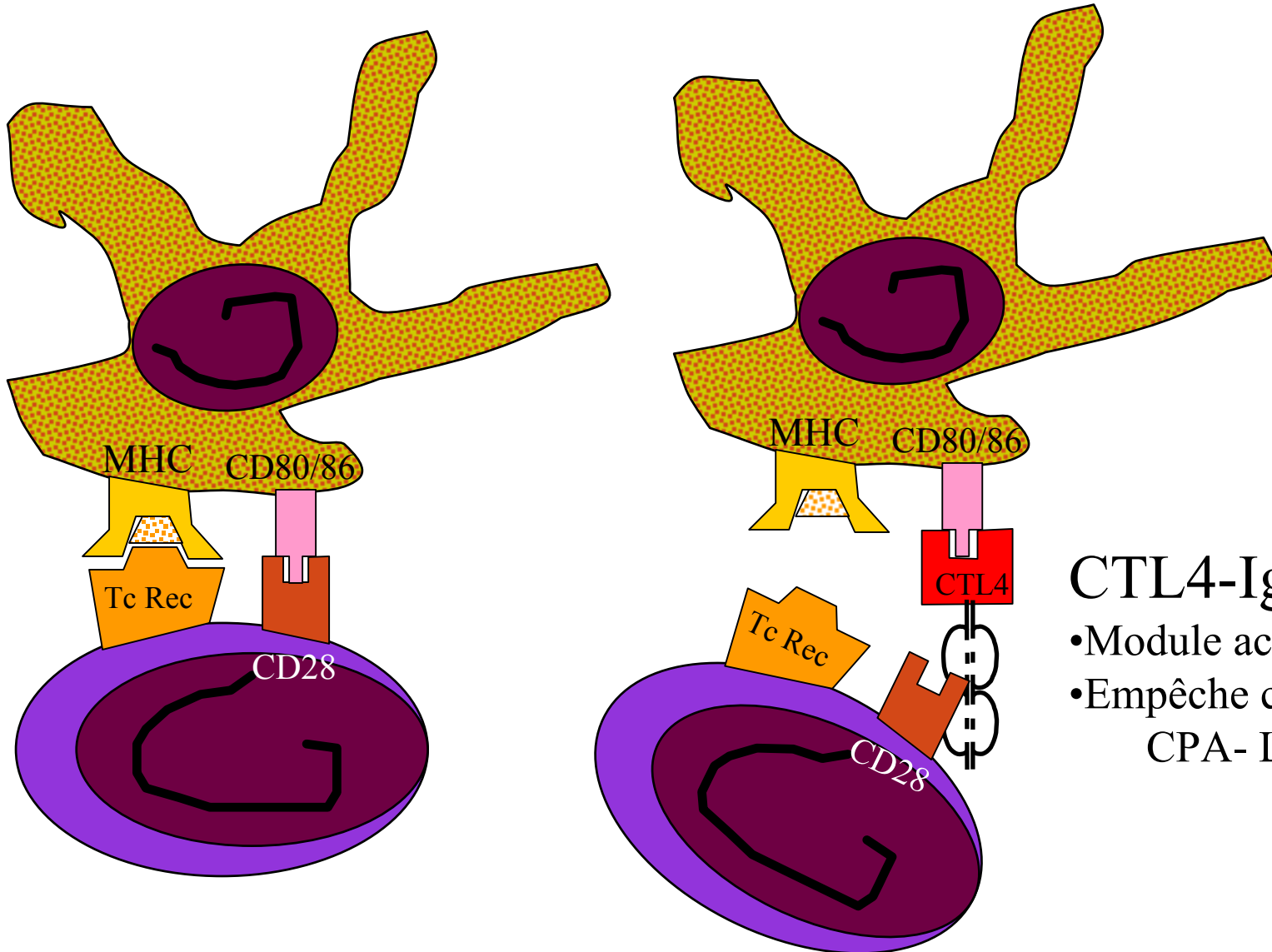
3 SITES D'ACTION EN SECOURS



L'ABATACEPT Orencia®



CTL4Ig : ABATACEPT



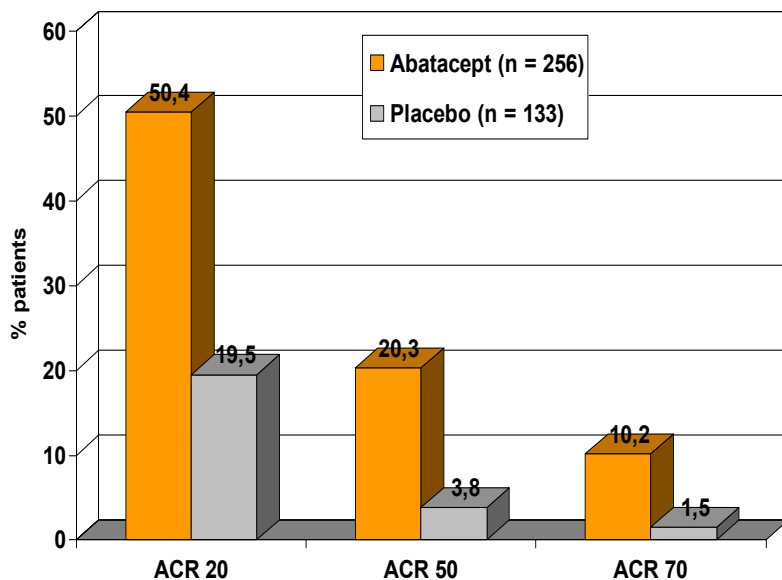
CTL4-Ig

- Module activation CPA
- Empêche connection CPA- L_T naïf

ORENCIA DANS LES PR RESISTANTES AUX ANTI TNF¹

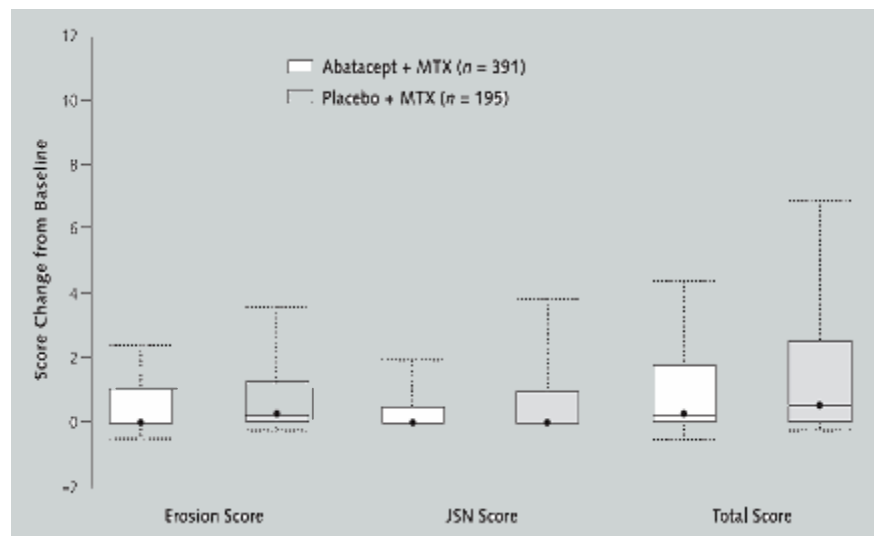
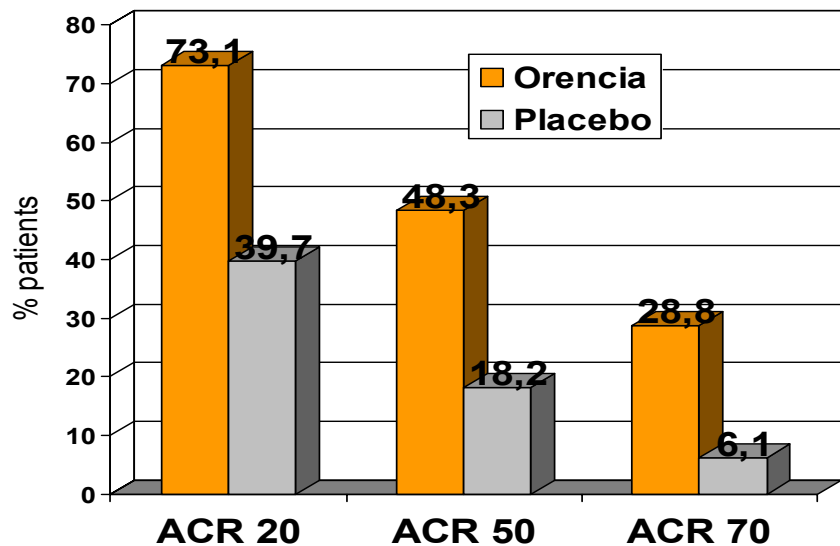
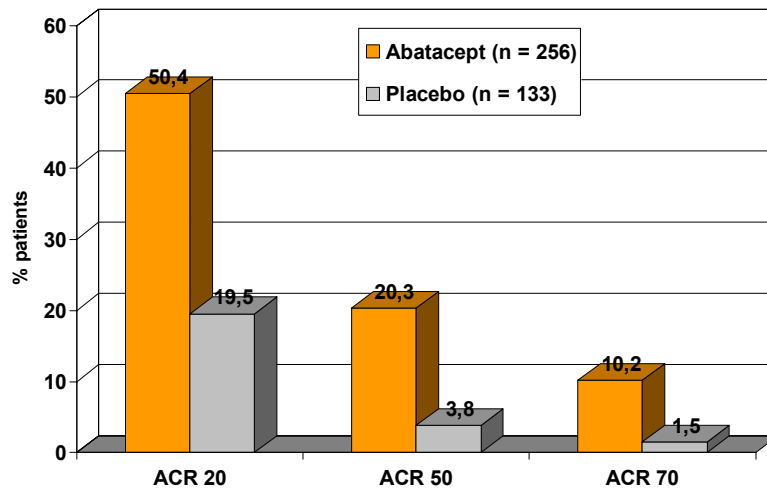
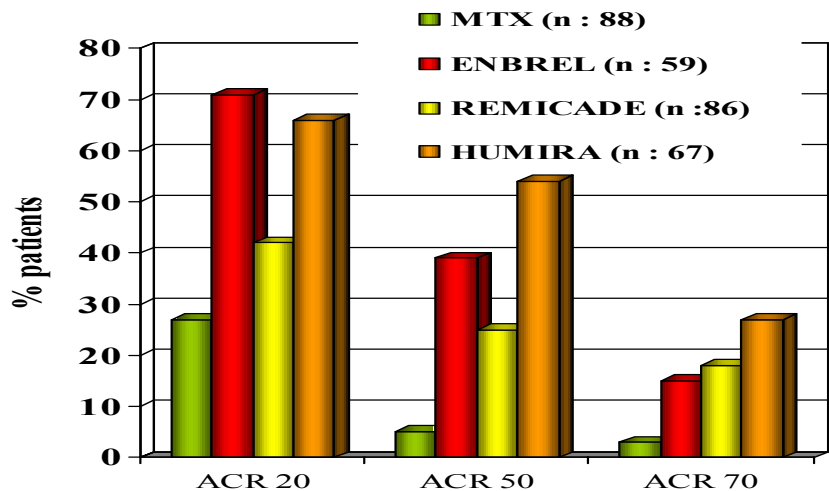
- Patients échappants aux anti TNF (136 E, 255 I, 8 A)
- 10 mg/kg mensuel pendant 6 mois contre placebo
- Mesure efficacité et tolérance

- ▣ Tolérance acceptable
 - Pas plus d'infection
 - Pas d'effet indésirable grave

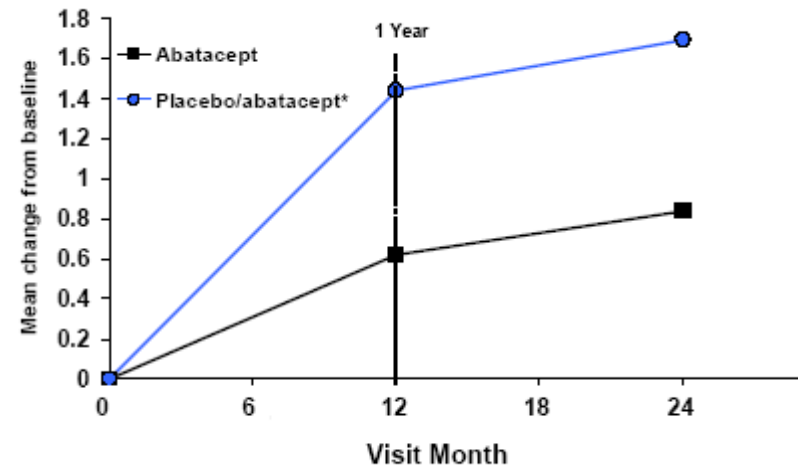
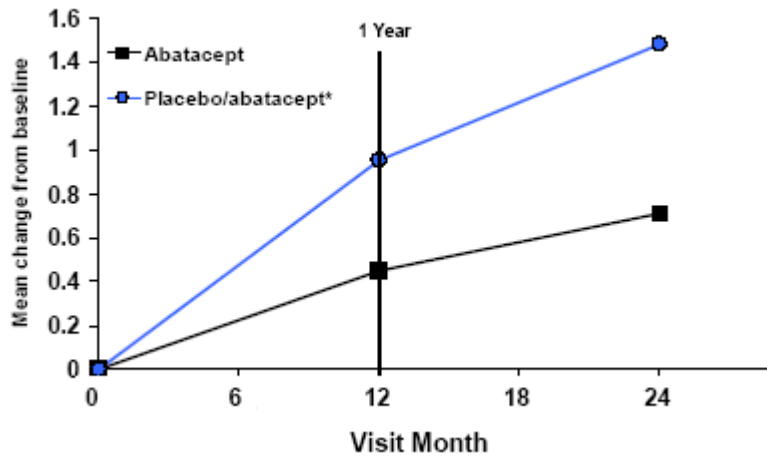
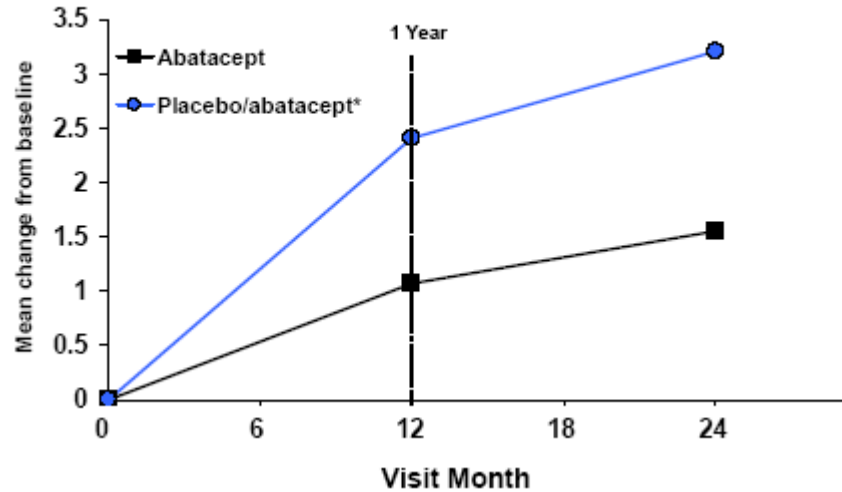


MAIS.....

ORENCIA CHEZ PATIENTS RESISTANTS MTX¹



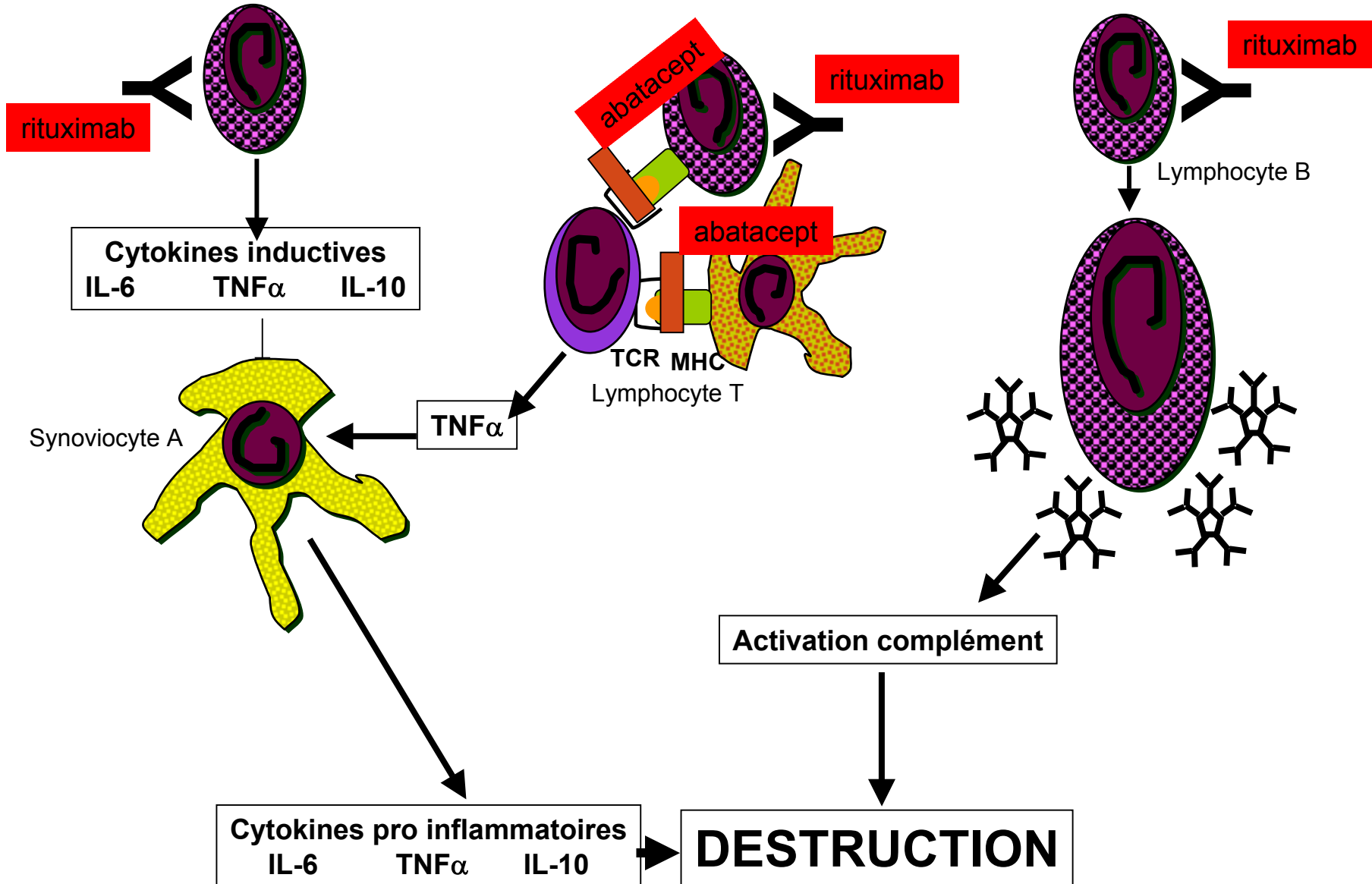
ORENCIA CHEZ PATIENTS RESISTANTS MTX²



Orencia : conclusions

- Une biothérapie originale
 - Interférant dans la réponse T
 - En amont de la production d'anti TNF
 - Commercialisée depuis début Octobre 2007 : usage hospitalier ?
 - Poids dépendant
- Une efficacité démontrée
 - Contre MTX
 - Contre les anti TNF
- Une bonne tolérance
- Un manque de recul
 - L'action architecturale
 - L'épuisement ?

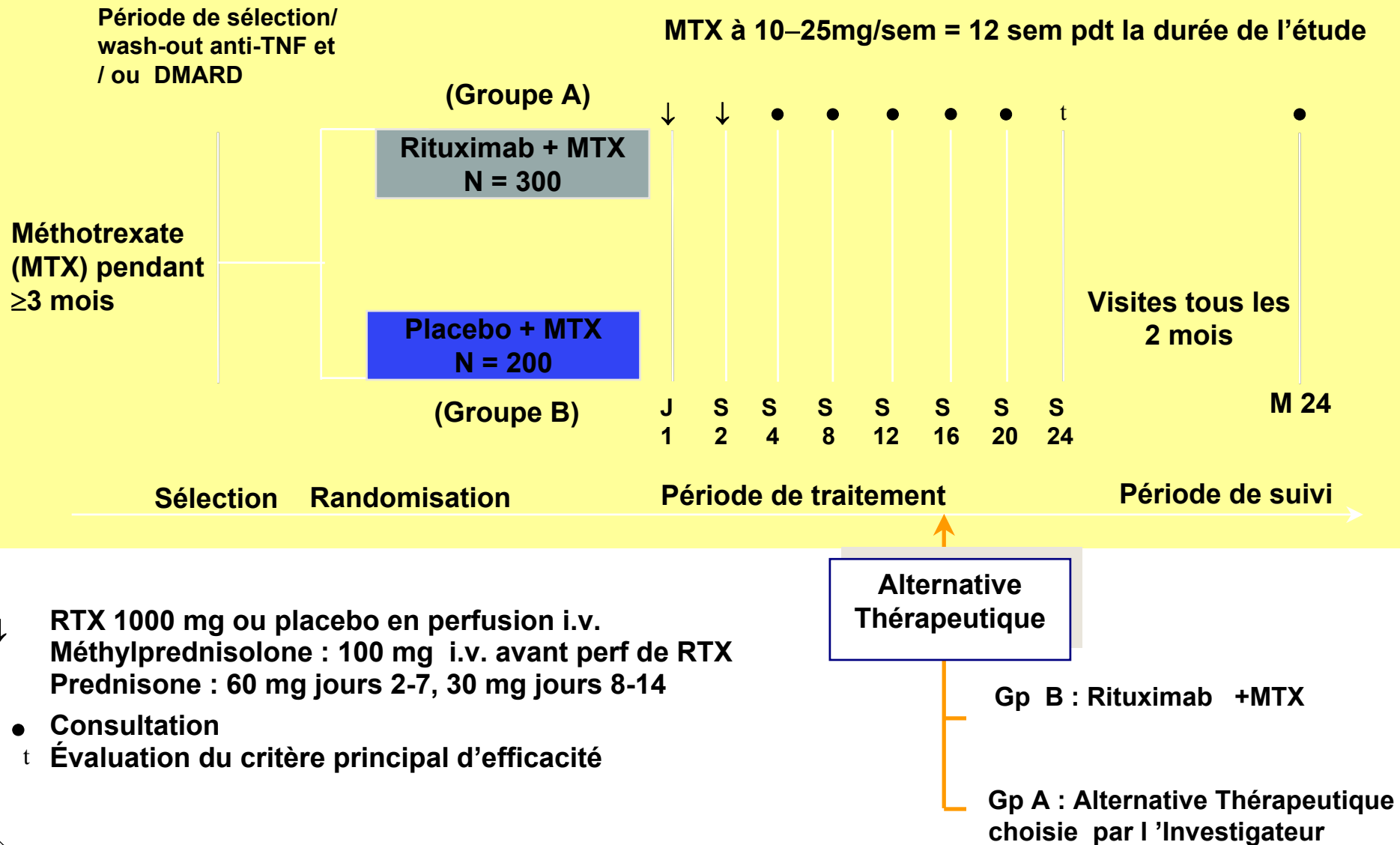
3 SITES D'ACTION AU SECOURS



LE RITUXIMAB Mabthera®



Schéma de l'étude REFLEX



Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Placebo (N=209)	Rituximab (N=308)
Âge (ans)	52,8	52,2
Durée de la maladie (ans)	11,7	12,1
Patients Facteur Rhumatoïde (FR) Positif	79%	79%
CRP (mg/dl)	3,8	3,7
HAQ	1,9	1,9
Score total de Sharp modifié par Genant	47,9	48,3

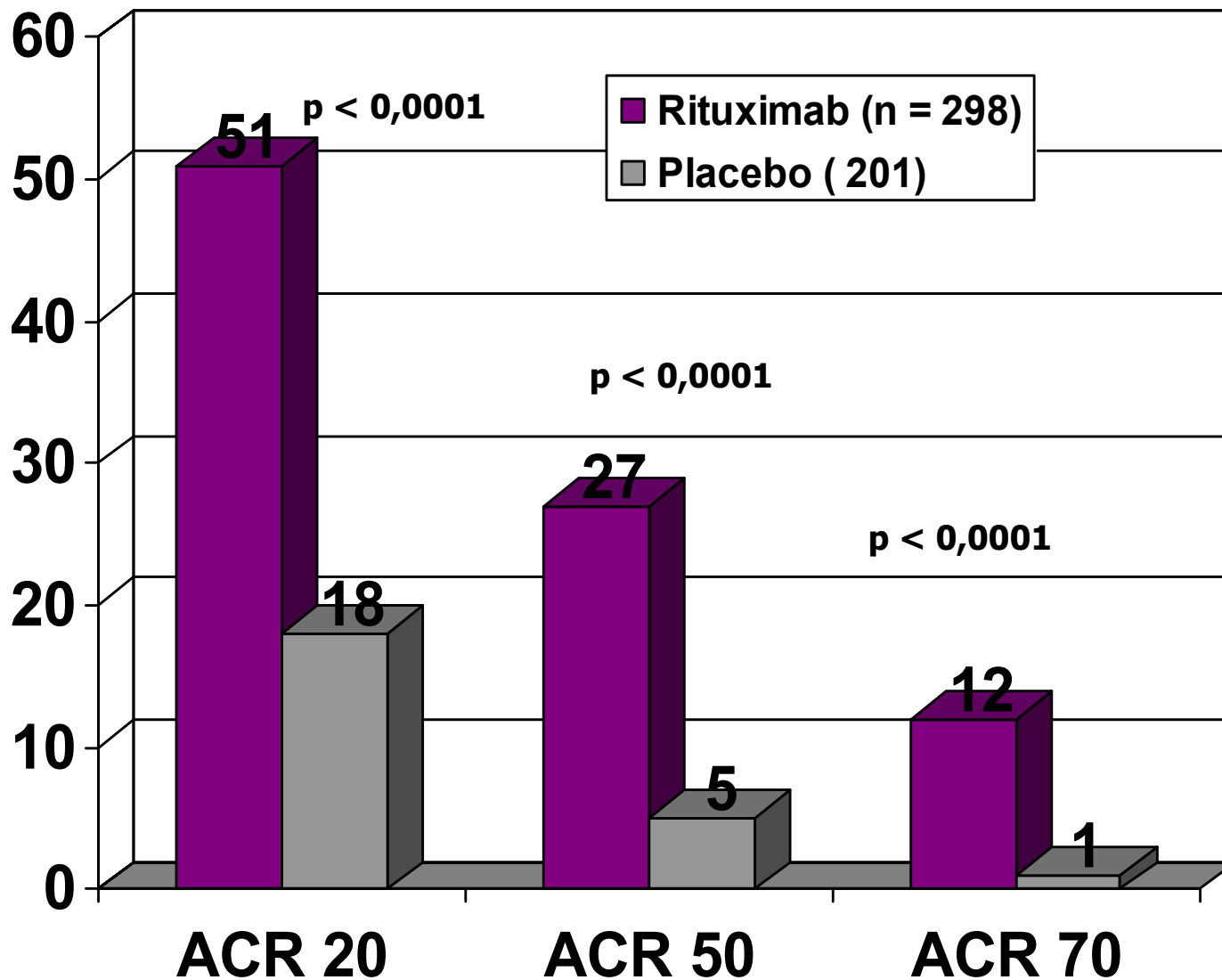
Valeurs moyennes sauf pour % patients FR +

Traitements antérieurs de la PR à l'inclusion

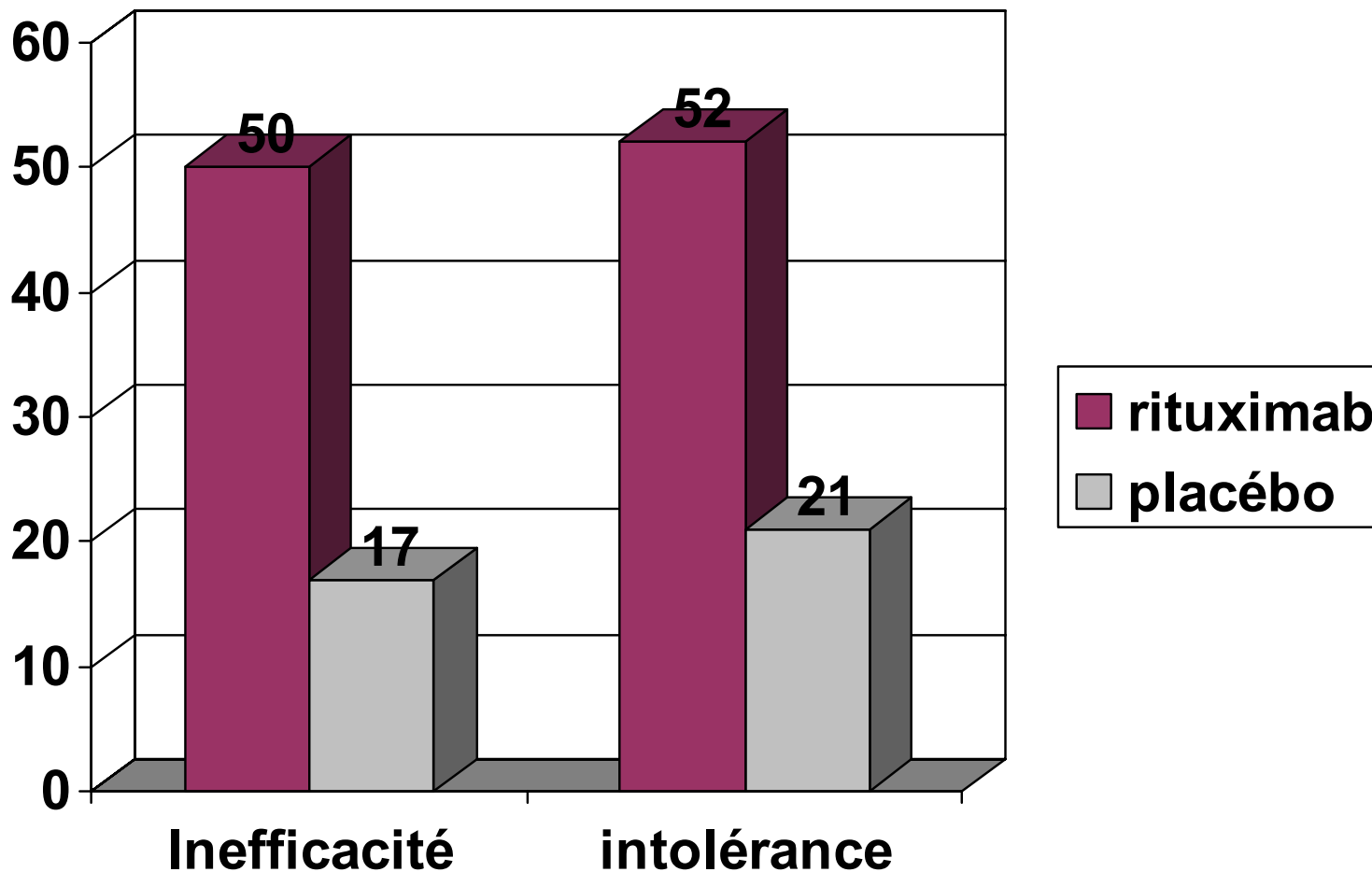
	Placebo (N=209)	Rituximab (N=308)
Nombre de DMARD* reçus (moyenne)	2,5	2,6
Dose de MTX à baseline (moy mg/sem)	16,7	16,4
Corticothérapie à baseline	61%	65%
Inefficacité des anti-TNF	90%	92%
Nombre d'anti-TNF reçus (moyenne)	1,5	1,5
1 anti-TNF	60%	60%
2 anti-TNF	31%	31%
3 anti-TNF	9%	9%

* À l'exclusion du MTX et des anti-TNF

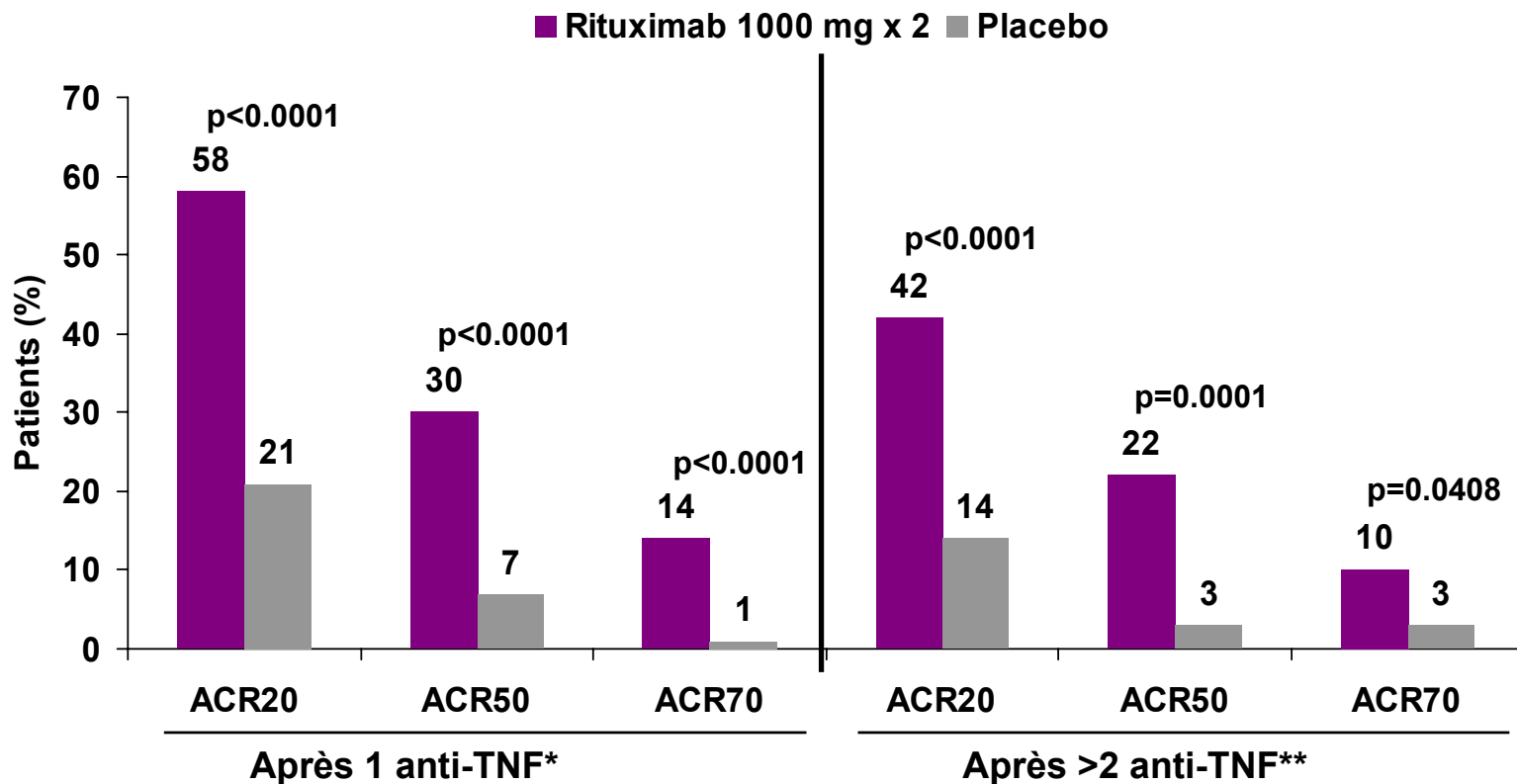
Réponses ACR à la S24



Réponse ACR20 à S24 selon la cause de réponse inadéquate aux anti-TNF



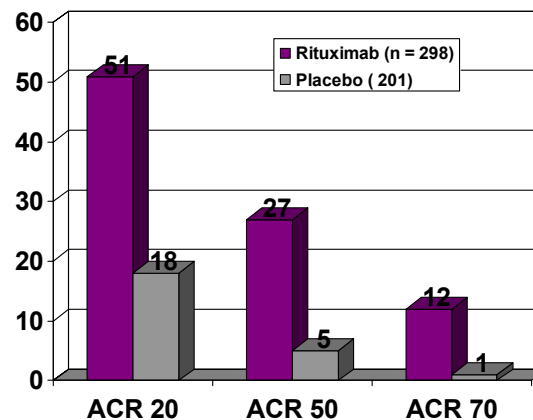
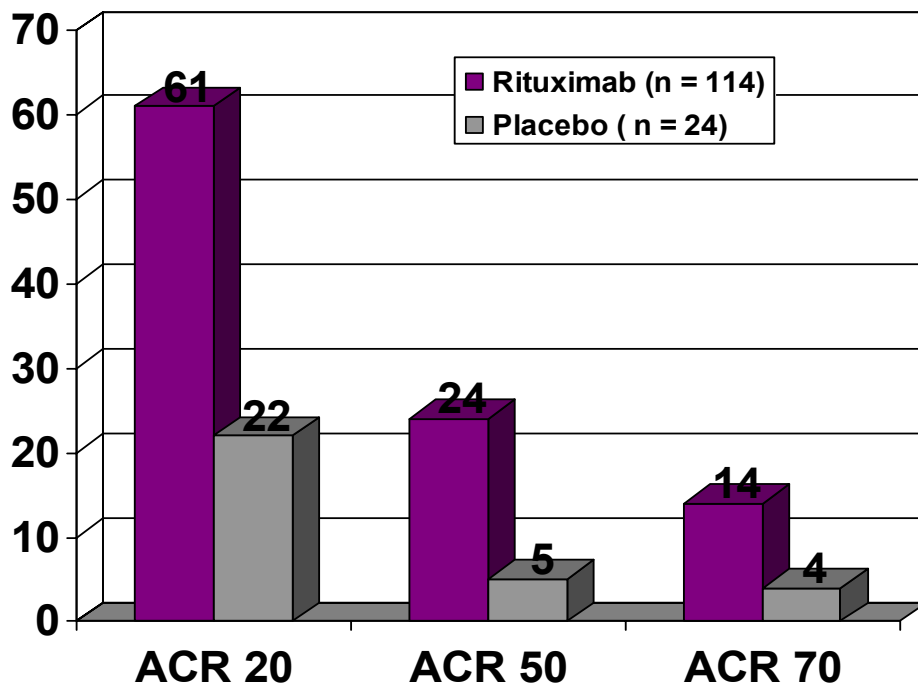
Efficacité en fonction du nombre d'anti-TNF antérieurs



Patients évaluables à S24; *placebo (n=121), rituximab (n=179); **placebo (n=80), rituximab (n=119)

(Kremer et al, Eular 2006)

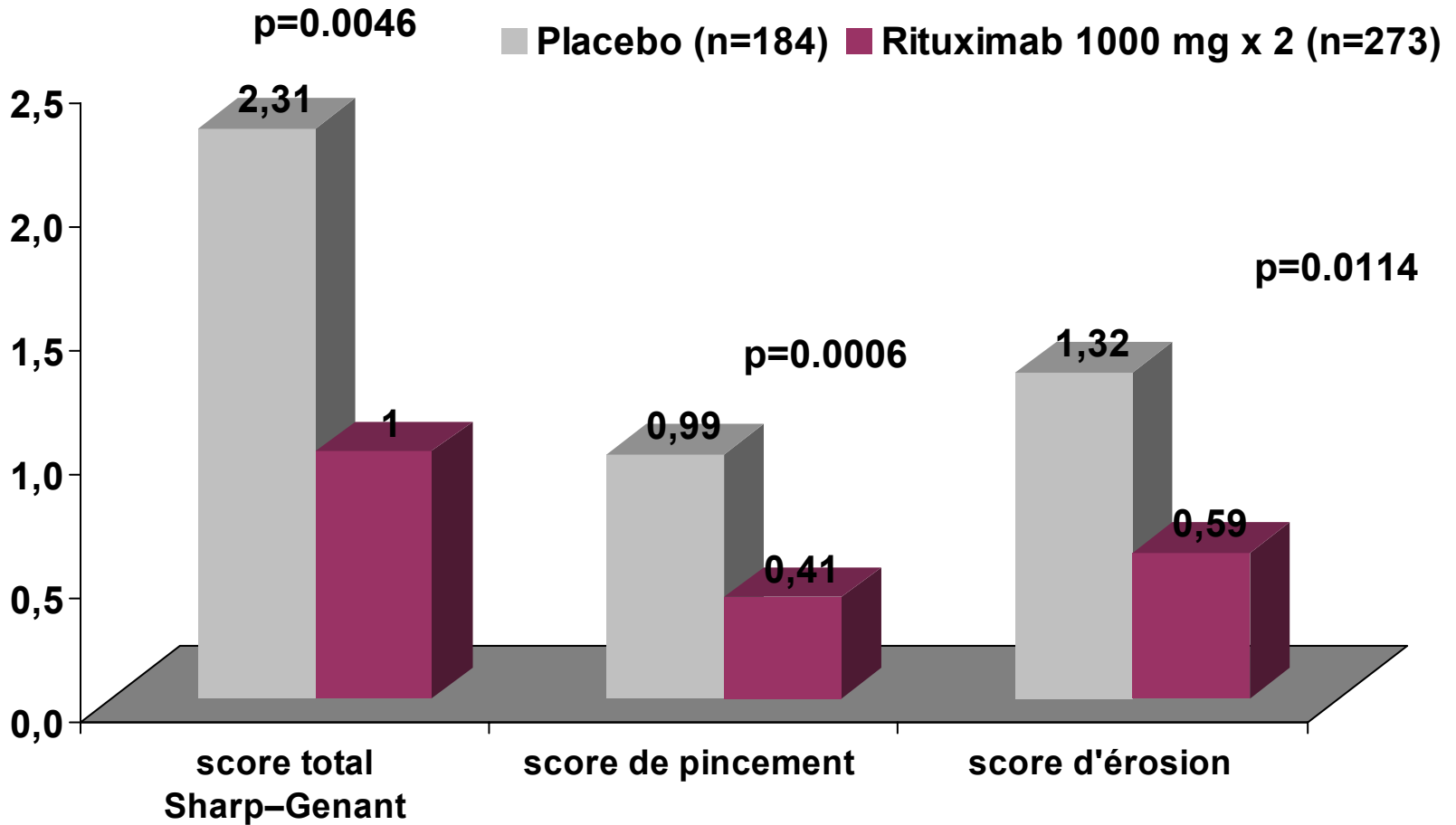
Réponses ACR à S48



Etude REFLEX

résultats radiologiques à S56

Variation moyenne par rapport à l'inclusion



*Patients avec une évaluation initiale et au moins une évaluation de suivi et extrapolation si nécessaire

Evénements indésirables à S24

% de patients ayant présenté	Placebo (N=209)	Rituximab (N=308)
Un événement indésirable (EI)	88	85
Un EI entrainant une sortie d'essai	<1	3
Un EI grave	10	7
Un EI grave entrainant une sortie d'essai	<1	1
Décès	0	0

Incidence des infections graves*

Événement, N (%)	Placebo (N=209)	Rituximab (N=308)
Toutes les infections	79 (38)	127 (41)
Toutes les infections graves	2 (<1)	6 (2)
Abcès intestinal	1 (<1)	-
Cellulite gangréneuse	-	1 (<1)
Infection de la voie d'abord centrale	1 (<1)	-
Gastro-entérite	-	1 (<1)
Hépatite B '(de novo)	-	1 (<1)
Infection**	-	1 (<1)
Grippe	-	1 (<1)
Pyélonéphrite	-	1 (<1)
Zoonose**	-	1 (<1)

*EI graves ou infections nécessitant des antibiotiques I.V.

** L'infection et la zoonose ont été présentées par le même patient aux jours 30 et 112, respectivement

MABTHERA : CONCLUSIONS

- Une alternative après échec aux anti TNF
 - Au moins aussi efficace que les autres possibilités
 - Peut-être plus intéressante
 - Non dépendante du nombre d'échec aux anti TNF
 - Non dépendante du mode d'inefficacité
- Des modalités d'administration « à la demande »
- Une tolérance à bien analyser



LE TOCILIZUMAB

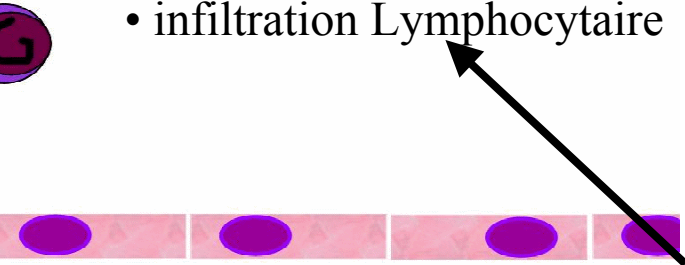
Actemra®



IL-6 action

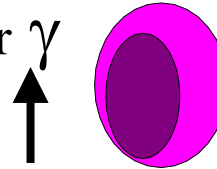
Favorise

- molécules d'adhésion
- infiltration Lymphocytaire



Activation des L_B

- production AC
- hyper γ

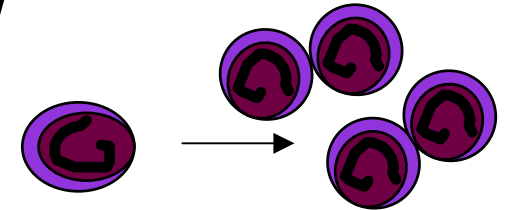


IL-6 ubiquitaire

- Cellules lymphoïdes
- Macrophages
- Cellules stromales
- Fibroblastes
- Cellules endothéliales

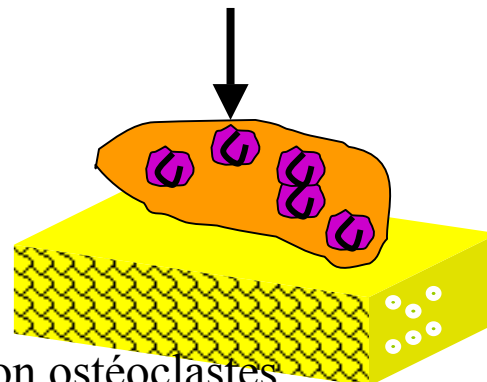
Activation des L_T

- prolifération
- vers cytotoxique (IL-17)



Protéines Phase active

- ↑ CRP
- ↑ SAA
- ↑ fibrinogène



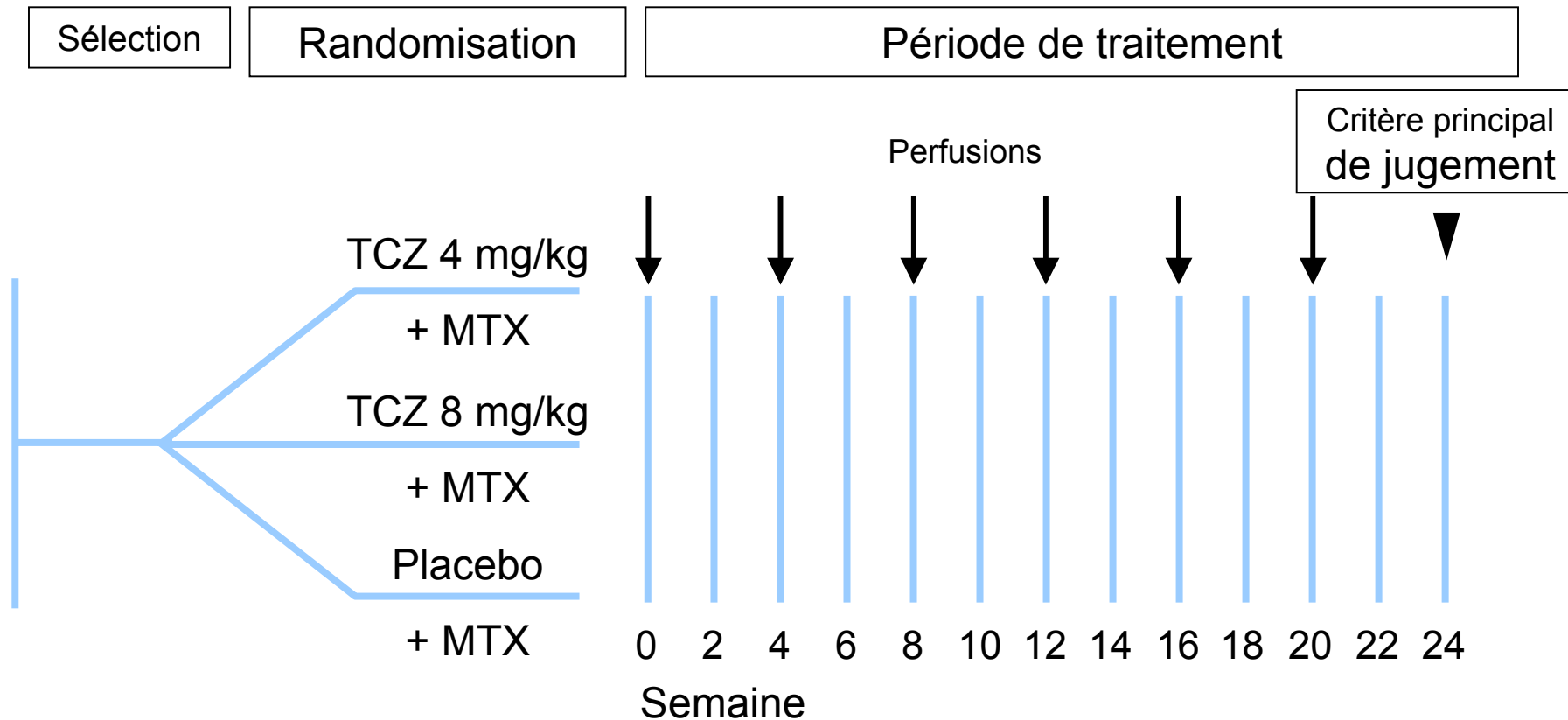
Activation ostéoclastes

Maturation des
Mégacaryocytes

↓
thrombocytose

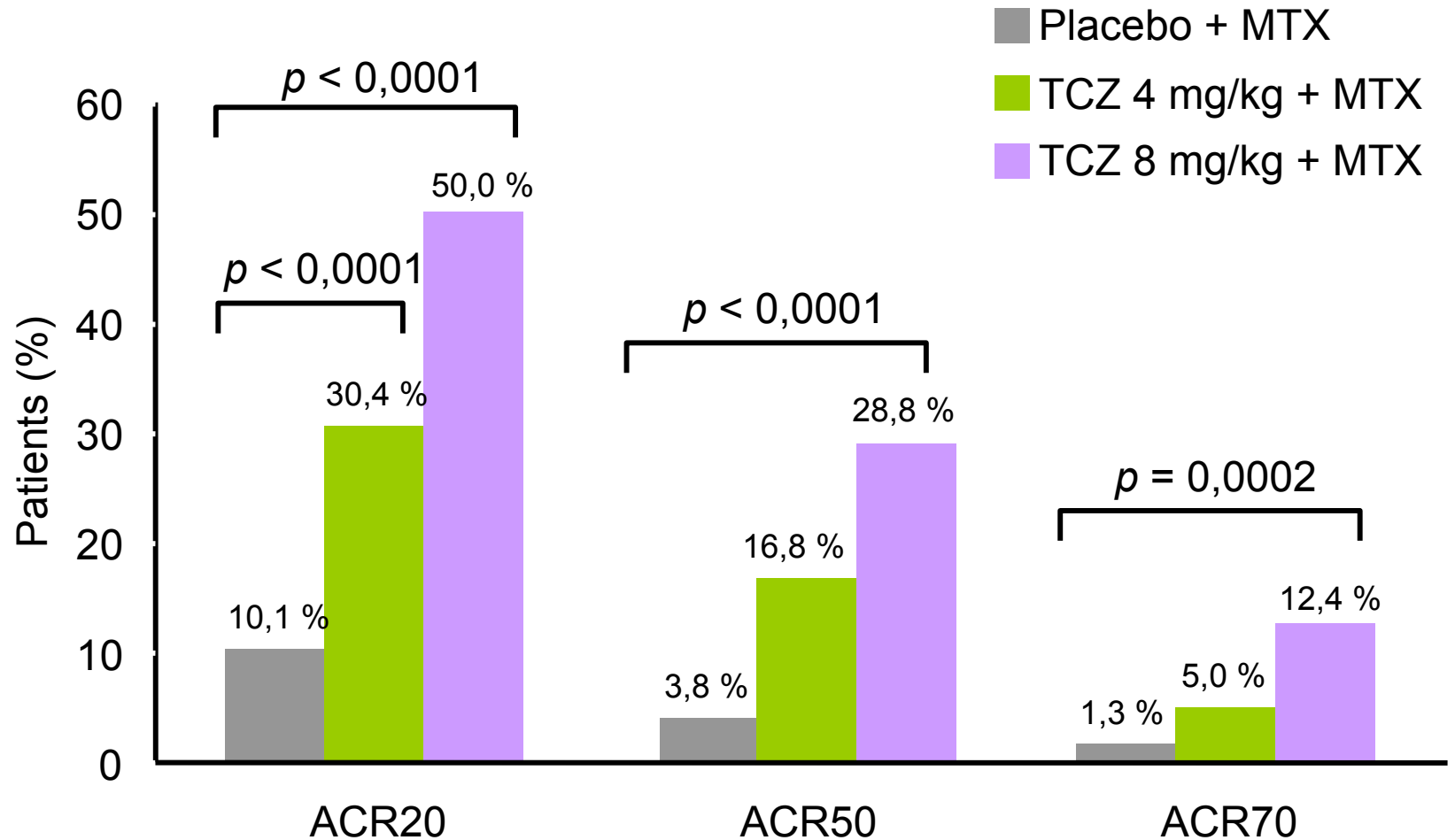


RADIATE : plan de l'étude (2)



Critère principal de jugement : réponse ACR20 à la semaine 24

RADIATE : amélioration significative des scores ACR sous tocilizumab (population ITT)



RADIATE : événements indésirables (EI)

	Placebo + MTX (n = 160)	TCZ 4 mg/kg + MTX (n = 163)	TCZ 8 mg/kg + MTX (n = 175)
Patients, n (%)			
Tout EI	129 (80,6)	142 (87,1)	147 (84,0)
EI imputable au traitement	86 (53,8)	107 (65,6)	111 (63,4)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	8 (5,0)	10 (6,1)	10 (5,7)
EI conduisant à l'adaptation de la dose	13 (8,1)	24 (14,7)	12 (6,9)
Décès	0	0	0

une vie après les anti TNF ?

HELP !!!

