

Mise au point sur la bonne utilisation des biothérapies

Atelier pratique du Colloque CEREMAI
17 Octobre 2015 - Montpellier

Dr Yves-Marie PERS
PHU Immunologie clinique et Thérapeutique ostéo-articulaire
CHRU Montpellier
ym-pers@chu-montpellier.fr

Check list avant biothérapie !

- Précisions sur les contre-indications éventuelles (absolues – relatives):
 - Insuffisance cardiaque (anti-TNF α); SEP familiale (anti-TNF α)
 - ATCD infections sévères
 - ATCD de tuberculose
 - ATCD de néoplasie < 5 ans
- Éliminer tout foyer infectieux latent (dents, sinus)
- +/- Avis spécialisé complémentaire (cardiologique ...)
- RX thorax
- IGRA/IDR (induration doit être < 5 mm, sinon Rifinah[®] 3 mois)
- Bilan biologique (sérologies virales: HBV, HCV, HIV) + EPS
- Mise à jour des vaccins

Efficacité des recommandations dans la prévention des cas de tuberculose latente

	Patient-years of exposure to TNF antagonists	No. of active TB cases	Active TB rate per 100,000 (95% CI)	IRR versus background (95% CI)	IRR versus EMECAR (95% CI)†
All TB cases					
Pre-OR	6,126	32	522 (369–738)	20.9 (12.0–36.8)	–
Post-OR	1,699	2	117 (29–470)	4.7 (0.5–18.9)	–
IRR _{recommendations} ‡	–	–	0.22 (0.03–0.88)	–	–
TB cases with RA only					
Pre-OR	4,780	27	564 (387–823)	22.6 (12.6–40.6)	6.2 (2.6–16.9)
Post-OR	1,049	1	95 (13–676)	3.8 (0.1–23.3)	1.0 (0.02–8.2)
IRR _{recommendations} ‡	–	–	0.17 (0.004–1.02)	–	–

* TB = tuberculosis; IRR = incidence risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval (see Table 1 for other definitions).

† EMECAR patients were patients with rheumatoid arthritis (RA) who were not treated with TNF antagonists and were followed up for 5 years in the Morbidity and Clinical Expression of Rheumatoid Arthritis study.

‡ IRR_{recommendations} = incidence risk ratio comparing the rates of active TB before (pre-OR) and following (post-OR) the official recommendations implemented on March 1, 2002 for the management of latent TB infection.

- Registre espagnol BIOBADASER
- 2002 : Reco. internationales avec Rx Thorax et IDR systématique
- 1700 patients avant 2002 et 1200 après 2002
- 32 BK avant 2002
- 2 cas de BK après 2002 dont un dans la PR (non traité malgré IDR +)
- Risque Relatif : 22,6 vs 3,8

Biothérapie et vaccinations

- **Avant le traitement:** réponse vaccinale ?
 - Études contradictoires, mais plutôt diminution de la réponse sous biothérapie et/ou Methotrexate et/ou CTC

==> par précaution, avant le début du Tt:

- 1) Mise à jour des vaccins
- 2) Proposer systématiquement le vaccin contre le pneumocoque (puis rappel 1/5 ans)
- 3) Si voyage prévu: vaccin fièvre jaune 3 semaines avant début de biothérapie (avis expert)

Biothérapie et vaccinations

- **Pendant le traitement**
- **Les vaccins vivants sont contre indiqués (selon les RCP)**
 - BCG
 - ROR
 - Varicelle
 - Fièvre jaune
 - Polio orale
- **Les vaccins inactivés sont autorisés**
 - Grippe (recommandé 1/an)
 - Hépatites A et B
 - Pentacoq (diphtérie/ tétanos/ polio/ coqueluche/ haemophilus influenza b)
 - Méningocoque, HPV
 - Pneumocoque (recommandé 1/5 ans)
 - Fièvre typhoïde
 - Polio par voie injectable

Hépatite virale B & DMARDs

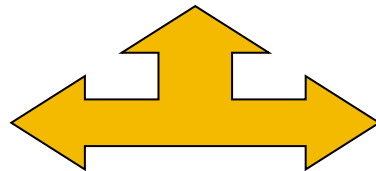
Avant tout traitement « à haut risque »
methotrexate, leflunomide, corticoïdes fortes doses, anti-TNF α , rituximab

Recherche Ag HBS, Ac HBs, Ac HBc



si positif, ADN VHB et transaminases

Maladie active



Maladie inactive



Traiter VHB avant



Prophylaxie / monitoring

Analogues : lamivudine, tenofovir, entecavir

Suivi d'une biothérapie

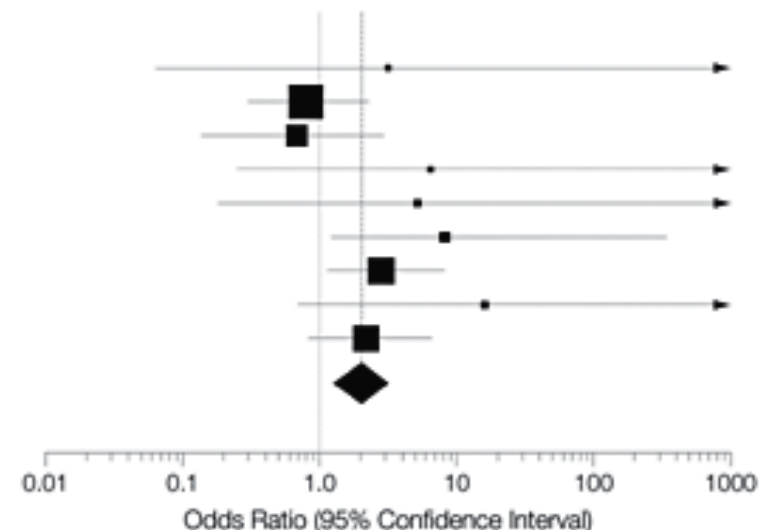
- Surveiller tolérance (clinique et biologique) et efficacité (clinique et radio) +++
 - **Arrêt des biothérapies en cas d'infection ++++**
- Si suspicion d'infection bactérienne: prélèvements
 - +/- contrôle bactériologique avant reprise
 - Reprise de la biothérapie après guérison complète
- Préventif: arrêt des biothérapies en cas de risque infectieux: chirurgie, avulsion dentaire... +/- couverture antibiotique

Risque infectieux sous anti-TNF

Méta-analyse des essais cliniques randomisés incluant les anti-TNF α comparés au placebo

Source	Serious Infections, No./Total		Odds Ratio (95% Confidence Interval)
	Anti-TNF	Placebo	
Maini et al, ³² 1998	2/87	0/14	3.13 (0.06-Infinity)
Lipsky et al, ⁹ 2000	21/342	7/86	0.76 (0.30-2.18)
Furst et al, ⁸ 2003	4/318	6/318	0.66 (0.14-2.83)
Van de Putte et al, ¹⁰ 2003	4/214	0/70	6.33 (0.30-Infinity)
Weinblatt et al, ¹¹ 2003	3/209	0/82	4.93 (0.19-Infinity)
Keystone et al, ⁶ 2004	16/419	1/200	7.90 (1.21-332.96)
St Clair et al, ⁷ 2004	40/749	6/291	2.68 (1.11-7.81)
Van de Putte et al, ³³ 2004	11/434	0/110	15.34 (0.71-Infinity)
Westhovens et al, ³⁴ 2004	25/721	6/361	2.13 (0.84-6.39)
Total	126/3493	26/1512	2.01 (1.31-3.09)

Test for overall effect:
Mantel-Haenszel $\chi^2 = 9.1$; $P = .002$



- Hétérogénéité des études
- Nombre d'infections graves plus fréquents sous anti-TNF α (cad nécessitant Antibiothérapie IV et/ou hospitalisation) : OR = 2,01

Biothérapies et CANCER

- Plusieurs Registres de patients (suédois ERA, allemand RABBIT et américain)
- Évaluation du Risque (SIR) de cancer sous anti-TNF α :
 - **SIR Global = 1 (0,8-1,2)**
 - SIR Sein = 0,8
 - SIR Colon = 0,5
 - SIR Poumon = 1,2
 - **SIR Lymphome = 1,7 (1,3-2,2)**
 - **SIR K cutanés non mélanome = 1,5 (1,2-1,8)**
 - SIR Mélanome = 2,3 (0,9-5,4)



On ne retrouve pas d'augmentation du risque de cancers sauf pour les K cutanés non mélanome cad Baso/Spino-cellulaires (OR 2)

Chirurgie et biothérapies

- 1. Chirurgie programmée:** arrêt en théorie: 5 demie vies
en pratique: enbrel® > 2sem / humira® et remicade® > 4sem
reprise après cicatrisation complète
si risque infectieux: +/- antibioprophylaxie
DMARDs: pas d'arrêt ?
- 2. Chirurgie « en urgence »:** arrêt des biothérapies
+/- antibioprophylaxie
- 3. Soins dentaires:** arrêt non systématique
 - **soins usuels** (caries, détartrage) et **implants:** pas d'arrêt
+/- antibioprophylaxie
 - **soins à risque infectieux** (extraction, abcès, granulome apical): arrêt et antibioprophylaxie

Grossesse et biothérapies

1. Contre indiqués pendant la grossesse

(recommandations officielles) mais pas de données suffisantes au niveau des études

2. Arrêt avant la grossesse:

- pour la femme

- pour l'homme

(selon CRAT) pas d'arrêt

3. Pas d'allaitement sauf infliximab, etanercept, adalimumab et certolizumab

Femme	Selon RCP	Selon Experts	CRAT
Infliximab	6 mois	2 mois	?
Adalimumab	5 mois	2 mois	?
Etanercept	Non précisé	3 sem	?
Certolizumab	5 mois	2 mois	NR
Rituximab	12 mois	6 mois	NR
Tocilizumab	6 mois	3 mois	NR
Abatacept	14 sem	18 sem	NR
Methotrexate	3 mois	30 jours	conception
Leflunomide	2 ans	3,5 mois	3,5 mois