UE Appareil Locomoteur
Médicaments de l'arthrose et des pathologies rhumatismales inflammatoires

L2

Dr BALDIN Bernadette
Centre Régional de Pharmacovigilance de NICE
22 Mars 2012

PLAN

- LES Anti inflammatoires non stéroidiens ou AINS
  - L'inflammation
  - Les prostaglandines
  - L'aspirine
  - Les AINS non salicylés

- Traitements des pathologies rhumatismales inflammatoires
  - Rôle des cytokines
  - Cible cytokinique:
    - Les AntiTNF alpha
    - L' anti interleukine 6 et 1
  - Cible cellulaire
    - Rituximab
    - Abatacept
  - Autres médicaments

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

LES ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS ou AINS

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

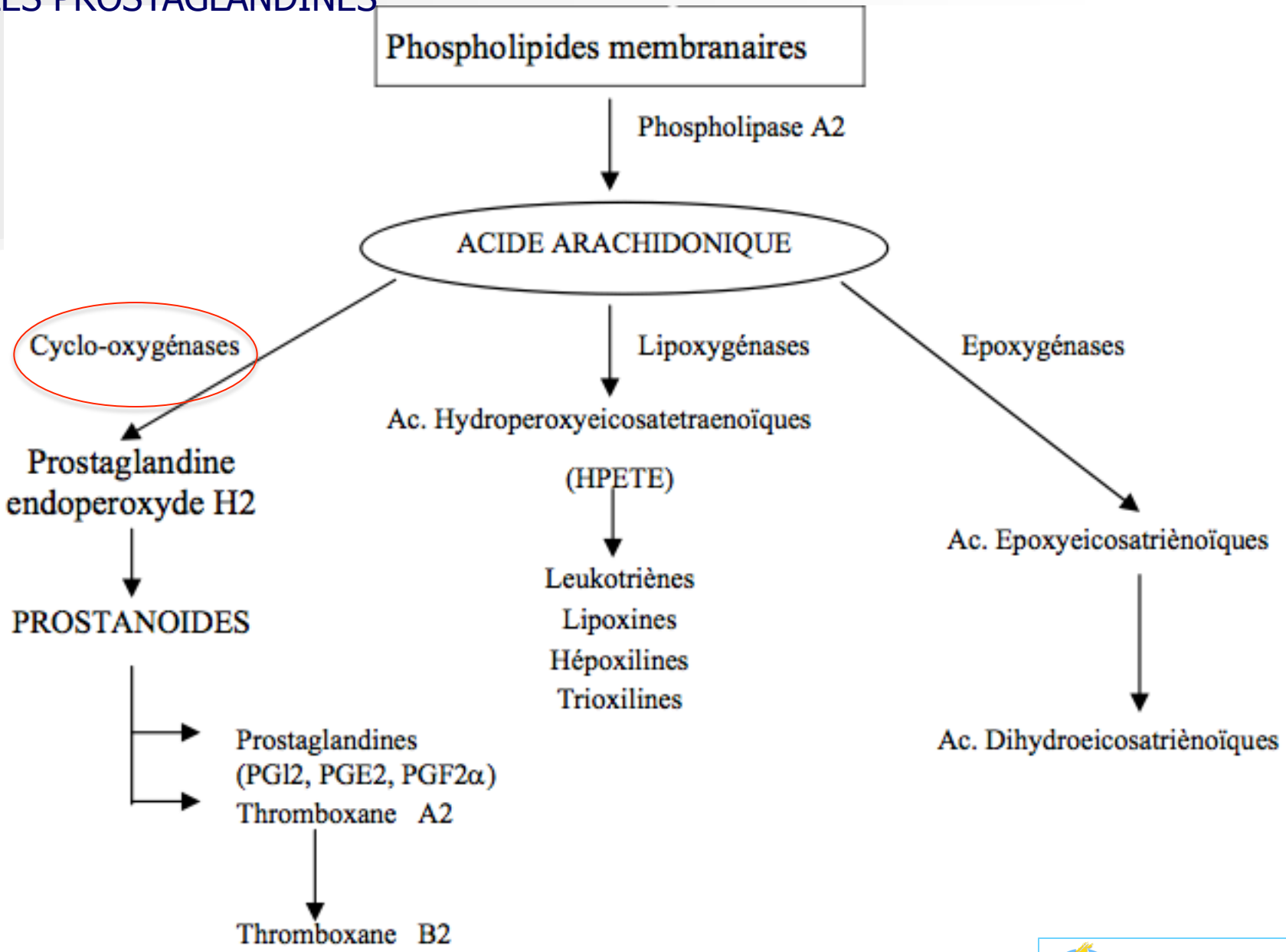
L'INFLAMMATION

- Réponse des tissus vascularisés à une agression
  - Processus complexe
  - Multiples partenaires

- Cellules de l'inflammation
  - Lymphocytes
  - Ponynucléaires,monocytes et macrophages
  - Mastocytes
  - Fibroblastes

- Médiateurs chimiques
  - Histamines, sérotoninergique
  - **Prostaglandines** et leucotriènes
  - **cytokines**

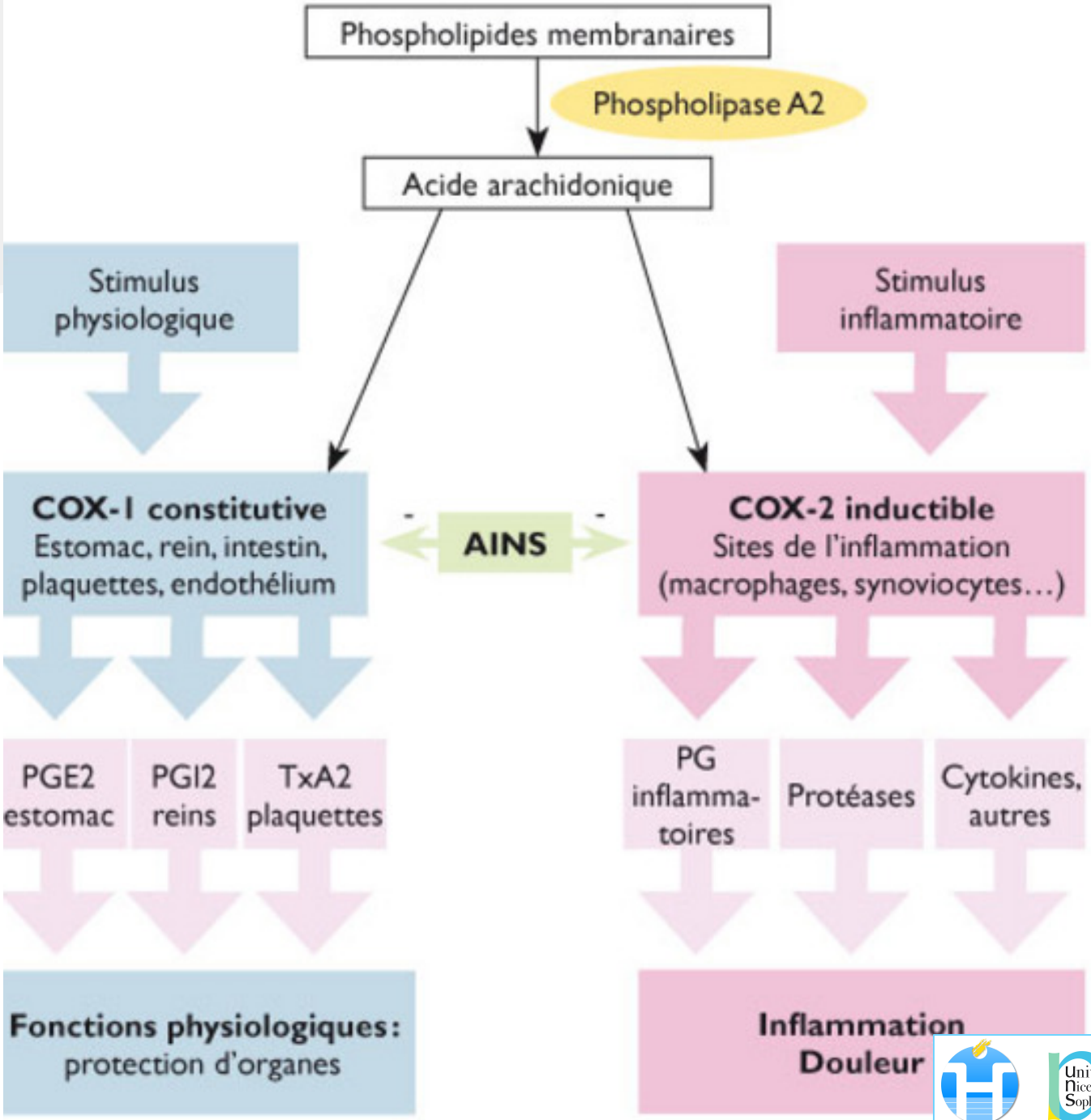
LES PROSTAGLANDINES



LES CYCLOXYGENASES

- COX 1:
  - Constitutive
  - Exprimé dans de nombreuses cellules dont les cellules épithéliales de l'estomac
  - Source de protection gastrique (PGE2 et I2)

- COX2
  - Inductible par l'IL1 lors des processus inflammatoires


Phospholipides membranaires
Phospholipase A2
Acide arachidonique
Stimulus physiologique
Stimulus inflammatoire
COX-1 constitutive
Estomac, rein, intestin, plaquettes, endothélium
AINS
COX-2 inductible
Sites de l'inflammation (macrophages, synoviocytes…)
PGE2 estomac
PGI2 reins
TxA2 plaquettes
PG inflamma-toires
Protéases
Cytokines, autres
Fonctions physiologiques: protection d'organes
Inflammation
Douleur

LES PROSTAGLANDINES (1)

- PGE2:
  - vasodilatation des artérioles et migration de leucocytes
  - Ralentissement du transit intestinal
  - Inhibition de la sécrétion acide gastrique
  - Augmente la sécrétion du mucus dans tout le tractus gastro intestinal
  - Augmente la diurèse et le flux sanguin rénal

- PGF2 alpha: vasoconstriction des veinules
  - Augmente la PA pulmonaire et peu la PA systémique

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

LES PROSTAGLANDINES (2)

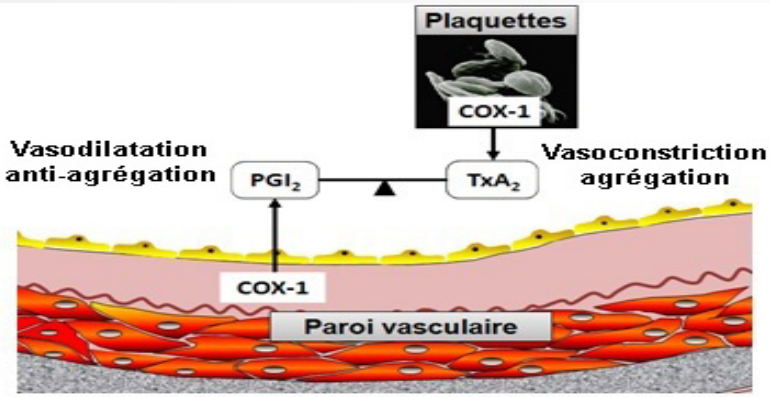
- PGI2: ou prostacycline synthétisée au niveau de la paroi des artères
  - Action antiagrégante
  - Diminution de la PA en inhibant la vasoconstriction artériolaire antagoniste de la Thromboxane A2
  - Inhibition de la sécrétion acide gastrique
  - Augmente la sécrétion du mucus dans tout le tractus gastro intestinal

- PGD2:
  - Vasodilatateur à dose faibles
  - Vasoconstricteur à doses fortes

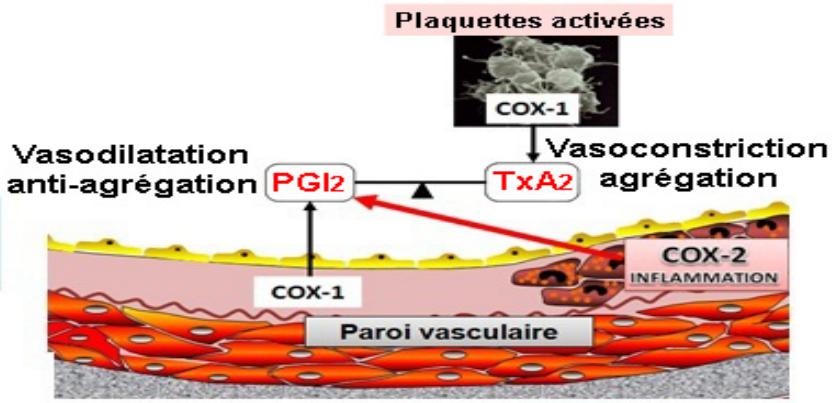
THROMBOXANE A2

- Puissant vasoconstricteur
- Produit par la paroi des vaisseaux
- Antagoniste de la PGI2
- Augmente l'agrégation des plaquettes
- Déclenche la coagulation
- Augmentation de la PA par vasoconstriction des artérioles

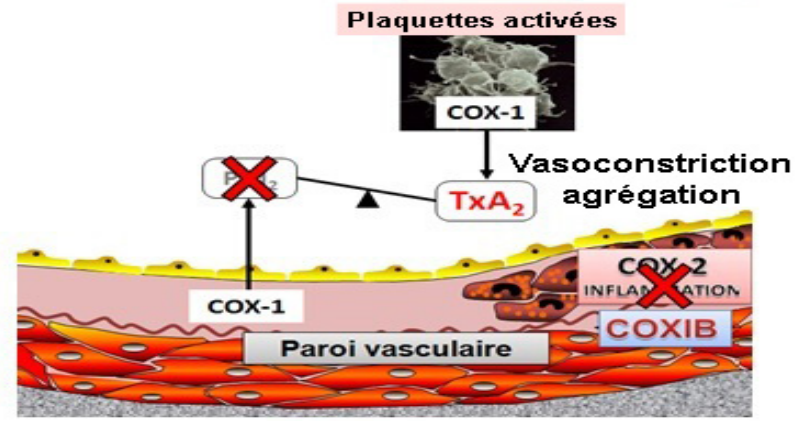
Conditions normales



Conditions inflammatoires



Conditions inflammatoires + Coxib



ORGANES	EFFETS	PROSTAGLANDINES ET THROMBOXANES
Vaisseaux	vasoconstriction vasodilatation	PGF_2, TXA_2 PGI_2 (le plus actif), PGE
Plaquettes	pro-agrégant anti-agrégant	TX A2 PGE, PGI_2
Bronches	contraction dilatation	PGF, TXA_2 PGE, PGI_2
Intestin	nausées, diarrhée	PGE, PGF
Estomac	diminution de la sécrétion gastrique	PGE, PGI_2
Utérus	contractions	PGE, PGF
Rein	augmentation du débit sanguin rénal	PGE_1, PGI_2

PROSTAGLANDINES et RECEPTEURS

RECEPTEUR	Agrégation plaquettaire	Tonus musculaire lisse	Agoniste de référence	Second messager
DP	-		PgD2	↑AMPc
EP		-	PgE2	↑AMPc
FP		+	PgF2 α	IP3/DAG/Ca++
IP	-	-	PgI2	↑AMPc
TP plaquettes	+		TXA2	IP3/DAG/Ca++

L'augmentation d'AMPc intracellulaire relâche le muscle lisse vasculaire
L'augmentation du taux de calcium contracte le muscle lisse vasculaire et induit l'agréation des plasuettes

PROPRIETE des AINS

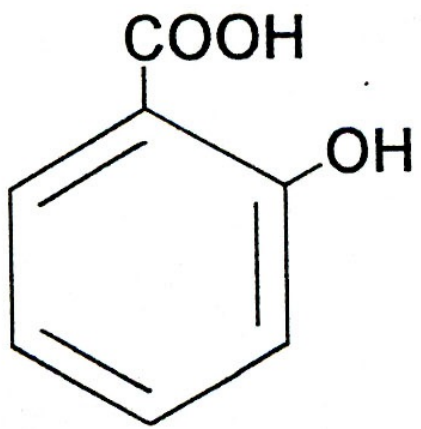
- Antipyrétique:
  - Fièvre = mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification de la thermorégulation
  - Présence de facteurs pyrogènes
    - Interleukine 1
    - TNF α
      - Induction de la synthèse des PgE2
- Antalgique
  - Les prostaglandines abaissent le seuil de réponse des nocicepteurs périphériques (terminaisons des fibres C et A δ)et augmentent l'intensité message nociceptif
- Anti inflammatoire



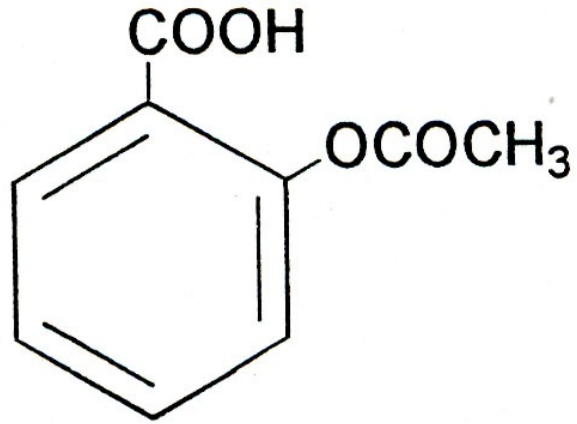
L'ASPIRINE

- Extrait de l'écorce de saule = Utilisée par Hippocrate
  - 1829 :Isolement de l' acide salicylique par Leroux
    - Salicine (salix en latin = saule)
    - Hydrolyse
      - Alcool + alcool salicylique
      - Transformation en acide salicylique
      - Acétylation en acide acétylsalicylique
  - 1893 :1ère fabrication industrielle par Bayer
  - 1899: commercialisation en France sous le nom d'Aspirine
    - Nom qui dérive de la Spiraea ulmaria (reine de prés) qui contient aussi de la salicine
  - Production de plus de 100 000 tonnes par an

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur



Acide salicylique



Acide acétylsalicylique (Aspirine)

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

MODE d'ACTION de l'ASPIRINE

- Blocage des cycloxygénases (COX 1 et 2)
  - Irréversible par l'Acide acétylsalicylique
    - Par acétylation de résidus sérine
  - Réversible par l'acide salicylique produit de la désacétylation de l'acide acétylsalicylique

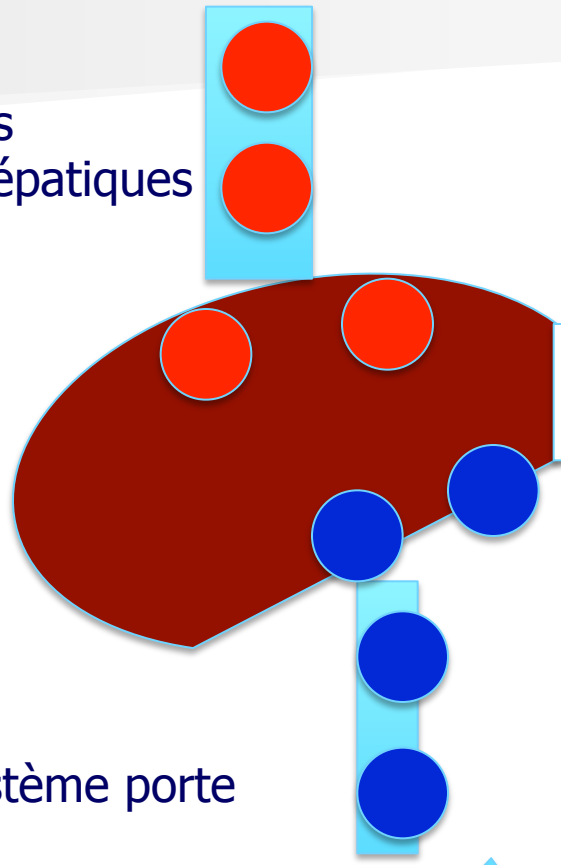
- Inhibition de la formation de TXA2 pendant 8 à 10 jours
  - Effet obtenu à partir de 40 mg
  - irréversible

- Activité antalgique, AINS et antipyrétiques
  - Dépende de la dose entre 1 et 3 grammes / jour
  - Réversible par rapide transformation en acide salicylique au niveau hépatique

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

Aspirine

Acide salicylique



BLOCAGE REVERSIBLE
DES COX
À dose fortes > 500mg / prise

BLOCAGE IRREVERSIBLE
DE LA COX 1 plaquettaire
À dose faibles > 40mg / prise

Acide acétylsalycilique

LES ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS non salicylés

- Classe médicamenteuse très prescrite +++

- Classification chimique
  - Arylcarboxyliques
  - Dérivés oxicam
  - Famille des coxibs

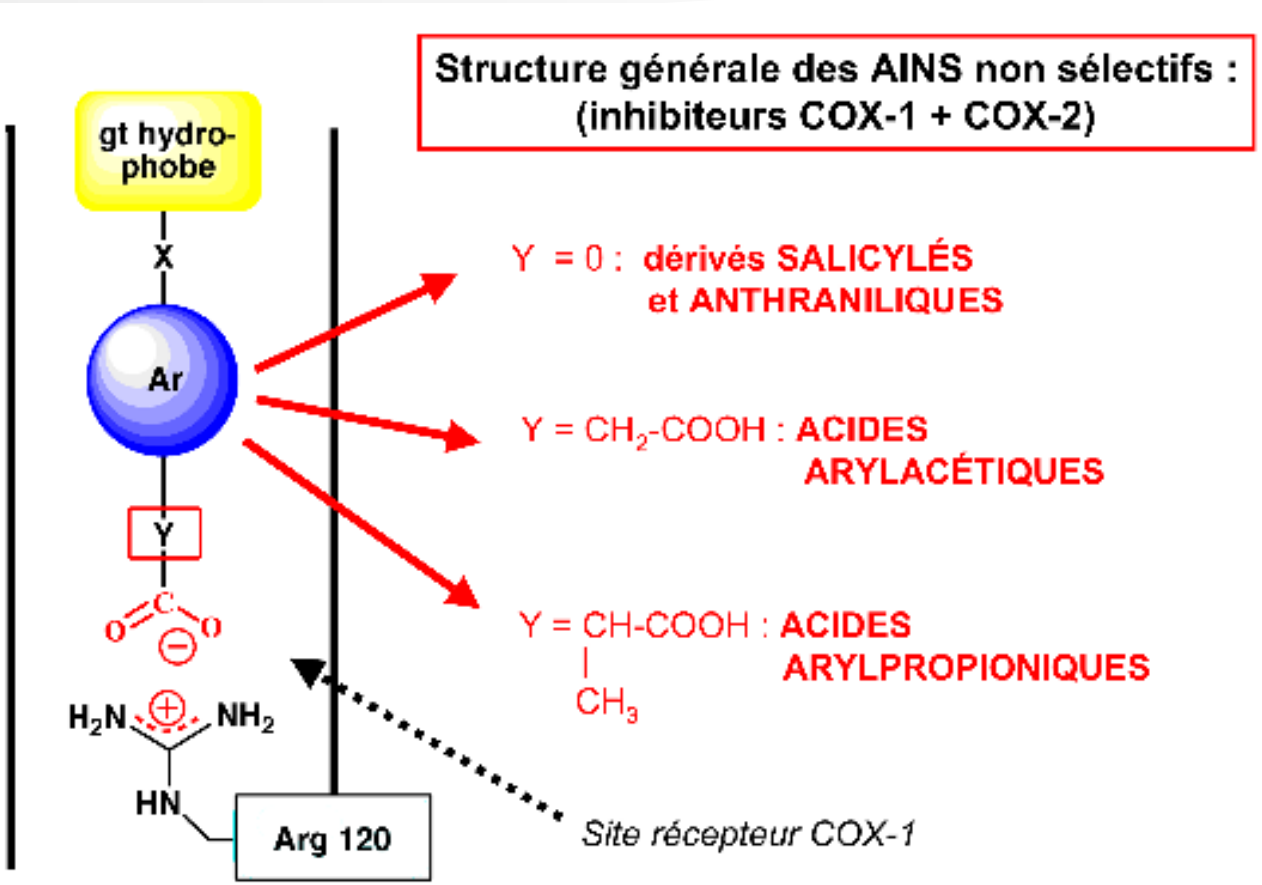
- Classification par degré de sélectivité des COX

Classification chimique des AINS

- Les arylcarboxyliques
  - dérivé de l'acide acétique
    - Diclofénac
    - Kétorolac
    - Etodolac
    - Indométhacine
  - Dérivé de l'acide anthranilique
    - Acide méfénamique
    - Acide niflumique
  - Dérivé de l'acide propionique
    - Ibuprofene
    - Flurbiprofène
    - Naproxene
    - ketoprofene
- Les oxicam
  - Piroxicam
  - Tenoxicam
  - meloxicam
- Les Coxibs
  - Celecoxib
  - étoricoxib
- Autres
  - Nimésulide

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

Structure chimique des arylcarboxyliques



Classification par sélectivité des COX

- COX 1> COX 2:
  - Aspirine
  - Ibuprofène
  - Kétoprofène
  - naproxène
- COX 1 = COX2
  - Piroxicam
  - diclofenac
- COX2>COX1:
  - Meloxicam
  - Celecoxib
  - Etoricoxib
- COX 2 >>> COX 1
  - parecoxib

PHARMACOCINETIQUE DES AINS

- Bonne biodisponibilité: 70 à 80%
- Forte liaison aux protéines plasmatiques
- Diffusion dans les tissus et fluides
- Métabolisme hépatique:
  - cytochrome P450 2C9 pour célécoxib
- Elimination rénale (2/3) et fèces (1/3)
- Demi vie d'élimination VARIABLE

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

DEMI VIE D'ELIMINATION

- DEMI VIE COURTE (< 6h)
  - Diclofenac 1h
  - Kétoprofène 1,5 à 2 h
  - Ibuprofène 2 à 3 h
- DEMI VIE INTERMEDIAIRE (6 à 24 h)
  - Célecoxib 10 – 15h
  - Naproxène 15h
  - Méloxicam 20h
  - Etoricoxib 20- 26h
- DEMI-VIE LONGUE > 24h
  - Piroxicam 40 à 100 h
  - Tenoxicam 70 h

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

TOLERANCE

- TOXICITE DIGESTIVE ++++
- TOXICITE RENALE ++
- TOXICITE CUTANEE
- TOXICIE CARDIAQUE
- TOXICITE NEUROLOGIQUE

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

MALADIE CHRONIQUE ➔ Articulations des membres

ETIOLOGIE INCONNUE

- Agent infectieux ?
  Rôle possible de « superantigène »
- Rupture de la tolérance normale au soi
  Considérée comme une maladie auto-immune

4 GRANDES CARACTERISTIQUES

- Inflammation synoviale persistante
- Atteinte symétrique des petites articulations (mains, poignets)
- Extension progressive aux grosses articulations
- Destruction des structures intra et péri articulaire

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

↓

STIMULUS

↓

MACROPHAGES de la mb SYNOVIALE
LYMPHOCYTES ACTIVES (TCD4)

↓

SECRETION de CYTOKINES
IL 2, 6, 8
TNF a TNF g
GM-CSF, PDGF

Inflammation tissu + liquide synovial	Prolifération synoviale	Lésion Osseuse, cartilagineuse	Signes généraux

↓

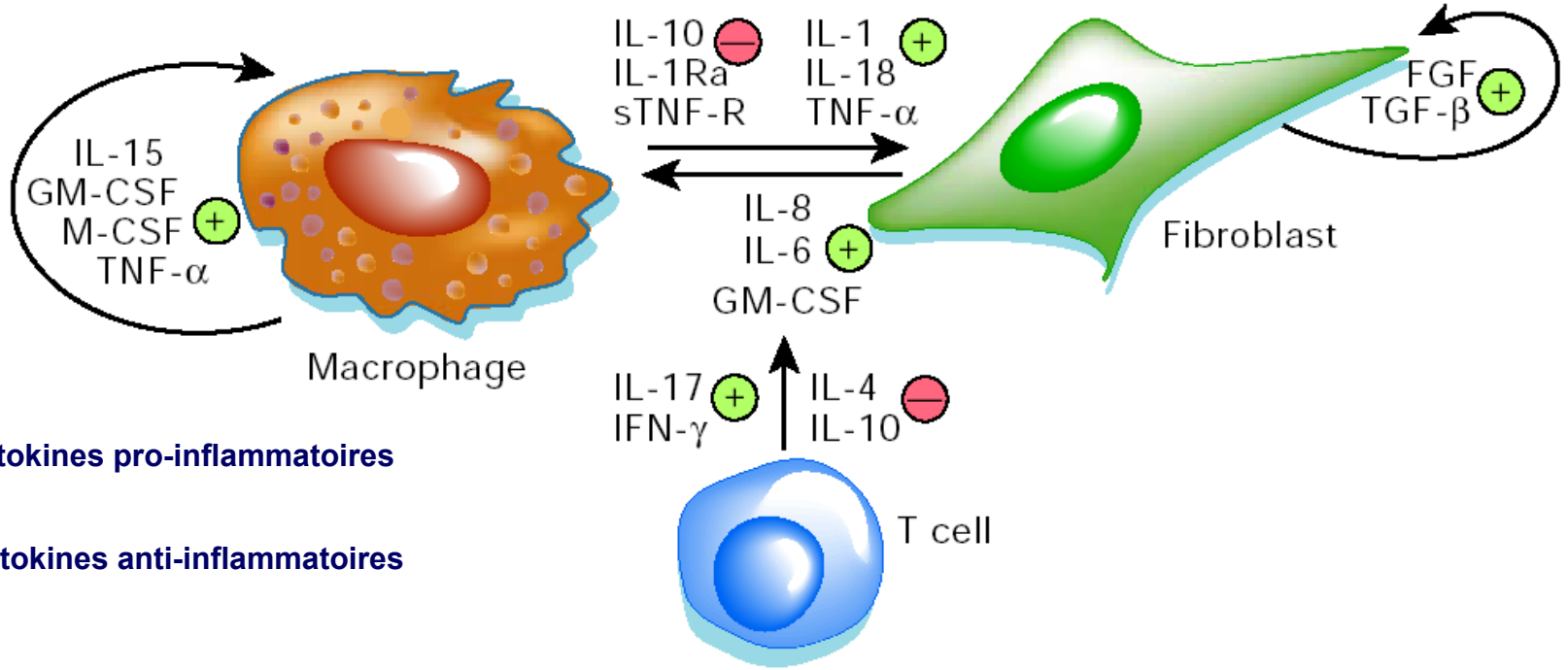
INFLAMMATION PERMANENTE

↓

PROLIFERATION de PANNUS
DESTRUCTION du CARTILAGE
DEGRADATION de la MATRICE OSSEUSE

(pannus : tissu de granulation vasculaire composé de fibroblastes proliférants de petits vaisseaux
collagénase et de la stromélysine (E de dégradation)

Rôle des cytokines



+ **Cytokines pro-inflammatoires**

- **Cytokines anti-inflammatoires**

Déséquilibre des cytokines pro et anti-inflammatoires dans la PR

Pro-inflammatoires

IL1

TNF alpha

IL6 et 8

IL12 et 15

IL 17 et 18

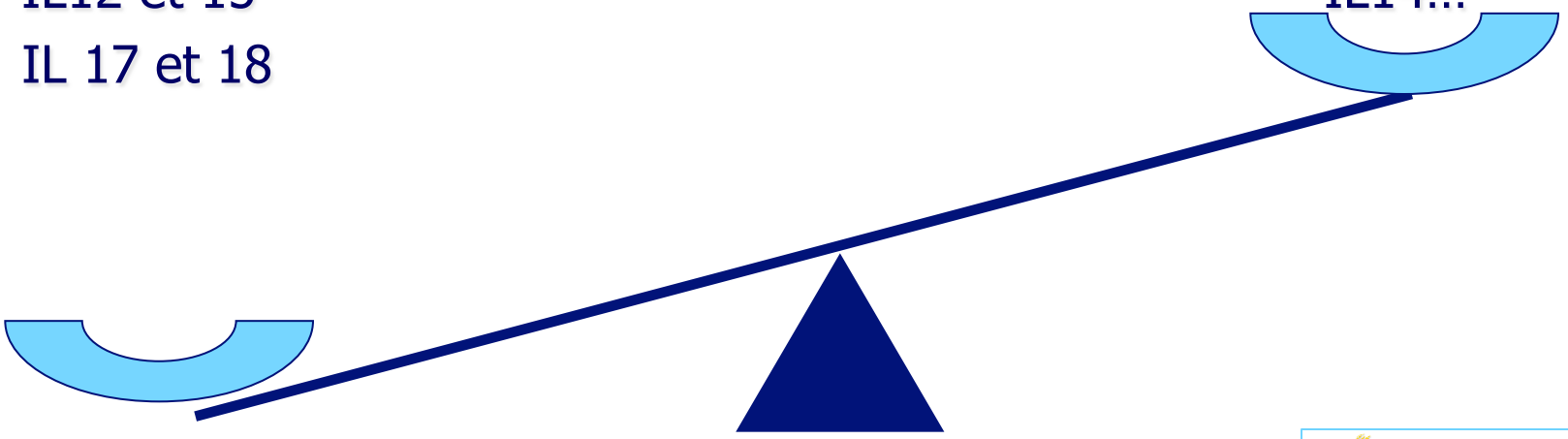
Anti-inflammatoires

IL 1-RA

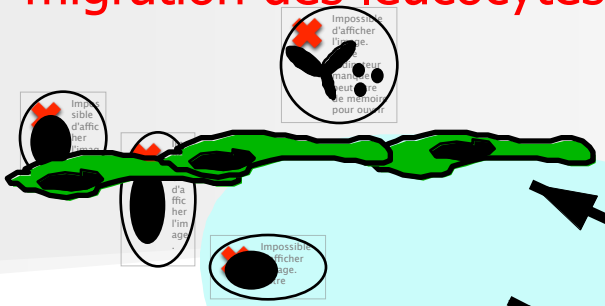
IL 4 et 10

TGF-β

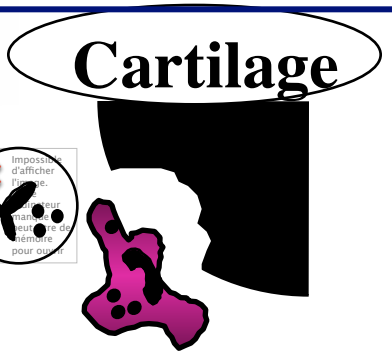
IL14…



Actions des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les synoviocytes macrophagiques



Activation des cellules endothéliales
migration des leucocytes



Sécrétion de métalloprotéases

TNFalpha
IL1β
IL8

Activation des leucocytes

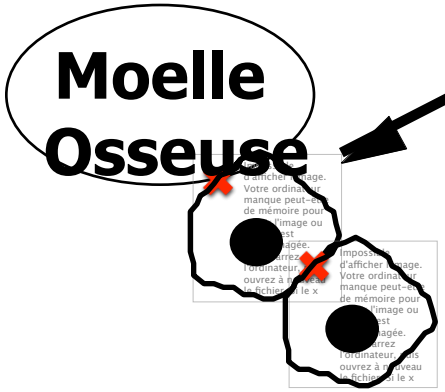


TNF α
GM-CSF
IL6

IL1β
IL6



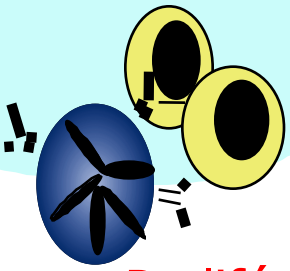
Prolifération des fibroblastes
sécrétion de métalloprotéase



Inhibition de l' érythropoïèse
stimulation des cellules myéloïdes
production de plaquettes



Synthèse des protéines de l' inflammation



Prolifération et maturation des lymphocytes

Comment bloquer ces cytokines pro-inflammatoires?

- Quelles cibles?
  - Cibles cytokiniques
    - TNF alpha
    - Interleukine 6
    - Interleukine 1
  - Cibles cellulaires
    - Lymphocyte B
    - Lymphocyte T

Le TNF ALPHA cytokine pro inflammatoire

- Sécrétion par les macrophages , les monocytes ,les lymphocytes T,
- Précurseur pro-TNF =➔ TNF alpha par l' action d' une endopeptidase à zinc
- Forme soluble et transmembranaire

- Stimule la sécrétion d' autres médiateurs de l' inflammation: IL6, IL1, leucotriènes
  - Rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (Polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies)
  - Activation du système immunitaire lors des processus infectieux par stimulation de l' activité phagocytaire des leucocytes
    - effet bénéfique par activité cytotoxiques des cellules effectrices

    vis à vis des cellules infectées

- Effets systémiques
  - Somnolence
  - Amaigrissement
  - Stimulation de l' hématopoïèse
  - Fièvre

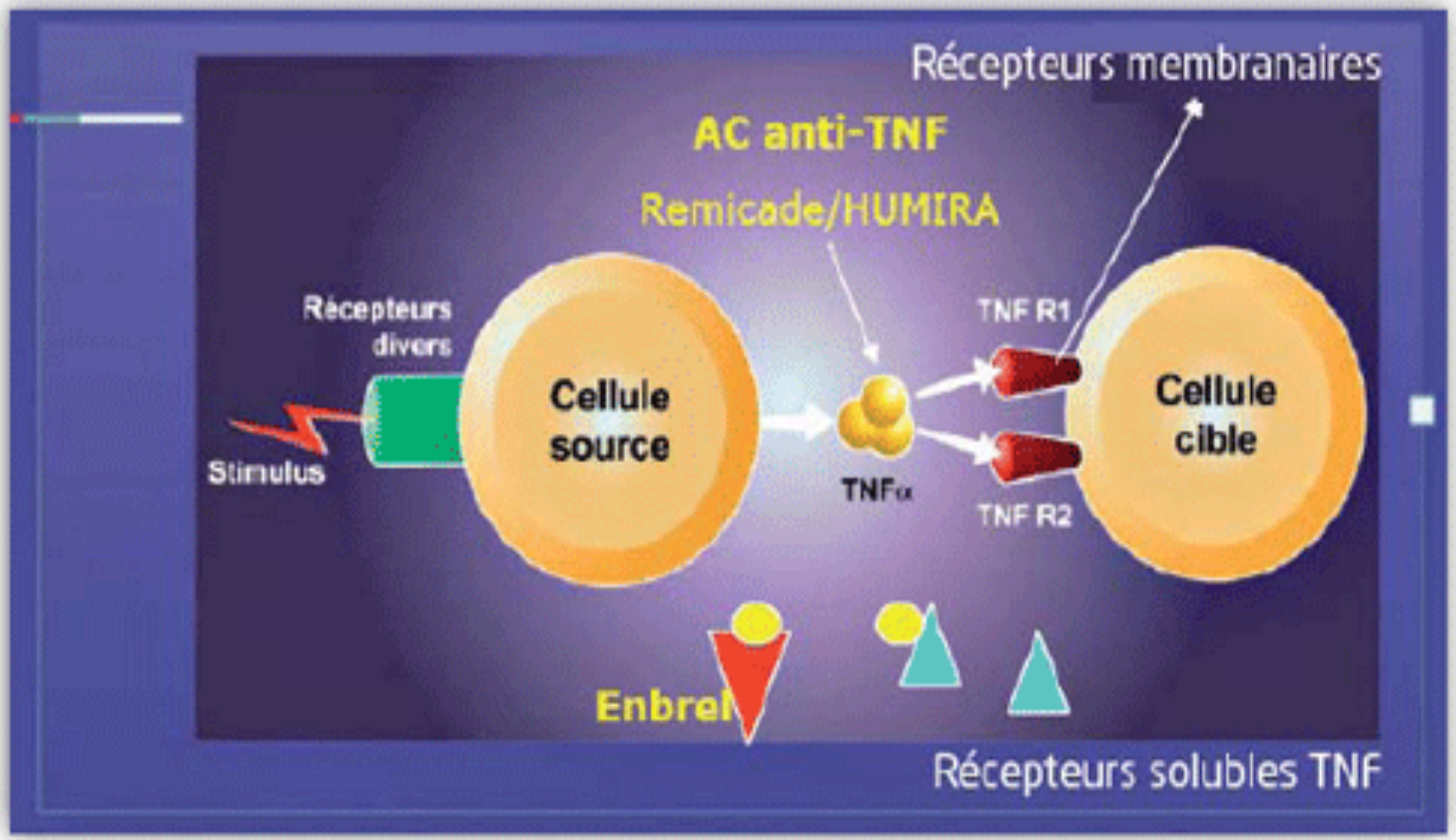
Récepteur du TNF alpha
= TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR
TNFR

RECEPTEURS MEMBRANAIRES et SOLUBLES = 2 types de récepteurs

- situés dans la plupart des cellules, hépatocytes, myocytes, adipocytes

- TNFR soluble: régule l'activité biologique du TNF
  - TNFR1 ou P55 (55 kilodalton): médiateur des effets délétère
  - TNFR2 ou P75 (75 kilodalton) : médiateur des effets immunomodulateurs

Les anti TNF Alpha



LES ANTI-TNF ALPHA: mécanisme d'action

- Action directe sur le TNF soluble et membranaire
  - Par liaison aux formes monomériques et trimériques du TNF alpha soluble
  - neutralisation du TNF alpha soluble

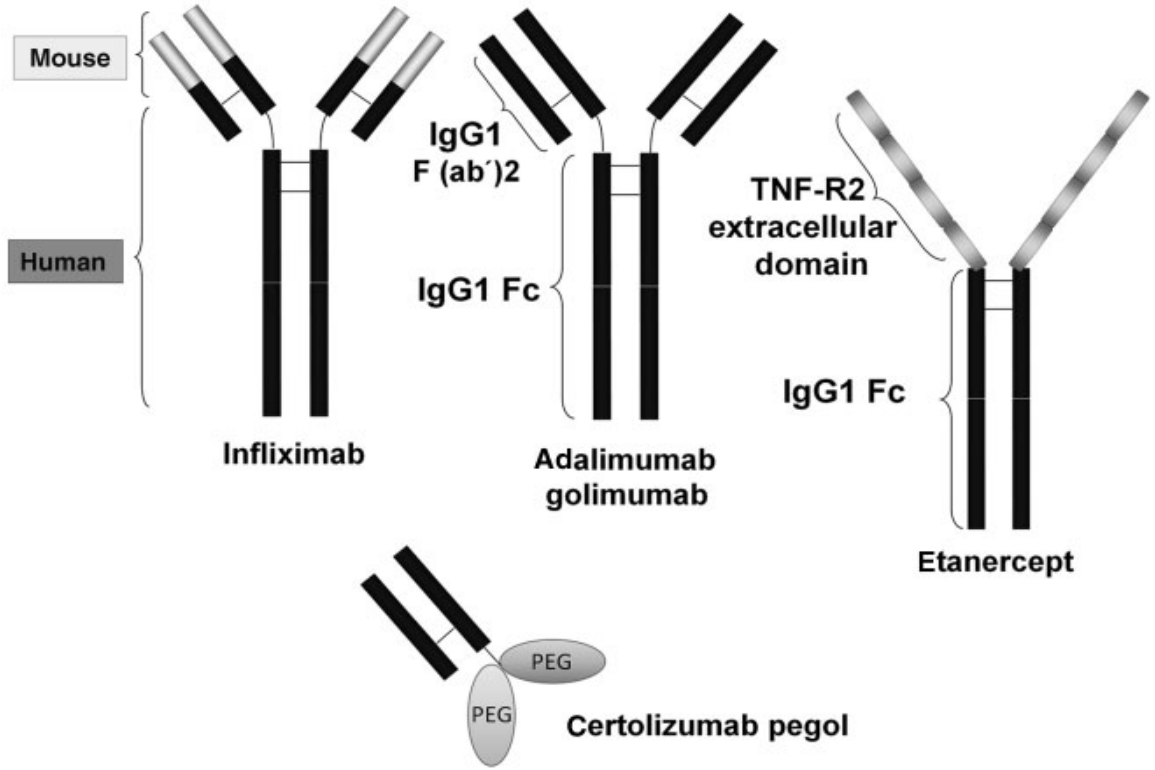
- Mort Cellulaire
  - Fixation aux lymphocytes T activés
  - Apoptose des lymphocytes T activés
  - Par action indirecte
    - Toxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC)
    - Toxicité cellulaire dépendante du complément C1q (CDC)
    - Signal cellulaire par action sur le TNF transmenbranaire

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

Les antiTNF

- Les Ac monoclonaux
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Certolizumab
  - golimumab

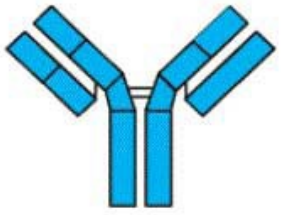
- Récepteurs diméres solubles = ÉTANERCEPT



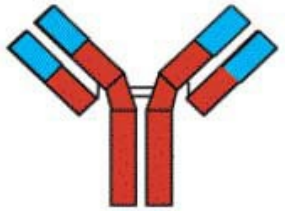
Les Ac monoclonaux

- anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B
  - reconnaissent un type unique de site antigénique
  - Homogènes

- Souris = ... MOMAB
- Chimère = ... XIMAB
  - humanisation à 75%
- Humanisé = ... ZUMAB
  - humanisation à 95%
- Humain = ... MUMAB



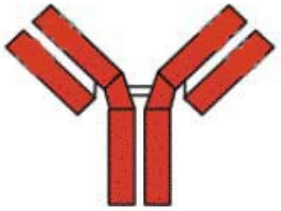
Souris



Chimère

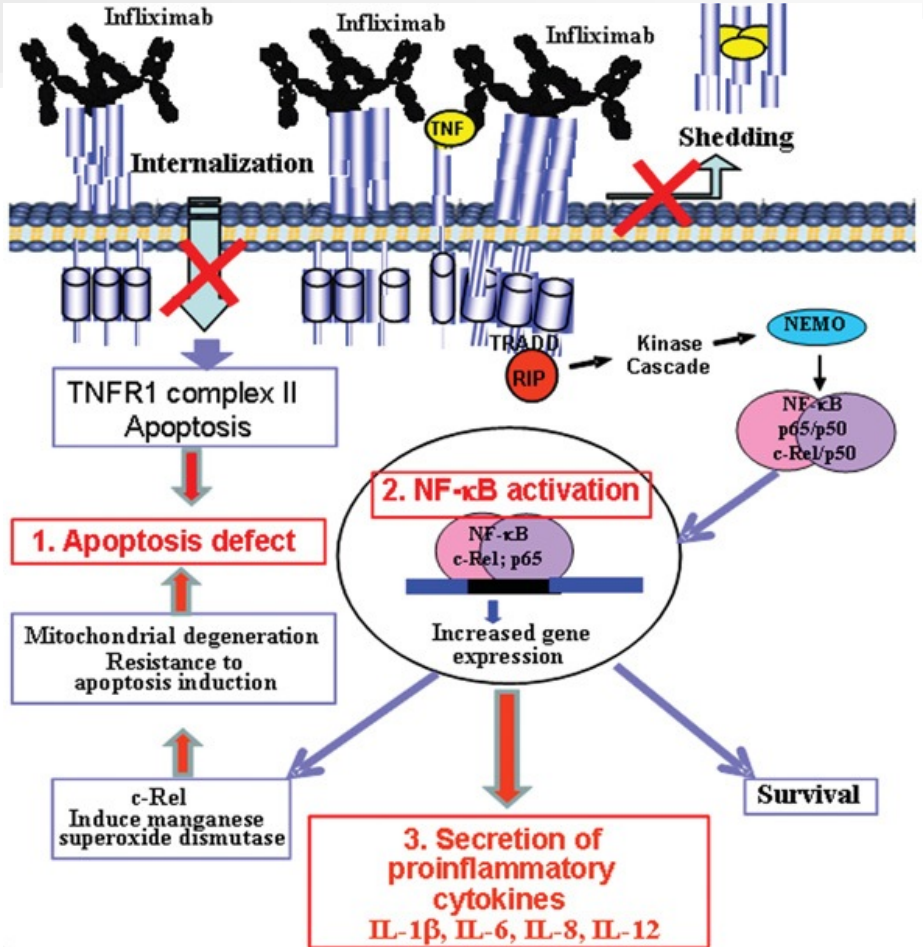


Humanisé



Humain

INFLIXIMAB (REMICADE®)



- Grande affinité pour récepteurs membranaires et solubles
- diminution de l'internalisation des récepteurs
- diminution de activation du NF-κB (nuclear factor kappa B= facteur de nécrose tumorale)
- diminution de la sécrétion des cytokines pro inflammatoires

INFLIXIMAB Remicade

- Flacon de 100 mg à diluer
- Perfusion lente
- Hospitalisation nécessaire
- Surveillance pendant 3h après la fin de la perfusion
- Posologie de 3 à 5 mg/kg selon les indications
- Prémédication ?

ADALIMUMAB (HUMIRA®)

- Liaison aux récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire

- Modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF
  - variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes : ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1

- Coefficient d'inhibition du TNF alpha de 50 % pour une concentration plasmatique d'adalimumab de 0,1-0,2 nM

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

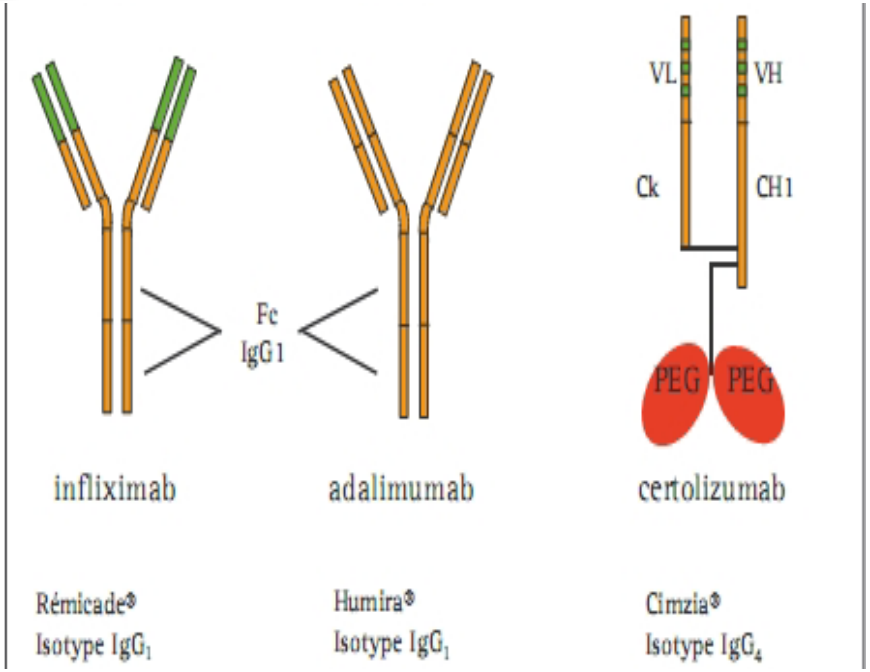
ADALIMUMAB HUMIRA

- Stylos ou seringues de 40 mg/0,8ml
- Auto administration après éducation du patient
- ATTENTION le Bouchon contient du LATEX

CERTOLIZUMAB (CIMZIA®)

- Ac momoclonal humanisé

- Pégylation = Absence de la fraction Fc
  - Pas de toxicité cellulaire dépendant des Ac et/ou du complément
  - Diminution des réactions locales
  - Maintien d'une concentration efficace
  - Meilleure pénétration
  - Distribution prolongée dans les tissus inflammatoires



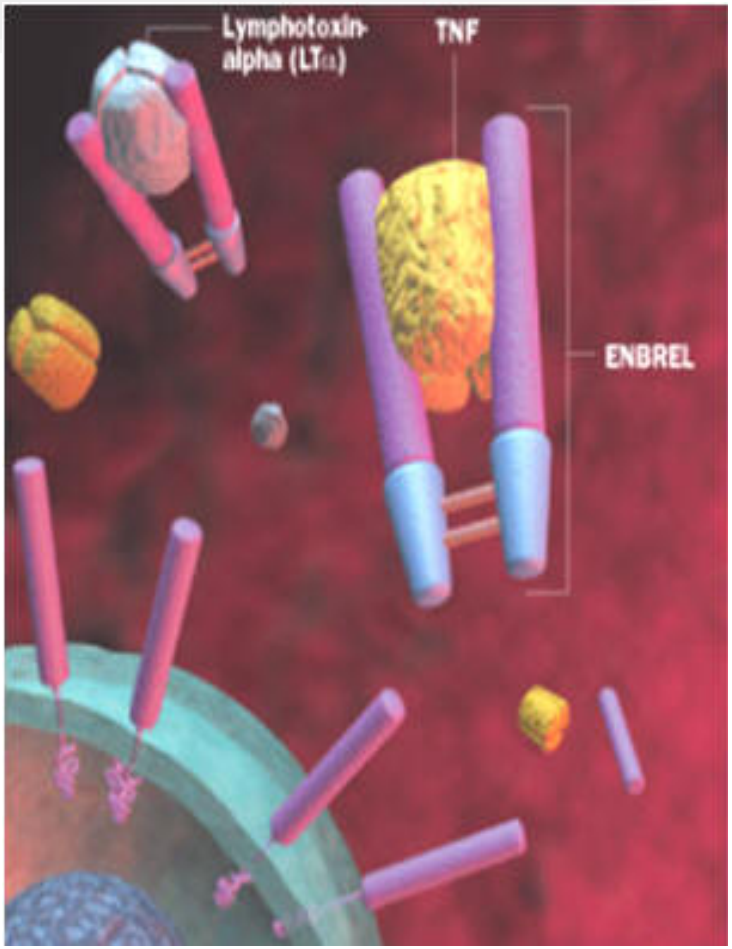
CERTOLIZUMAB

- Seringue préremplie de 200 mg/ml
- Voie sous cutanée
- Auto administration par le patient
- Tous les 15 jours

Caractéristiques des anti-TNF α

	Mode d'action		Demi vie d'élimination	Mode d'administration	Intervalle d'administration
	Neutralisation TNF	Apoptose CDC, ADCC			
infliximab	oui	oui	10 j (détectable au moins 8 semaines)	IV	6 à 8 semaines
adalimumab	oui	oui	14 j	SC	15 j
certolizumab	oui	non	14 j	SC	4 semaines
Etanercept	oui	Oui ????	130 h	SC	15 jours

ETANERCEPT (ENBREL®)



- récepteurs solubles (protéine de fusion)
- affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères
- inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires
- la présence d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

ETANERCEPT ENBREL®

- Seringues préremplies, stylos 25 et 50mg/ml
- Auto administration après éducation du patient
- ATTENTION le Bouchon contient du LATEX

CONTRE INDICATIONS des ANTITNF α

- <u>CONTRE-INDICATIONS</u>
  - Tuberculose active
  - Autres infections sévères
  - Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV NYHA)
  - Néoplasies ou hémopathies de moins de 5 ans à potentiel évolutif
  - Maladie démyélinisante

- <u>CONTRE - INDICATION RELATIVE</u>
  - Ulcère cutané et Infection chronique,
  - Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
  - Lésions précancéreuses: polypes vésicaux, coliques, dysplasies du col de l' utérus et myèlodysplasie
  - Cancer de plus de 5 ans traités et considérés comme guéris

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

TOLERANCE des ANTI TNF α

- Réactions liées à la perfusion (prémédication?) pour infliximab ou réactions aux sites d'injection pour adalimumab, certolizumab et etanercept
- Réactions retardées
- RISQUE INFECTIEUX
  - TUBERCULOSE +++++
    - PREVENTION OBLIGATOIRE (tubertest, radio pulmonaire, interrogatoire…)
  - AUTRES INFECTIONS
    - Légionellose, infections cutanées…….

- Développement des anticorps antiinfliximab antiadalimumab …
- Insuffisance cardiaque
- Cancer (risque non prouvé) et lymphome

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

INTERLEUKINE 6

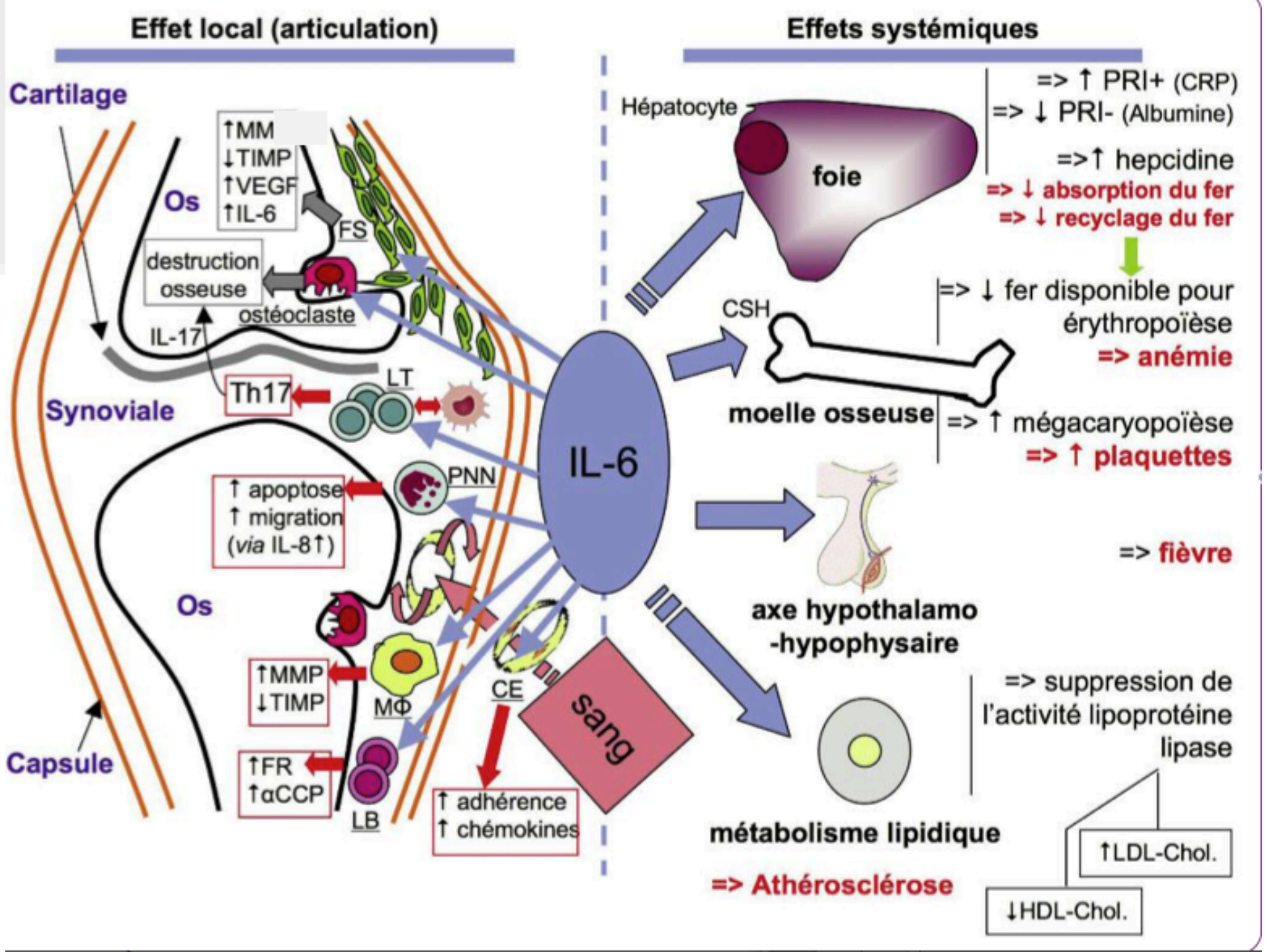
- Sécrétée par les macrophages, lymphocytes, fibroblastes……..
- Produite en excès dans la synoviale enflammée
  - Recrutement et activation de nombreuses cellules du tissu synovial
  - Sécrétion de cytokines
  - Auto entretien de la sécrétion d'IL6

- Excès d'IL6
  - Sur activation des ostéoclastes
  - Sécrétion des métallo préotéinases par les fibroblastes
    ➔dégradation du cartilage par atteinte des fibres de collagène

RECEPTEURS IL 6

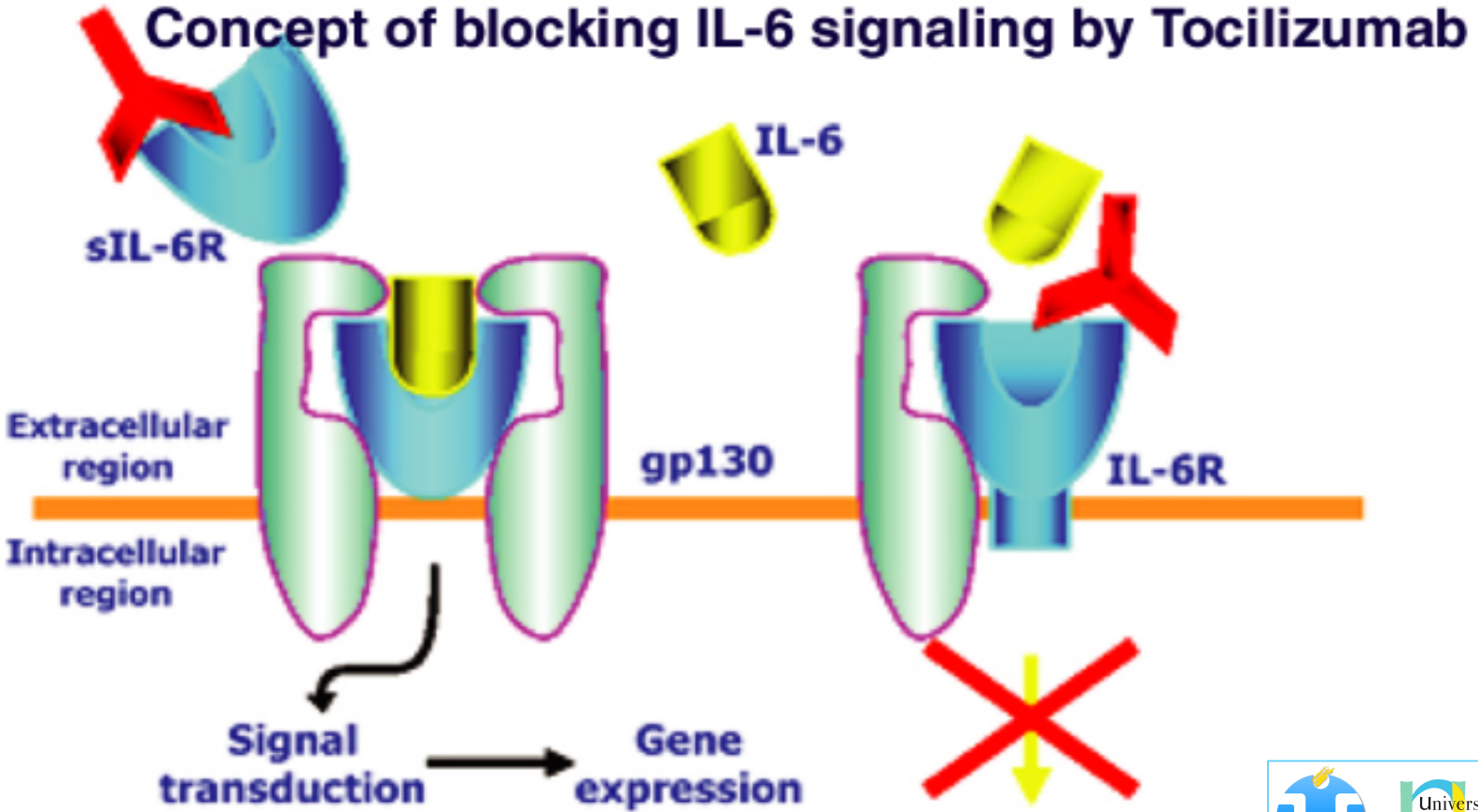
- Complexe récepteur de surface cellulaire= mIL-6R
  - Récepteur de l'IL6
  - Glycoprotéine gp 130
- forme soluble du récepteur = sIL6-6R
  - Liaison de la gp130

➔ Cascade de signalisation


Effet local (articulation)
Effets systémiques
Cartilage
↑MM
↓TIMP
↑VEGF
↑IL-6
Os
FS
destruction osseuse
ostéoclaste
IL-17
Th17
LT
Synoviale
PNN
↑ apoptose
↑ migration
(via IL-8↑)
Os
↑MMP
↓TIMP
MΦ
CE
sang
Capsule
↑FR
↑αCCP
LB
↑ adhérence
↑ chémokines
IL-6
Hépatocyte
foie
=> ↑ PRI+ (CRP)
=> ↓ PRI- (Albumine)
=>↑ hepcidine
=> ↓ absorption du fer
=> ↓ recyclage du fer
=> ↓ fer disponible pour érythropoïèse
=> anémie
CSH
moelle osseuse
=> ↑ mégacaryopoïèse
=> ↑ plaquettes
=> fièvre
axe hypothalamo -hypophysaire
=> suppression de l'activité lipoprotéine lipase
métabolisme lipidique
=> Athérosclérose
↑LDL-Chol.
↓HDL-Chol.

ANTINTERLEUKINE 6
TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)

- Liaison aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6
- Inhibition du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R



TOCILIZUMAB

- Mode et présentation
  - Flacon de 80, 200 et 40 mg
  - Perfusion IV

- Pharmacocinétique
  - ATTENTION aux cytochromes
    - IL6 supprime l'expression du Cyp 450
    - Restauration des Cyp par le tocilizumab

  - Demi vie dépendante de la concentration longue : 14 à 8j

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

TOCILIZUMAB

- Tolérance
  - Risque infectieux+++
  - Toxicité hépatique et hématologique +++
    - Surveillance biologique +++
  - Anomalies lipidiques
  - Développement d'Ac antitocilizumab

LYMPHOCYTE B

- Rôle dans la PR

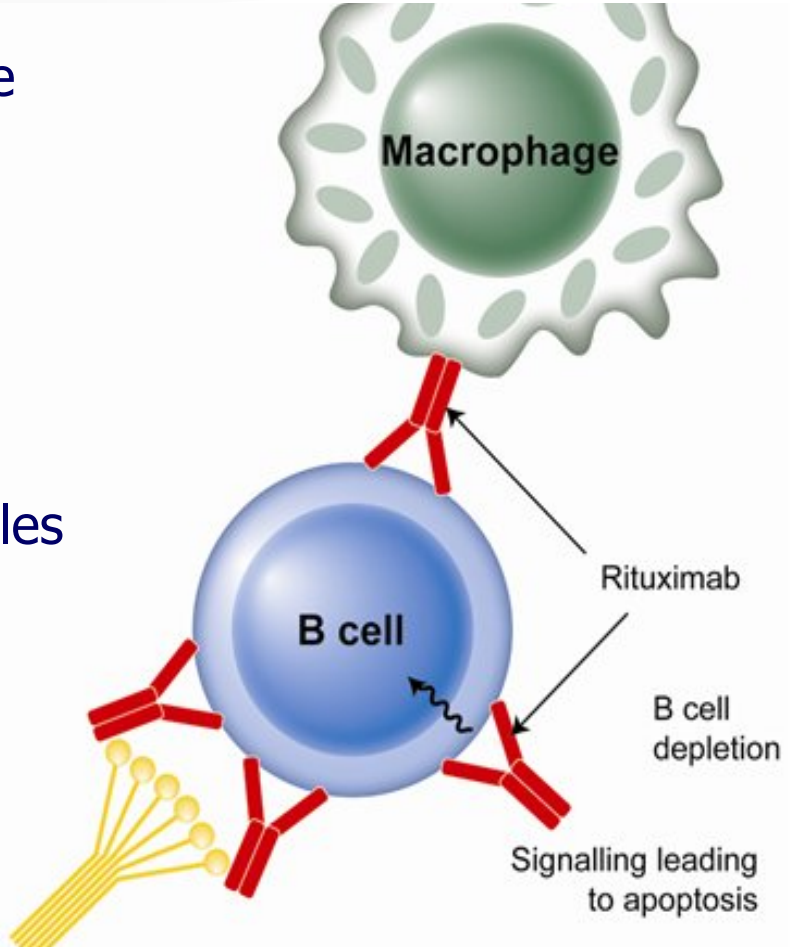
- Présentation d'antigène
- Initiation et régulation des réponses cliniques B et T
- Production de cytokines pro inflammatoires :
  - TNF alpha
  - IL1
  - IL10
    - Différenciation des lympho B en plasmocytes
    - Production d'auto anticorps

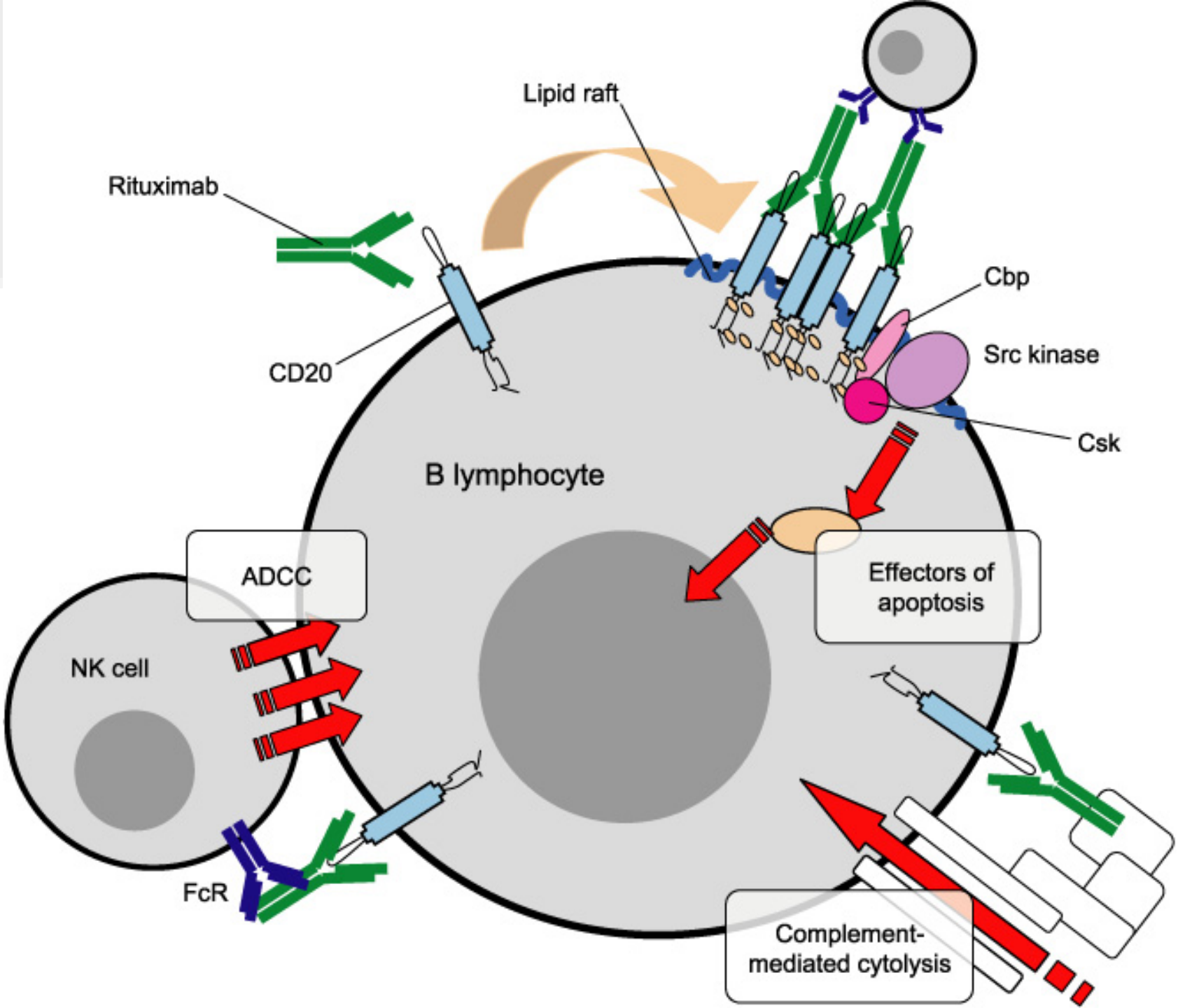
RITUXIMAB (MABTHERA®)

- Anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) anti CD20

- Lyse des lymphocytes B exprimant le CD20 par apoptose, ADCC et CDCC

- Modulation de l'activité des cellules exprimant les FCGR activateurs ou inhibiteurs




Lipid raft
Rituximab
CD20
Cbp
Src kinase
Csk
B lymphocyte
ADCC
NK cell
FcR
Effectors of apoptosis
Complement-mediated cytolysis

RITUXIMAB MABTHERA®

- Flacon de 100mg/ 10ml
- Perfusion de 1000mg à 15 jours d'intervalle
- Débit de perfusion à respecter
- Prémédication par prednisolone
- Nombreuses indications
- Nombreux effets indésirables
  - Réactions liées à la perfusion
    - Tachycardie, HTA ou hypotension, frissons
  - Toxicité cardiaque
  - Risque de LEMP …….

LYMPHOCYTE T

- Augmentation de la néo angiogenèse
- Formation des structures lymphoïdes
- Stimulation de la prolifération des cellules de la synoviale
- Différenciation et activation des ostéoclastes

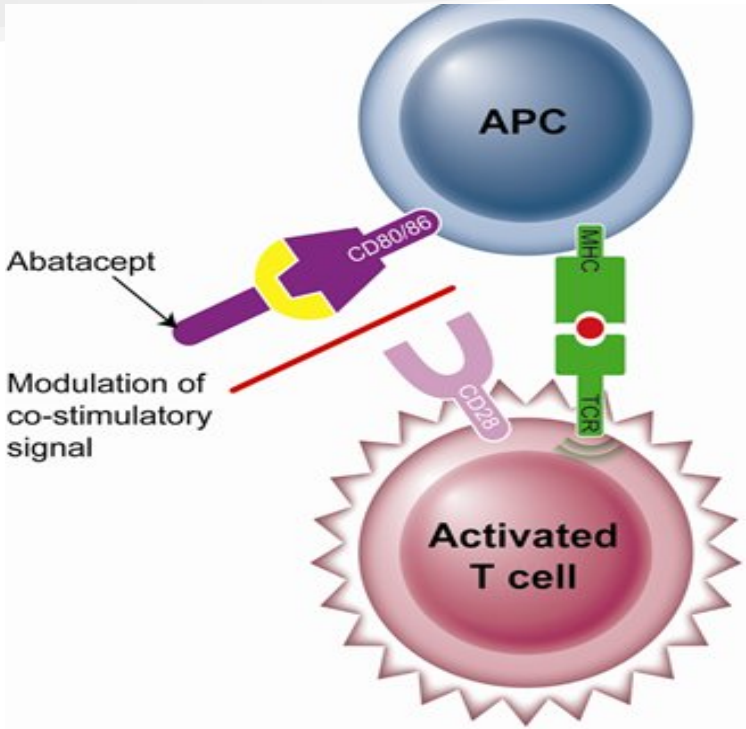
ACTIVATION DES LYMPHOCYTES

- 2 signaux transmis par cellules présentatrices d' antigène (APC)
  - 1er signal : récepteur TCR du lymphocyte T
  - 2ème signal:
    - Co stimulation par liaison de CD80 et CD86 au récepteur CD28 du lymphocyte T

➔Activation du lymphocyte

➔ sécrétion de cytokines pro inflammatoires (TNF,IF γ IL 2..)

Abatacept ORENCIA®



- Protéine de fusion
  - Domaine extracellulaire de l'Antigène 4 cytotoxique humain
  - une partie Fc modifiée de l'IgG1

(technologie de l'ADN recombinant cellules ovariennes de hamster chinois)

Abatacept ORENCIA®

- RÔLE de l'abatacept
  - Modulation de la réponse humorzle lymphocyte T dépendante
  - Diminution de l'activation
  - Diminution de la prolifération et de la libération des cytokines proinflammatoires
  - Diminution de la production du TNF α, de l'interféron γ et de l'interleukine2 par les lymphocytes T
  - Réduction doses dépendantes des taux sériques du récepteur soluble de l'IL2 et de l'IL6
  - Diminution du taux de la métalloprotéinase 3 (MMP3) (destruction du cartilage et remodelage tissulaire)

Abatacept ORENCIA*

flacon de 25mg/ml à diluer pour perfusion de 250mg

médicament hospitalier médecine interne et rhumato

INDICATIONS	**POSOLOGIE**
PR active modérée à sévère après réponse inadéquate ou intolérance aux autres traitements de fond incluant au moins un anti TNF	< 60kg 500 mg (2 flacons) Entre 60 et 100 kgs 750 mg (3 flacons) > 100 kgs 4 flacons 2 et 4 semaines puis toutes les 4 semaines
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire en association avec le MTX > 6 ans	< 75 kg 10 mg/kg > 75 kg idem à l' adulte

Flacon à reconstituer avec 10 ml d' eau
puis diluée à 100ml avec Nacl0.9%
à passer en 30 mn

ABATACEPT ORENCIA®

- Réactions liées à la perfusion légères à modérées (hypoTA, céphalées, dyspnée, urticaire..)`
- Infections ++ 23% /19.5% placebo (graves 1.8%)

(réactivation d' hépatite B..)

- Prévention de la TB (idem aux anti TNF)
- Risque de LEMP
- Anticorps antiabatacept transitoire

INTERLEUKINE 1 et antagoniste du récepteur de l'IL1
Anakinra Kineret®

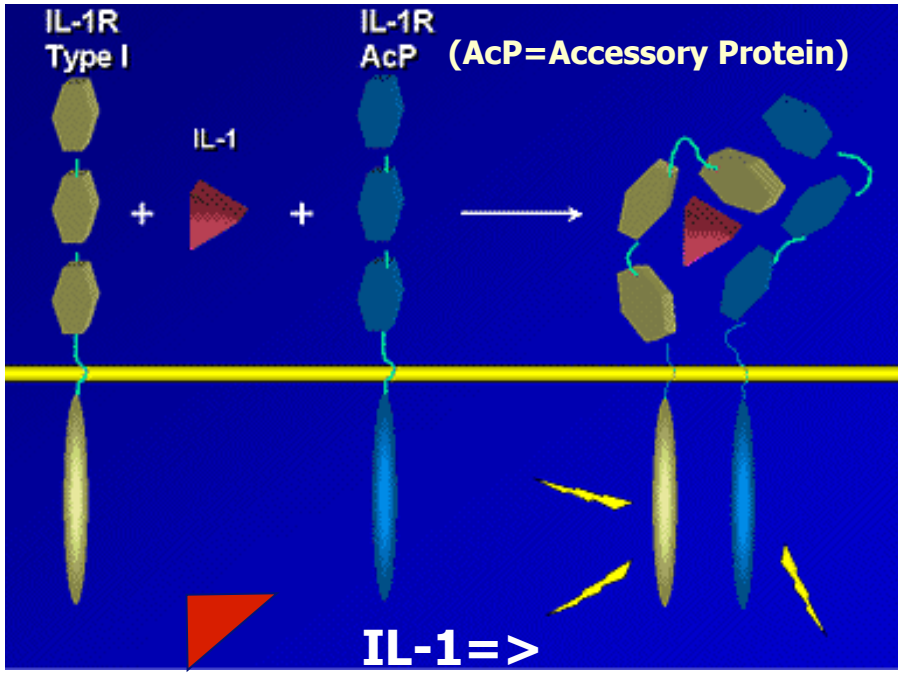
- Effet proche du TNF
- Effet sédatif en plus
- Seringues pré remplies de 100mg/0,67 ml
  - 100mg en SC tous les jours à la même heure

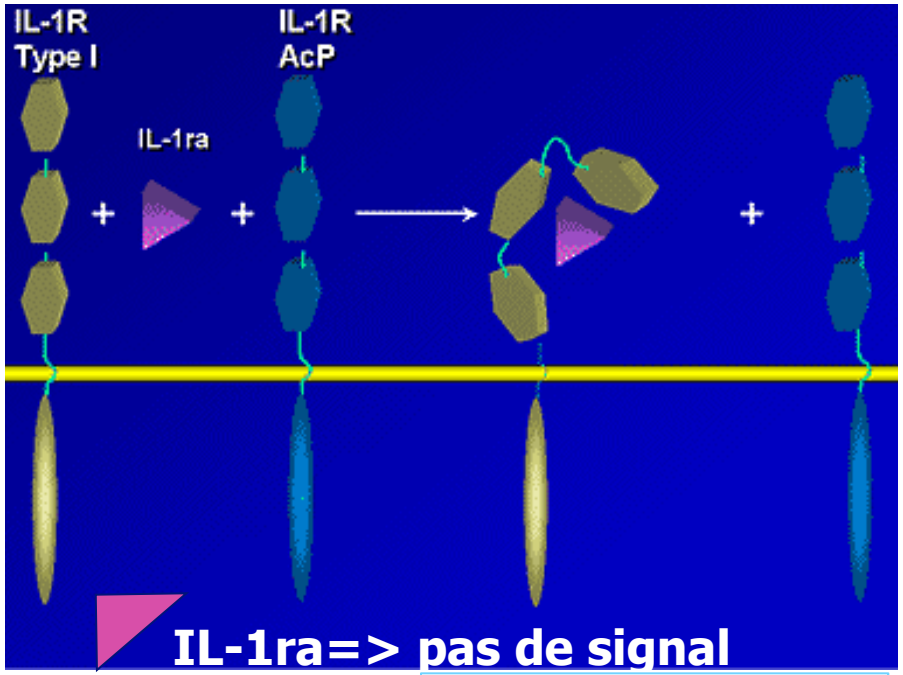
- Tolérance
  - Infections +++
  - Neutropénies ++
    - Surveillance de la NF

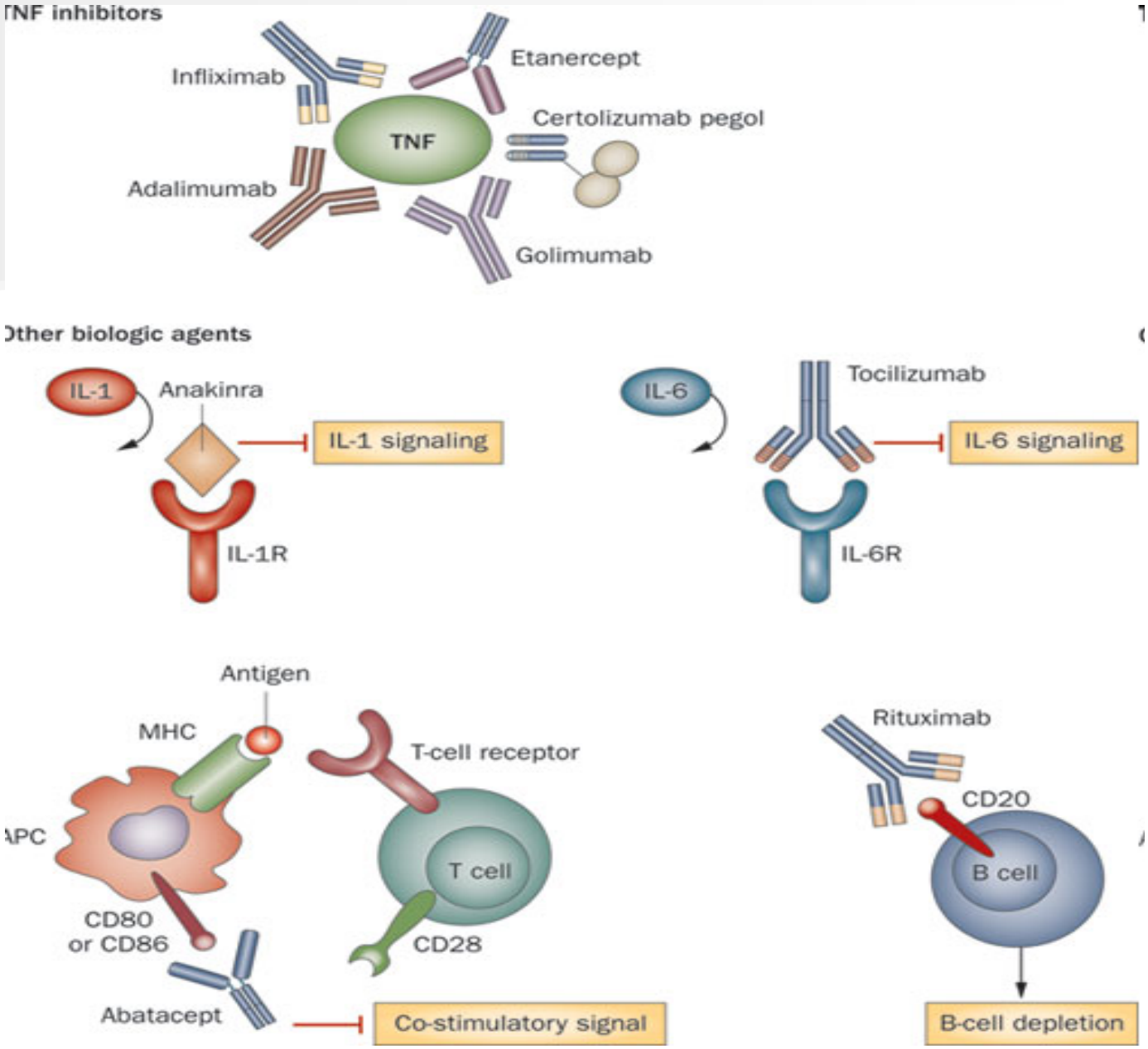
INTERLEUKINE 1 et antagoniste du récepteur de l'IL1
Anakinra Kineret®

Blocage de l' IL-1 dans la PR

Anakinra (sIL-1Ra humain recombinant)







Woodrick, R. S. & Ruderman, E. M. (2011) Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2011.145

AUTRES TRAITEMENTS

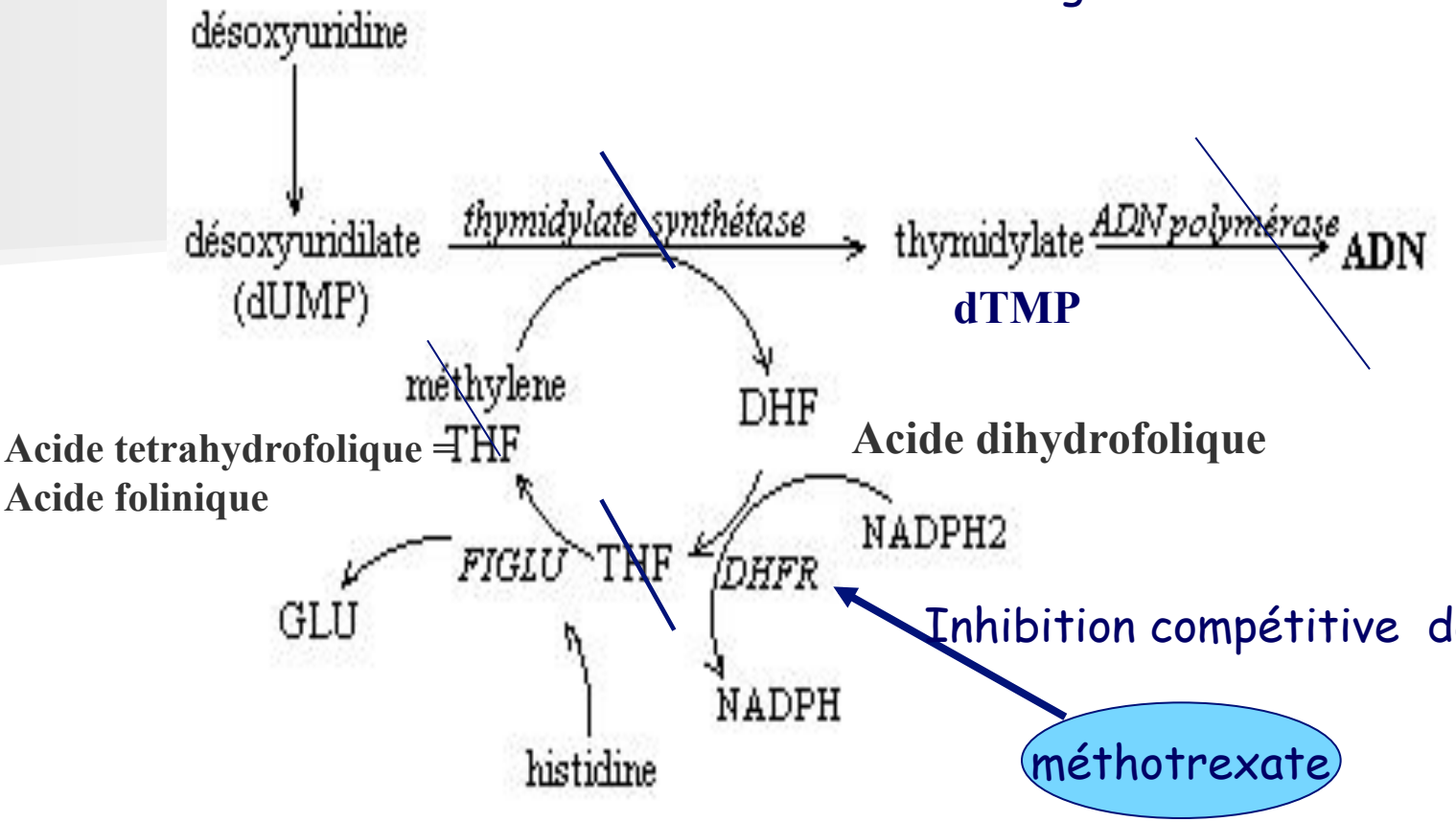
Méthotrexate

Hydroxychloroquine

Leflunomide

Salazopyrine

METHOTREXATE Analogue de l' acide folique



Apport
d' acide folique

Mode d' action dans PR?

METHOTEXATE (Novatrex®, Metoject®et génériques)

- PHARMACOCINETIQUE
  - Per Os: rapidement absorbé MAIS biodisponibilité variable
- Pic sérique : 45mn à 2 heures
- Liaison aux protéines plasmatiques: 50 à 70%
- Métabolisme hépatique
  - 10% foie ➔ 7-hydroxymethotrexate
  - 5 à 20% du MTX et 1 à 5% du 7-MTX ➔ élimination biliaire
- ELIMINATION URINAIRE sous forme INCHANGEE
- Demi vie d' élimination: 3 à 17h

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

METHOTREXATE

CONTRE INDICATIONS

- Hypersensibilité au MTX
- Insuffisance hépatique avec bilirubine > 5 mg/dl ou 85,5 μ mol/l
- Alcoolisme
- Insuffisance rénale clairance de la créatinine < 20 ml/mn
- Anomalies hématologiques préexistantes
- Infections sévères, aigues ou chroniques (TB, VIH)
- Vaccins vivants
- Ulcères de la cavité buccale et ulcère gastroduodénal évolutif

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

METHOTREXATE tolérance

- Atteinte hématologique
  - Dose dépendante
  - Surveillance régulière

- Risque infectieux
- Risque rénal
- Atteinte pulmonaire
  - Surveillance (radio et clinique)
  - Risque de pneumopathie et fibrose!

- Atteinte hépatique
  - Dose cumulée
  - Surveillance régulière
  - Risque de fibrose !

SULFASALAZINE (SALAZOPYRINE®)

- MODE d'ACTION
  - Action ANTI-INFLAMMATOIRE par inhibition des prostaglandines
  - Inhibition du facteur de transcription NFKB ➔ Mort par apoptose des lymphocytes T

- Posologie de 4 Comprimés à 500 mg / jour à atteindre progressivement par paliers hebdomadaires de 500 mg

- Métabolisme hépatique par acétylation
  - Acétyleur lent et rapide

- Demi vie d' élimination : 6 (acétyleur lent) à 1h pour les rapides

Université Nice Sophia Antipolis
CRPV Nice Alpes Côte d'Azur

SULFASALAZINE (SALAZOPYRINE®) :tolérance

- Effets indésirables CUTANES
  - Eruption, syndrome de Lyell, rare DRESS
  - Photosensibilité+ ++ ➔ écran total
  - Ne pas arrêter le traitement

- Effets indésirables HEMATOLOGIQUES
  - Neutropénie, macrocytose (ajout de folates)
  - Agranulocytose (20 cas dans la littérature)
  - Thrombopénie

- Effets indésirables RENAUX ; néphrite interstitielle

- Effets indésirables PULMONAIRES: pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire

- Effets indésirables SEXUELS
  - Olido-, asthénospermie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement en 3 à 6 mois)

HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)

- Ancien médicament
- Diminution de la stimulation des CD4 ???
- Métabolisme hépatique
- Elimination rénale
- Toxicité ophtalmo +++
  - Troubles de l'accomodation
  - rétinopathies

LEFLUNOMIDE (Arava®)

- MODE d'ACTION
  - Inhibition de la synthèse des pyrimidines par inhibition de l'enzyme Dihydro-orotate déshydrogénase
  - Diminution de la synthèse d'ADN par les lymphocytes

- METABOLITES ACTIFS
- ELIMINATION lente : 15 jours

- TOXICITE HEPATIQUE surveillance du bilan hépatique
- TOXICITE HEMATOLOGIQUE: surveillance du bilan hémato

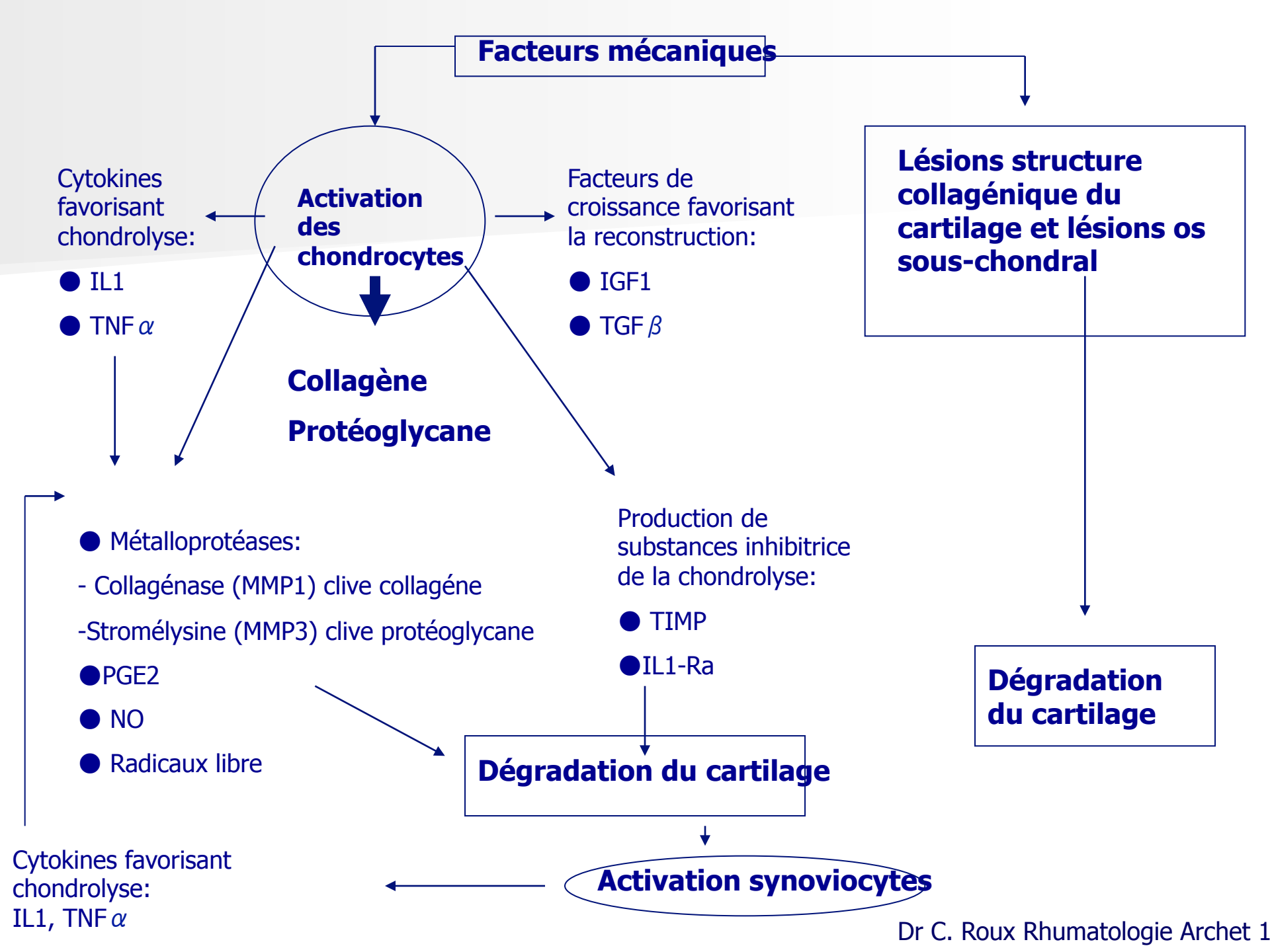
L'ARTHROSE

Maladie de l'articulation, caractérisée par:

- Usure du cartilage
- Ostéophytose marginale
- Remaniement de l'os sous-chondral
- Inflammation minime de la membrane synoviale

Conséquence d'une surcharge mécanique

➔ authentique maladie biochimique du cartilage.


Facteurs mécaniques
Lésions structure collagénique du cartilage et lésions os sous-chondral
Cytokines favorisant chondrolyse:
IL1
TNF α
Activation des chondrocytes
Facteurs de croissance favorisant la reconstruction:
IGF1
TGF β
Collagène
Protéoglycane
Métalloprotéases:
- Collagénase (MMP1) clive collagéne
-Stromélysine (MMP3) clive protéoglycane
PGE2
NO
Radicaux libre
Production de substances inhibitrice de la chondrolyse:
TIMP
IL1-Ra
Dégradation du cartilage
Dégradation du cartilage
Activation synoviocytes
Cytokines favorisant chondrolyse:
IL1, TNF α

TRAITEMENTS ?

- Traitement médicamenteux
  - Symptomatique lors des poussées par les AINS
  - De fond:
    - Diacérrhéine : efficacité ?????
    - Chondroitine sulfate: efficacité ????

MERCI de VOTRE ATTENTION

BONNE CHANCE