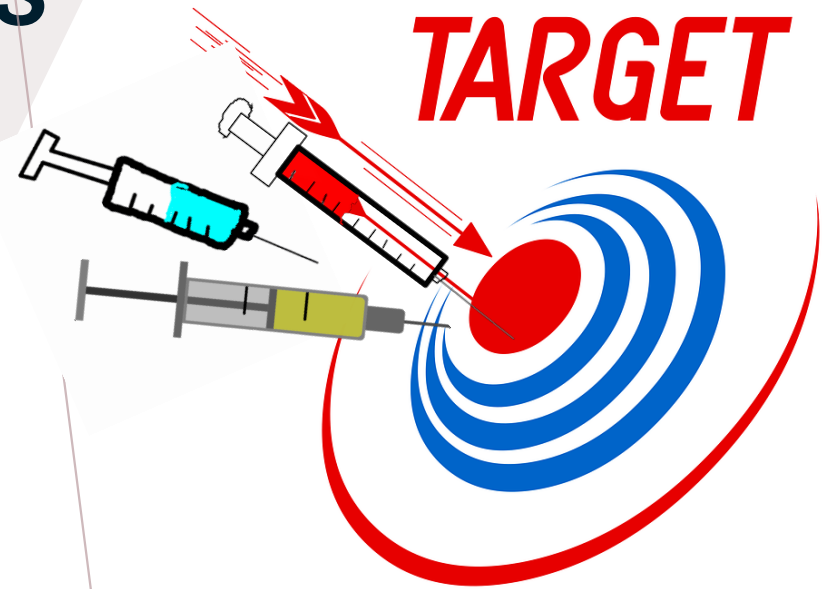


TRAITEMENTS CIBLÉS DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

PR ISABELLE CHARY-VALCKENAERE
RHUMATOLOGIE – CHRU NANCY





TRAITEMENT À LA CIBLE

- Ne pas confondre la cible de la stratégie thérapeutique et la cible du traitement
- Dans la polyarthrite rhumatoïde:
 - la cible du T2T est la rémission,
 - les cibles des traitements sont les cytokines, les marqueurs cellulaires ou les voies de signalisation intracellulaires.

4 500 avant J.-C. : des fouilles archéologiques dans le Tennessee mettent au jour des traces de la présence d'arthrite à cette époque

1600 : la PR est très très rare avant les années 1600

1859 : Sir Alfred Garrod invente le terme « polyarthrite rhumatoïde » / première référence à la PR dans la littérature médicale



1895 : mise au point des rayons X

1907 : mise au point de la pince chirurgicale

1577 - 1639 : le peintre flamand Pierre Paul Rubens pourrait avoir souffert d'arthrite



1800 : reconnaissance officielle de la description de la PR, fournie par le docteur Augustin Jacob Landré-Beauvais



1892 : Renoir (1841 - 1919) est victime de sa première attaque de PR

1897 : début de la commercialisation par Bayer de l'acide acétylsalicylique (aspirine) pour le traitement de la douleur et des troubles rhumatismaux

1931 : mise au point de l'articulation coxofémorale artificielle de la hanche



1936 : Paul Klee (1879 - 1940) est atteint de sclérodémie

1939 : Sir McFarlane Burnet découvre que l'auto-immunité entraîne différentes formes d'arthrite



1948 : les docteurs Philip Hench et E.C. Kendall découvrent que les hormones stéroïdes peuvent agir comme anti-inflammatoires / l'anticorps, le facteur rhumatoïde, est isolé chez les personnes atteintes d'arthrite et le test diagnostic Rose-Waaler est mis au point

1955 : début de l'utilisation de la prednisone comme traitement

1953 : Outterbridge (1933 à aujourd'hui) reçoit un diagnostic de PR

1929 : début du traitement de la douleur musculaire par injections de sel d'or



1935 : début des symptômes de PR de Raoul Dufy (1877 - 1953)

1938 : le remplacement total de la hanche est réalisé pour la première fois

1941 : la PR est officiellement reconnue comme un trouble distinct par la American Rheumatism Association

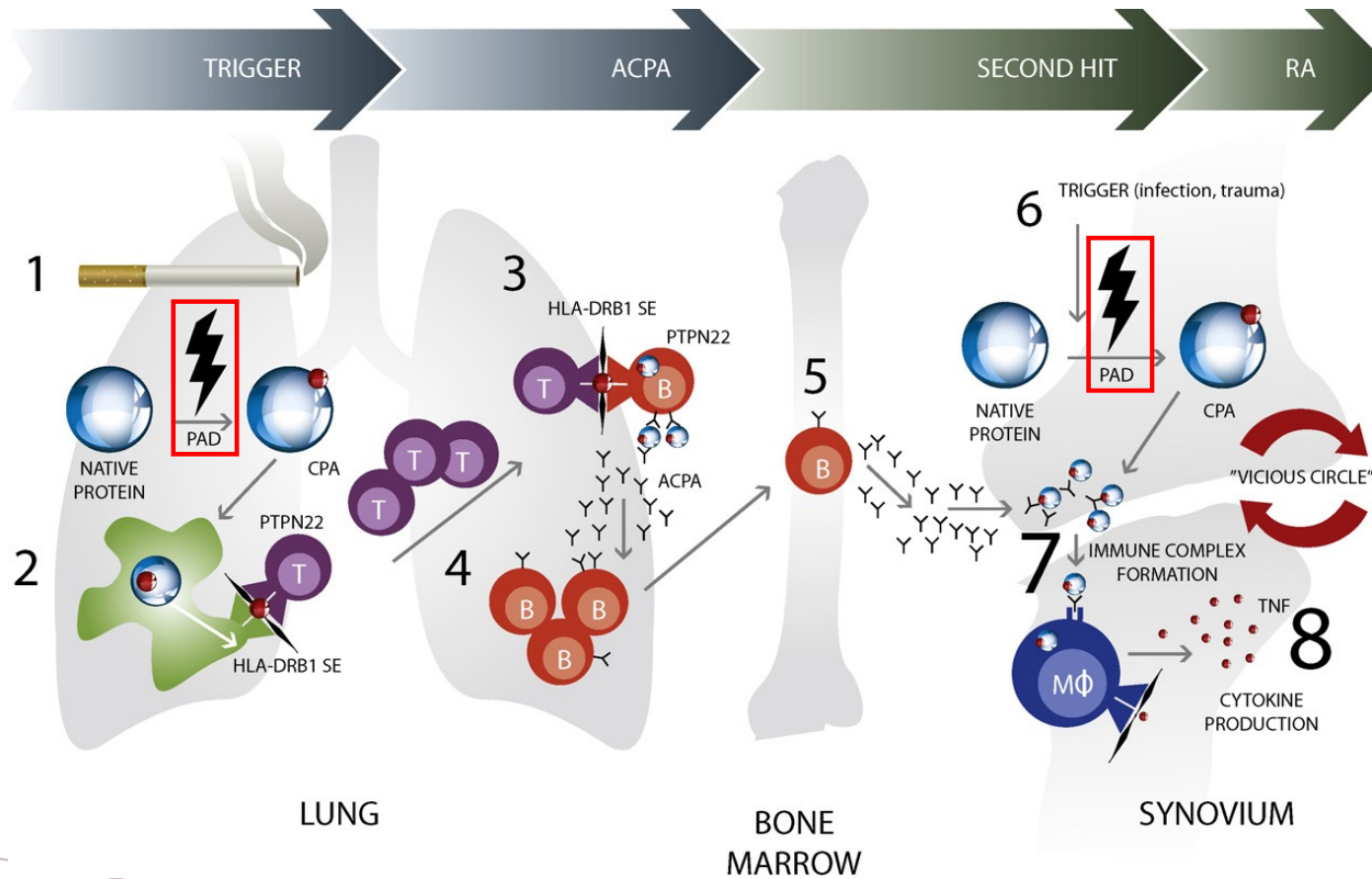
1950 : la cortisone est utilisée pour traiter la PR. Raoul Dufy participe à un essai clinique sur la cortisone



1988 : l'Administration des aliments et drogues des États-Unis approuve la méthotrexate dans le traitement de la PR

1998 : début de l'utilisation de biologiques dans le traitement de la PR

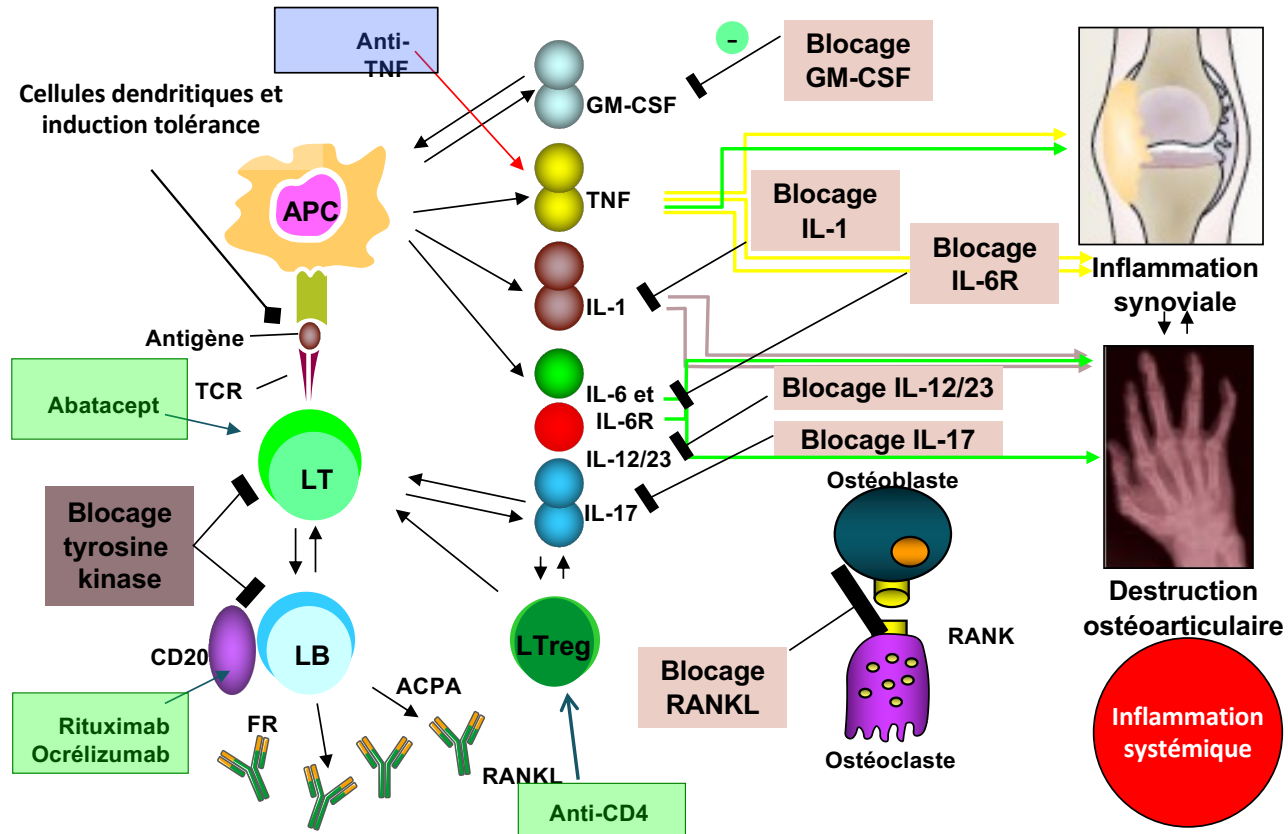
DÉCLENCHEMENT DE LA PR: « SECOND HIT » ?



Klareskog L, et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651–75.



DE NOMBREUSES NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES



Anti-cytokines / anti-lymphocytaires / inhibition voie de signalisation

LA RÉVOLUTION DES TRAITEMENTS CIBLÉS/BIOMÉDICAMENTS DANS LA PR

Traitements de fond synthétiques

Biomédicaments:

- Produit chimique
- Petite taille
- ⊖ Conformation
- Synthèse chimique
- Génériques
- Contrôles classiques
- ⊖ Glycosylation
- S Dégradation ±
- Adm. au choix
- Haptènes
- Immunogénicité ⊖

TAILLE ET STRUCTURE	
<p>Petite</p> <p>Le principe actif possède une structure simple et de petite taille.</p>	<p>Grande</p> <p>Les médicaments biologiques sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes, ils peuvent être de taille mille fois supérieure et possèdent une structure plus complexe.</p>
FABRICATION STANDARD	
<p>Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.</p>	<p>Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique : par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques.</p>
ASSURANCE QUALITÉ DU PRODUIT	
<p>La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert en moyenne 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.</p>	<p>La production de médicaments biologiques est complexe. Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.</p>
CARACTÉRISATION	
<p>Structure simple pouvant être entièrement caractérisée</p>	<p>Structure complexe ; difficile à caractériser entièrement.</p>
STABILITÉ	
<p>Généralement plus stable</p>	<p>Du par leur nature protéique, les médicaments biologiques sont très sensibles aux changements d'environnement. Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.</p>
IMMUNOGÉNÉCITÉ	
<p>Faible potentiel immunogène Les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire</p>	<p>Fort potentiel immunogène Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire</p>

- Protéines
- Grande taille
- Conformation ++

- Génie génétique
- Biosimilaires

Contrôles multi-échelles

Δ Glycosylation

S Dégradation ++
Adm. parentérale

Antigènes
Immunogénicité ++

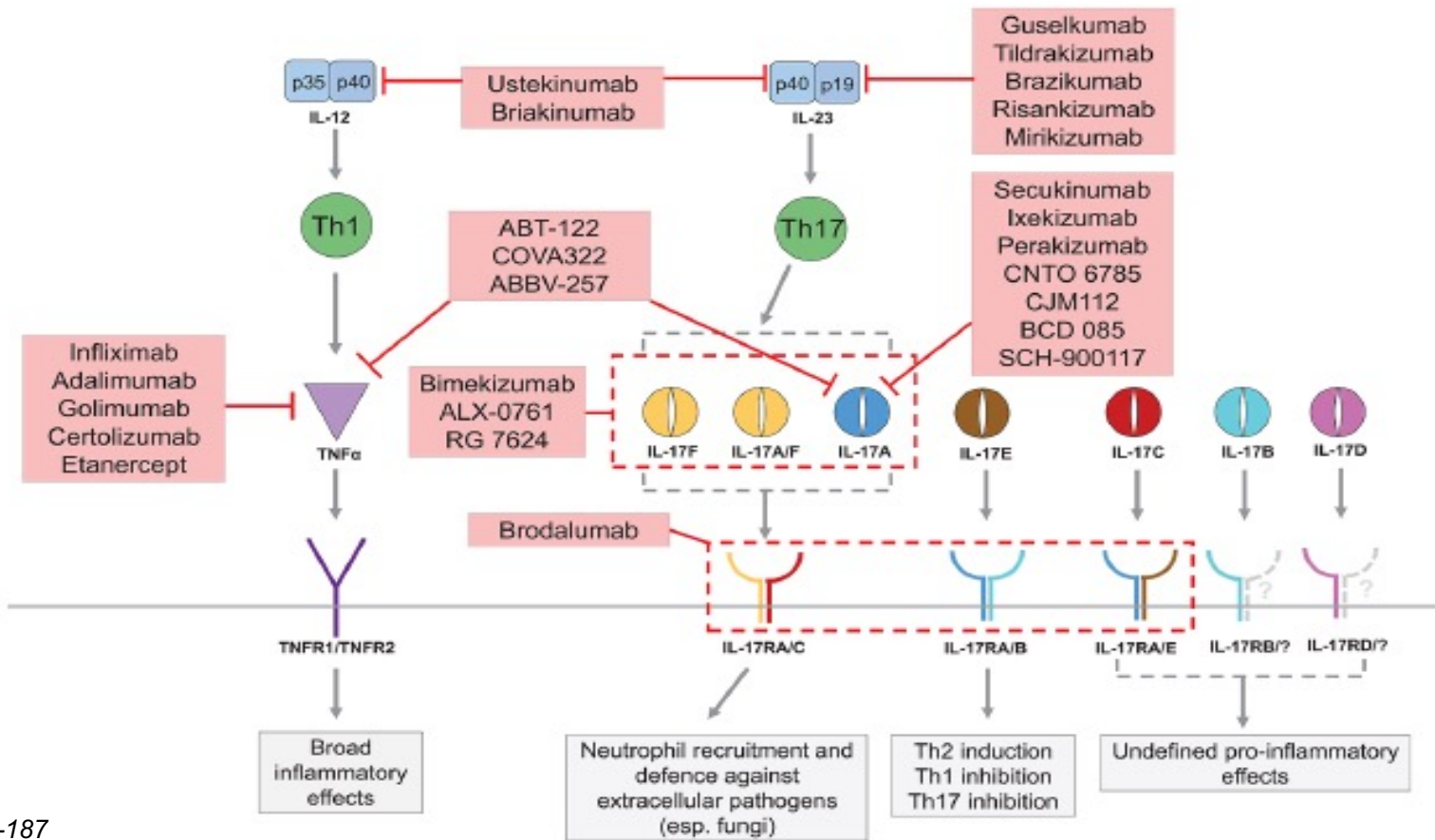
DMARDs

Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs

- Synthétiques conventionnels* = *csDMARDs*
- Biologiques* = *bDMARDs*
- Biosimilaires* = *bsDMARDs*
- Synthétiques ciblés* = *tsDMARDs*

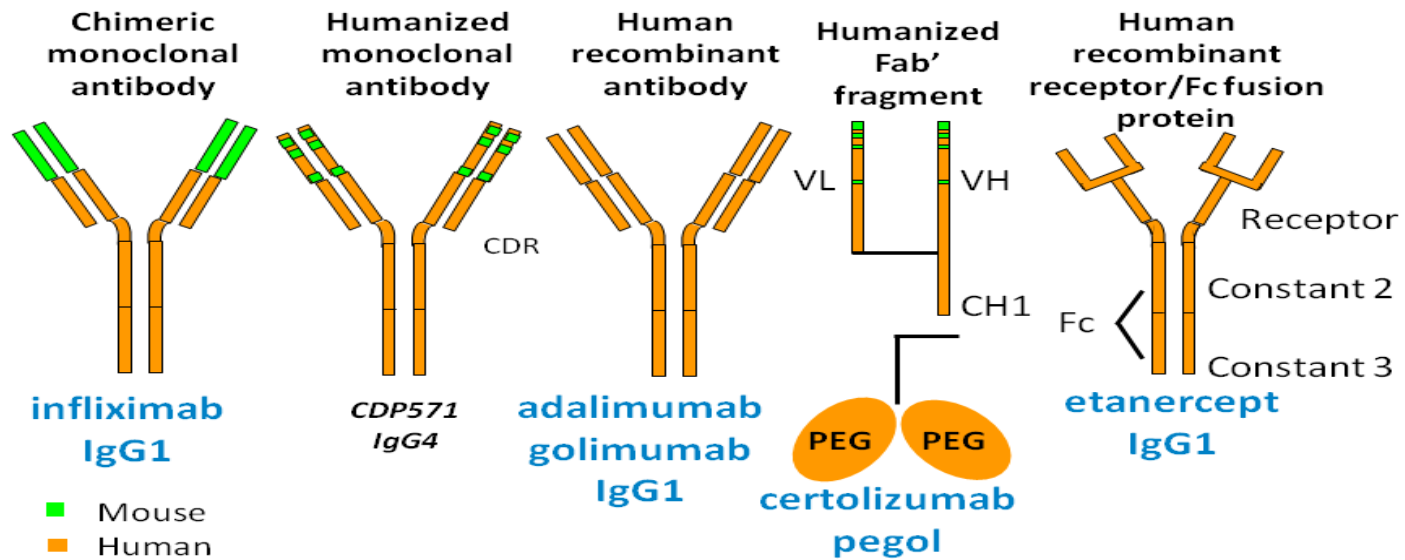
1 - Stratégies thérapeutiques ciblées

bDMARDs et RIC : stratégies anti-cytokines (la plus utilisé)



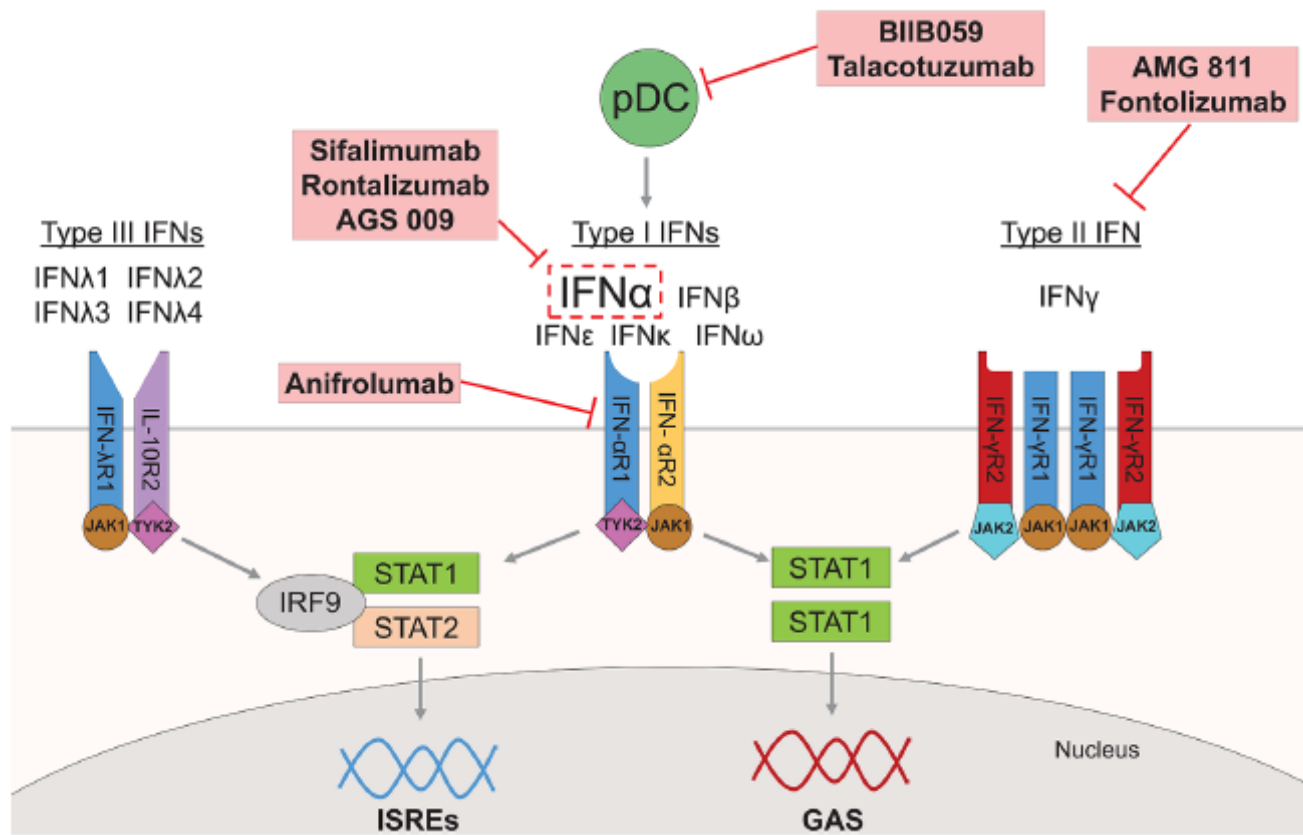
La révolution des Biomédicaments

• Exemple des inhibiteurs du TNFa



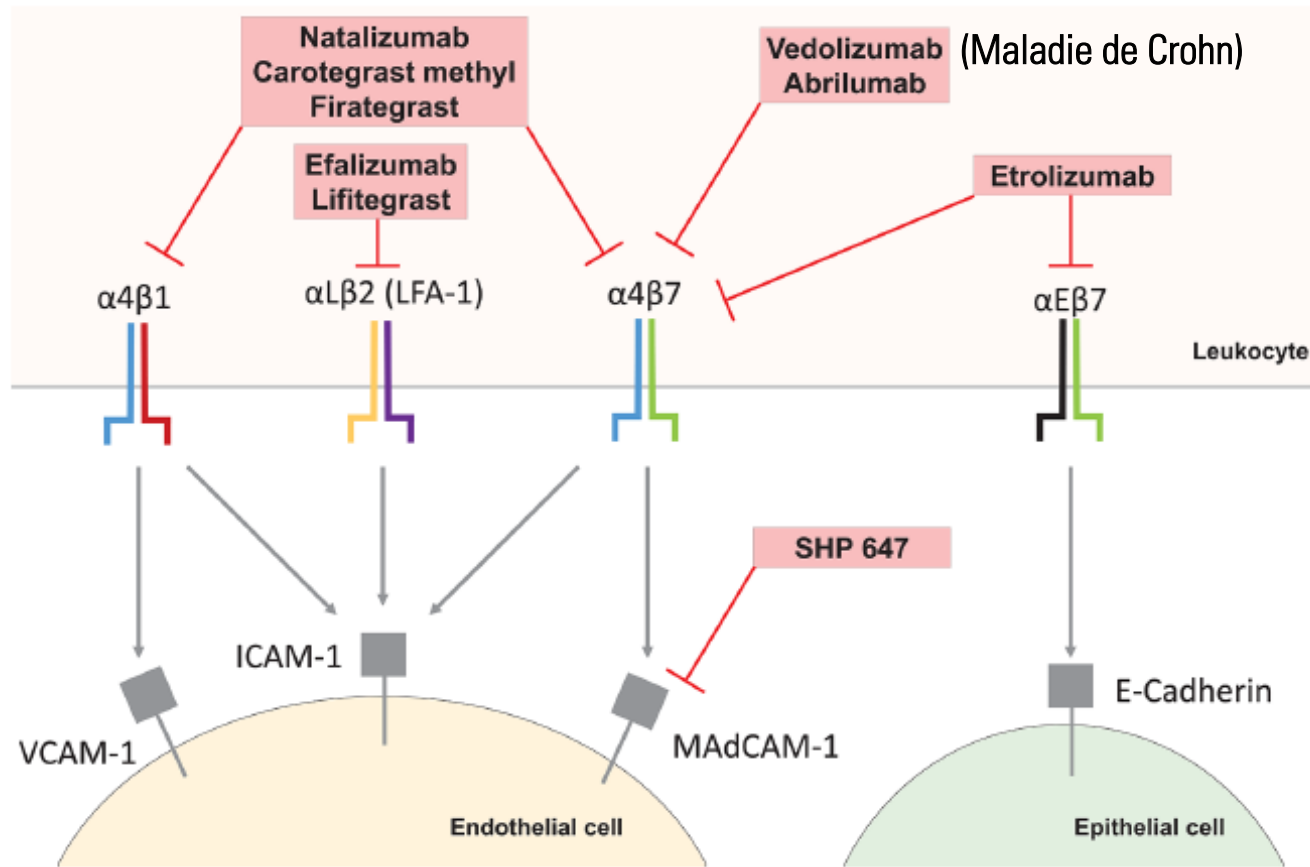
2 - Stratégies thérapeutiques ciblées

Stratégies anti-interféron/cellule dendritique (Peu utilisée en rhumatologie)



3 - Stratégies thérapeutiques ciblées

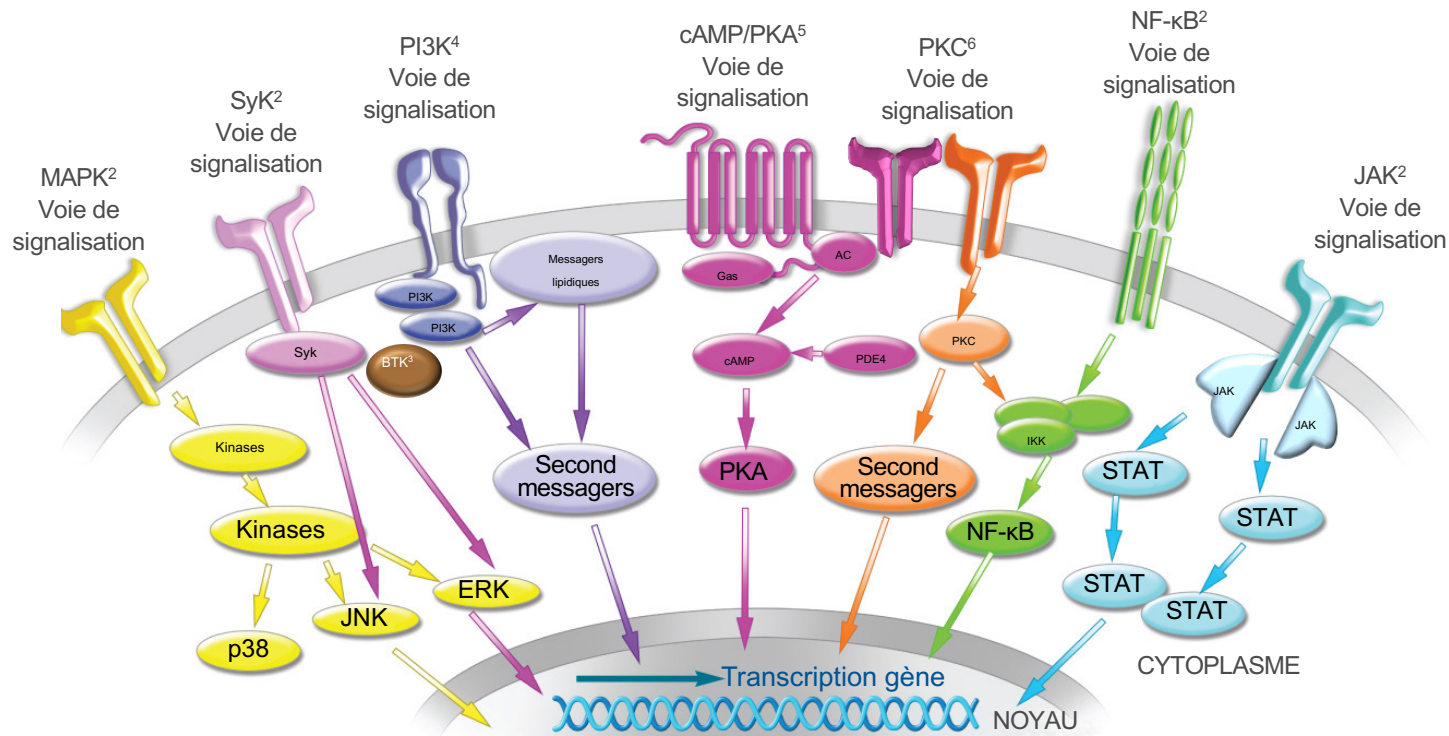
Stratégies anti-intégrines et leurs ligands



Baker KF ARD 2018,77:175-187

LES CYTOKINES TRANSMETTENT LEUR SIGNAL PAR DIFFÉRENTES VOIES DE SIGNALISATION : LES 7 PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION

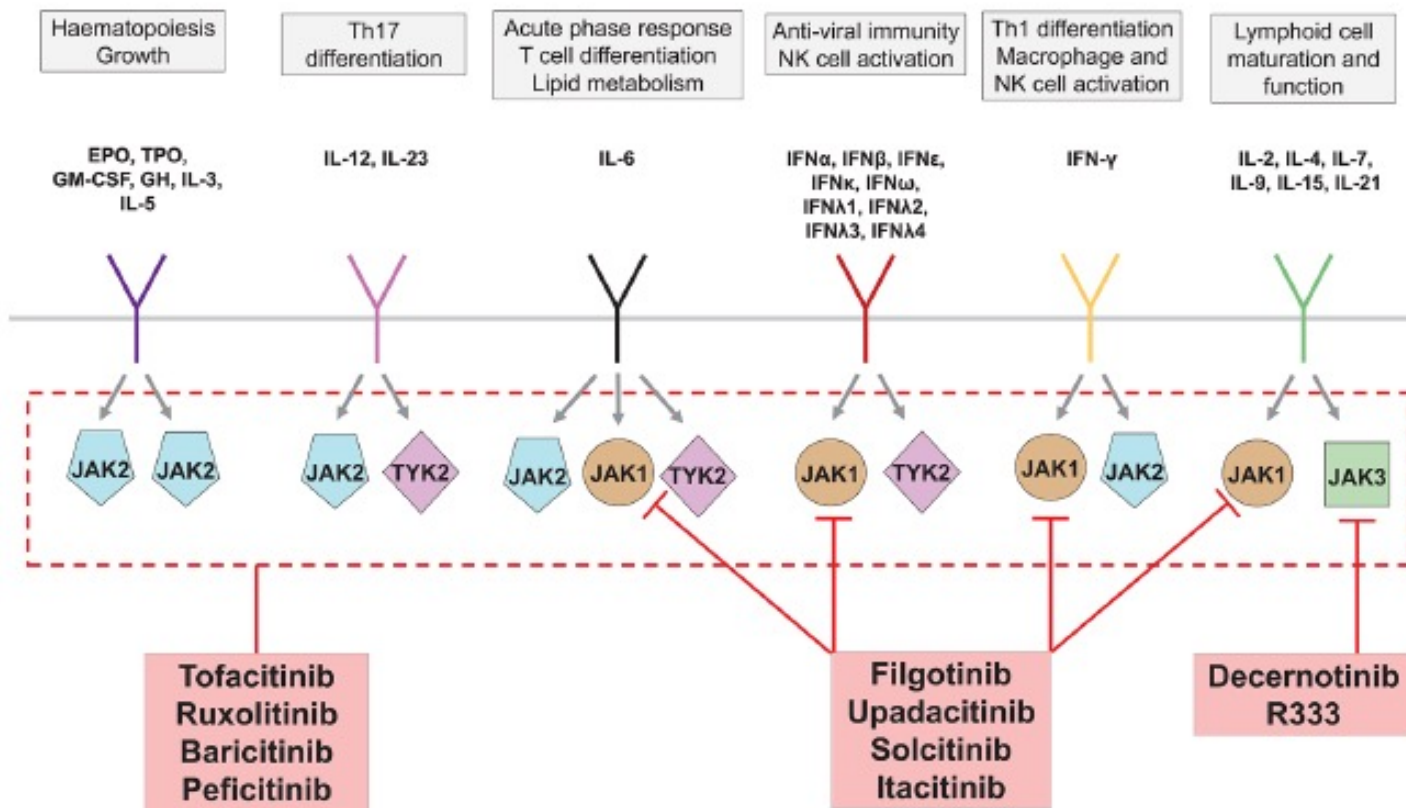
De nombreux récepteurs de cytokines n'ont pas d'activité kinase intrinsèque mais agissent via des tyrosine kinases associées à leur partie intracellulaire, telles que JAK¹.



1. O'Sullivan LA, et al. *Molec Immunol.* 2007;44:2497-2506;
2. Mavers M, et al. *Curr Rheum Rep.* 2009;11(5):378-385;
3. Qiu Y et al. *Oncogene.* 2000;19:5651-5661;
4. Rommel C, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:191-201;
5. Taskén K, et al. *Physiol Rev.* 2004;84(1):137-167;
6. Baier G, et al. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):262-267.

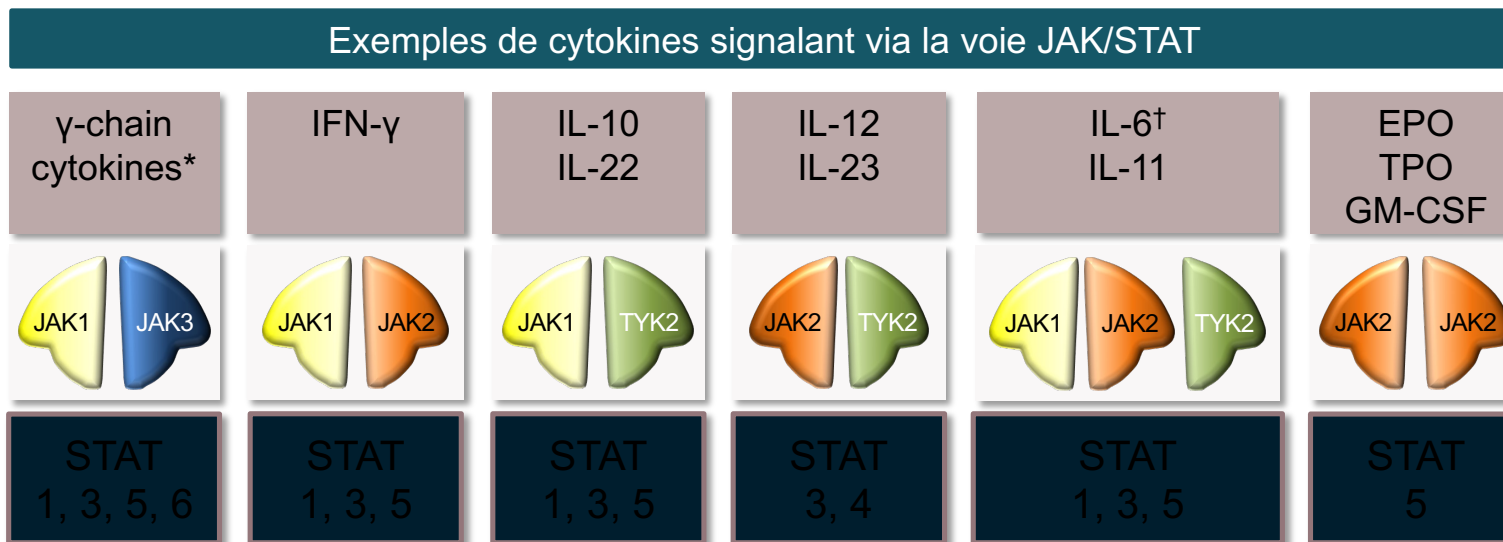
4 - Stratégies thérapeutiques ciblées

Stratégies anti-Janus Kinases (JAK Inhibiteurs)



LA VOIE DE SIGNALISATION JAK/STAT

- 4 membres JAK :
JAK1, JAK2, JAK3, et TYK2
- 7 membres STAT :
STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6



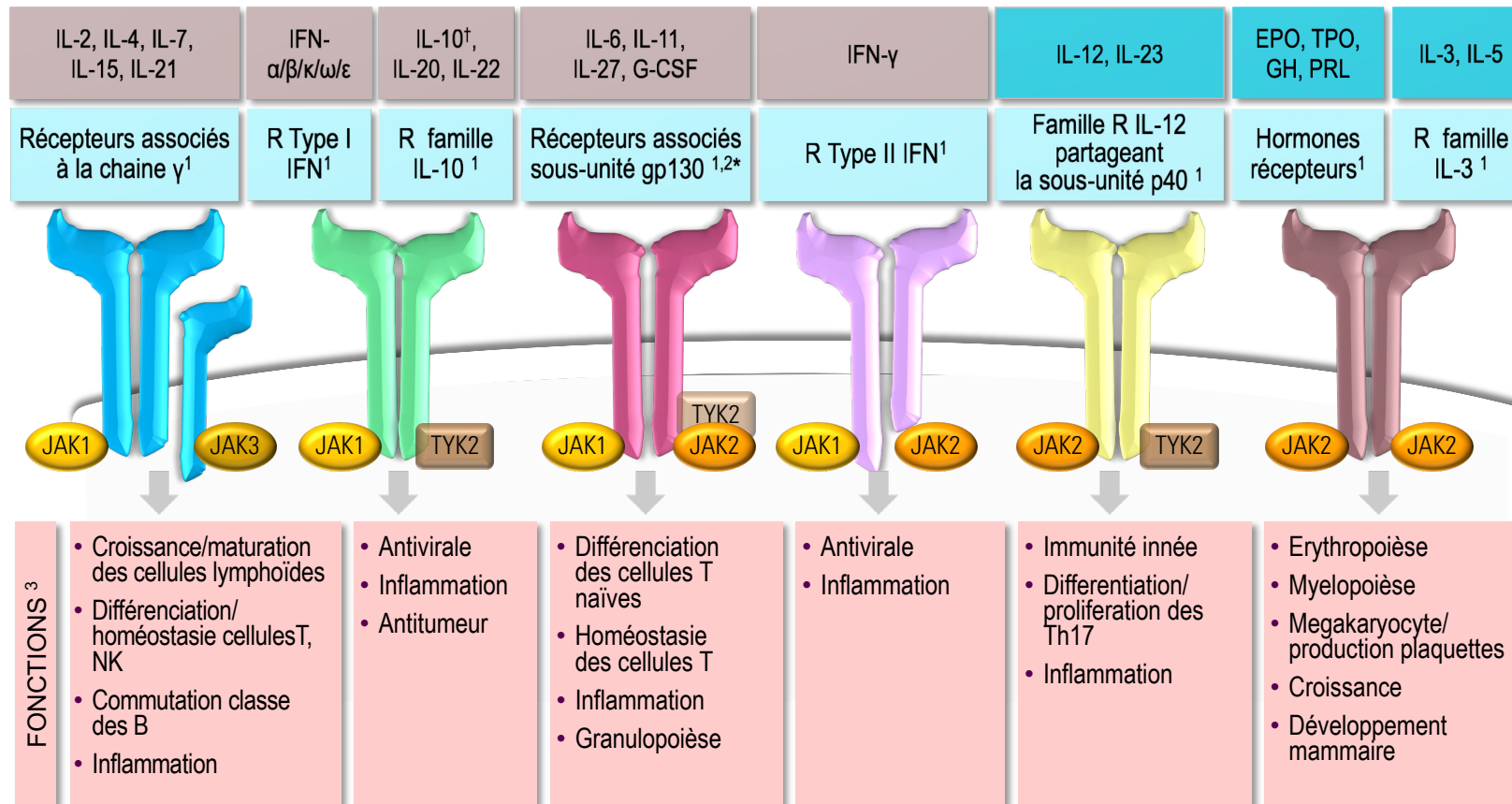
*γ-chain cytokines=IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, and IL-21.

[†]Type II cytokine receptors such as those for the gp130 subunit sharing receptors IL-6 and IL-11 as well as IL-10, IL-19, IL-20, and IL-22 mainly signal through JAK1, but also associated with JAK2 and TYK2.

EPO=erythropoietin; GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN=interferon; IL=interleukin; JAK=janus kinase; STAT=signal transducer and activator of transcription; TPO=thrombopoietin; TYK=tyrosine kinase.

O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44:2497-2506.

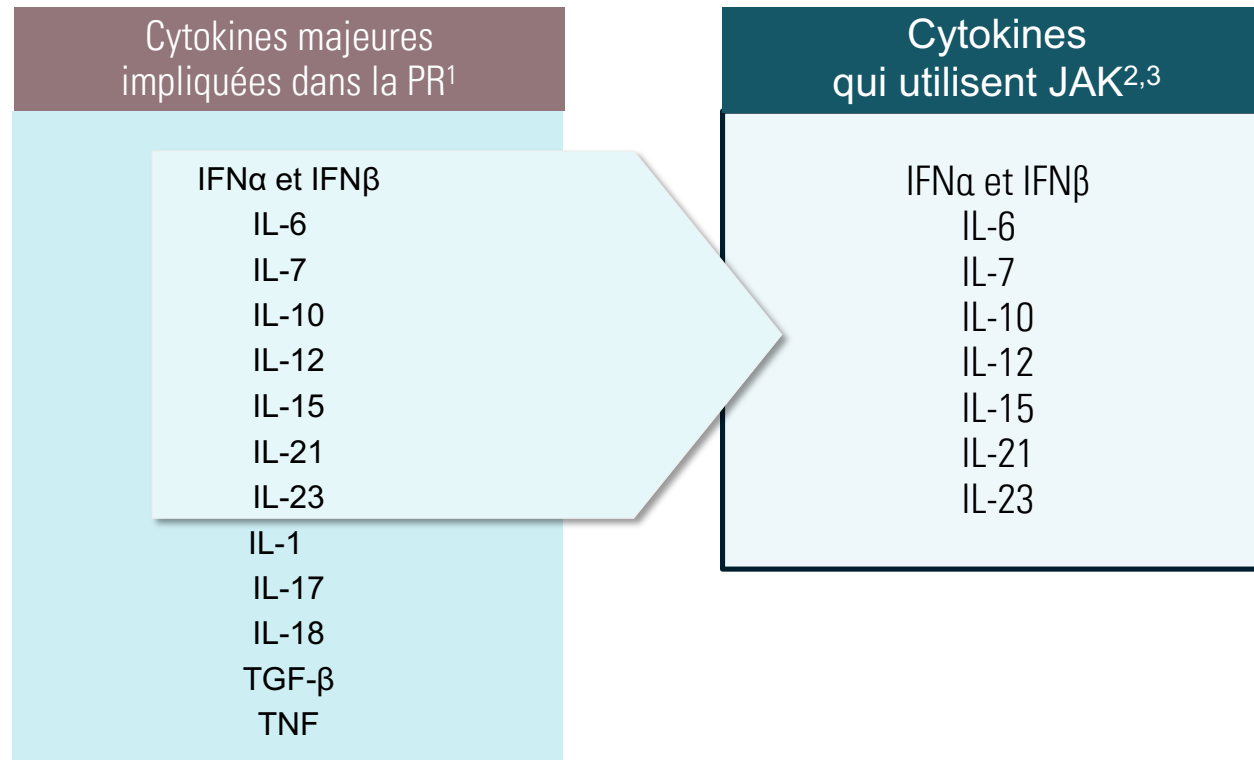
LES CONSÉQUENCES DE LA SIGNALISATION VIA LES VOIES JAK/STATS



*Type II cytokine receptors such as those for IL-10, IL-19, IL-20, and IL-22 as well as gp130 subunit sharing receptors for IL-6 and IL-11 mainly signal through JAK1, but also associate with JAK2 and TYK2.² - [†]IL-10/IL-22 may have pro- or anti-inflammatory activities depending on the cellular environment and/or disease state.⁴

1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-506; 2. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev.* 2009;228:273-287; 3. Vijayakrishnan L, et al. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:25-34; 4. Sanjabi S, et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447-453.

DE NOMBREUSES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES UTILISENT LA VOIE JAK/STAT



IFN=interferon; IL=interleukin; JAK=Janus kinase; TGF=transforming growth factor; TNF=tumor necrosis factor.

1. McInnes IB, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429-442; 2. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-2506;

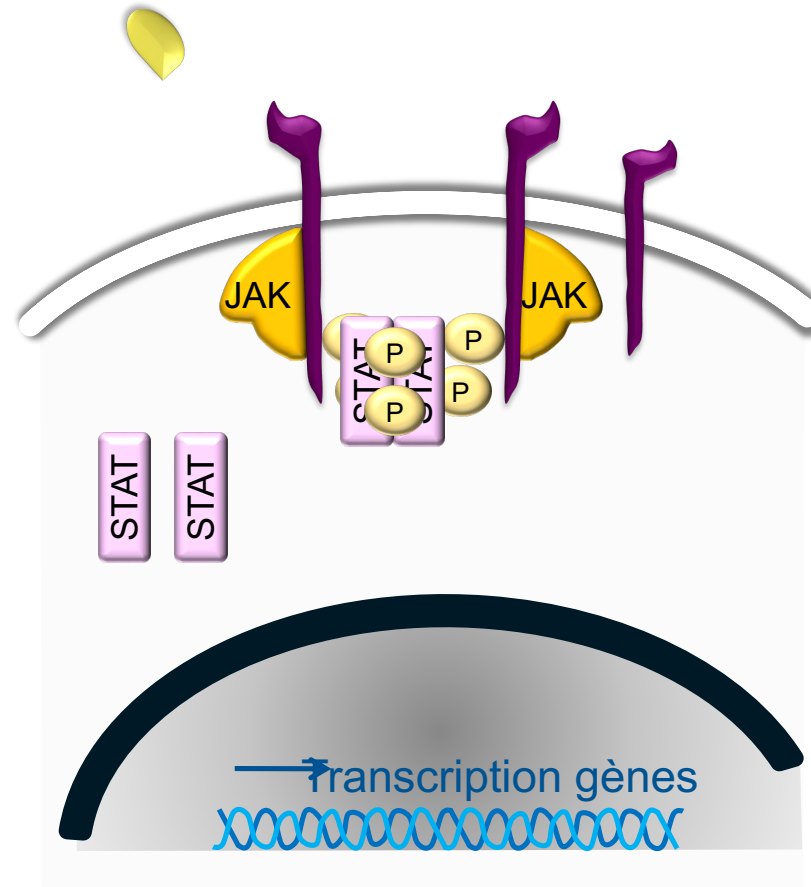
3. Riese RJ, et al. *Best Pract Clin Res Rheumatol.* 2010;24:513-526.

LA FIXATION DES CYTOKINES À LEUR RÉCEPTEUR ENTRAÎNE L'ACTIVATION DE LA VOIE JAK/STAT

1 Les cytokines en se fixant sur leurs récepteurs entraînent la polymérisation du récepteur et l'activation des JAKs associées

2 Les JAK activées vont attirer les STATs qui vont venir s'amarrer formant le couple JAK/STAT

3 Les JAKs activées vont phosphoryler les STATs qui vont se dimériser et se transloquer vers le noyau pour activer la transcription des gènes correspondants



JAK=Janus kinase; P=phosphate; STAT=signal transducer and activator of transcription.
Shuai K, Liu B. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-911.

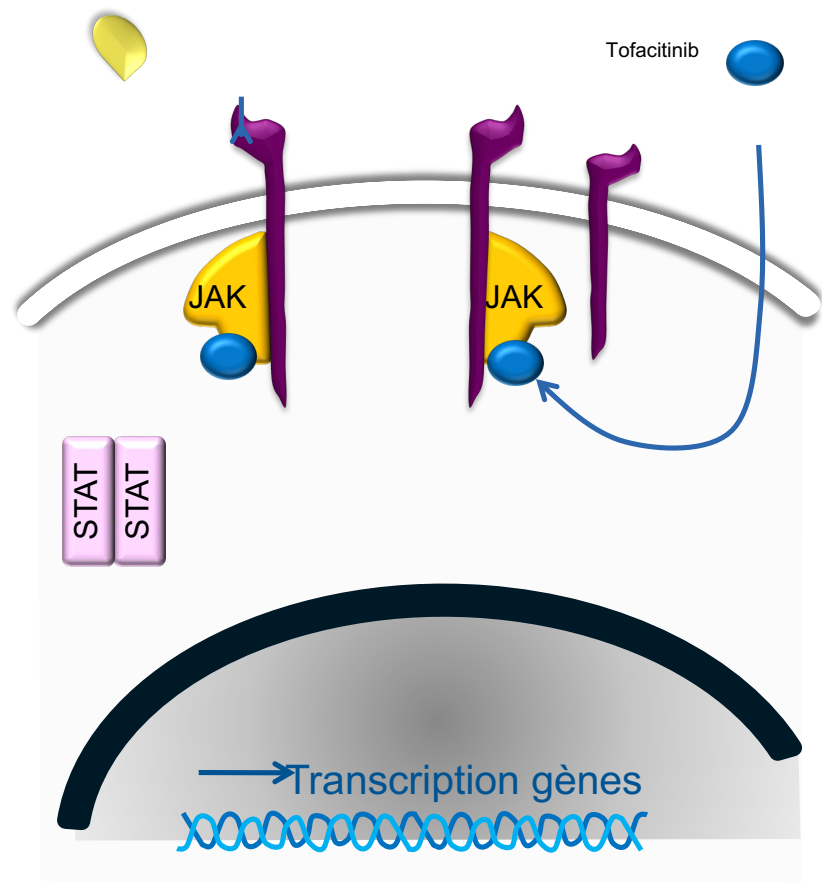
MÉCANISME D'ACTION INHIBITEUR DE JAK

1 Fixation de la cytokine entraîne une polymérisation de son récepteur¹

Tofacitinib inhibe l'auto-phosphorylation et l'activation de JAK²

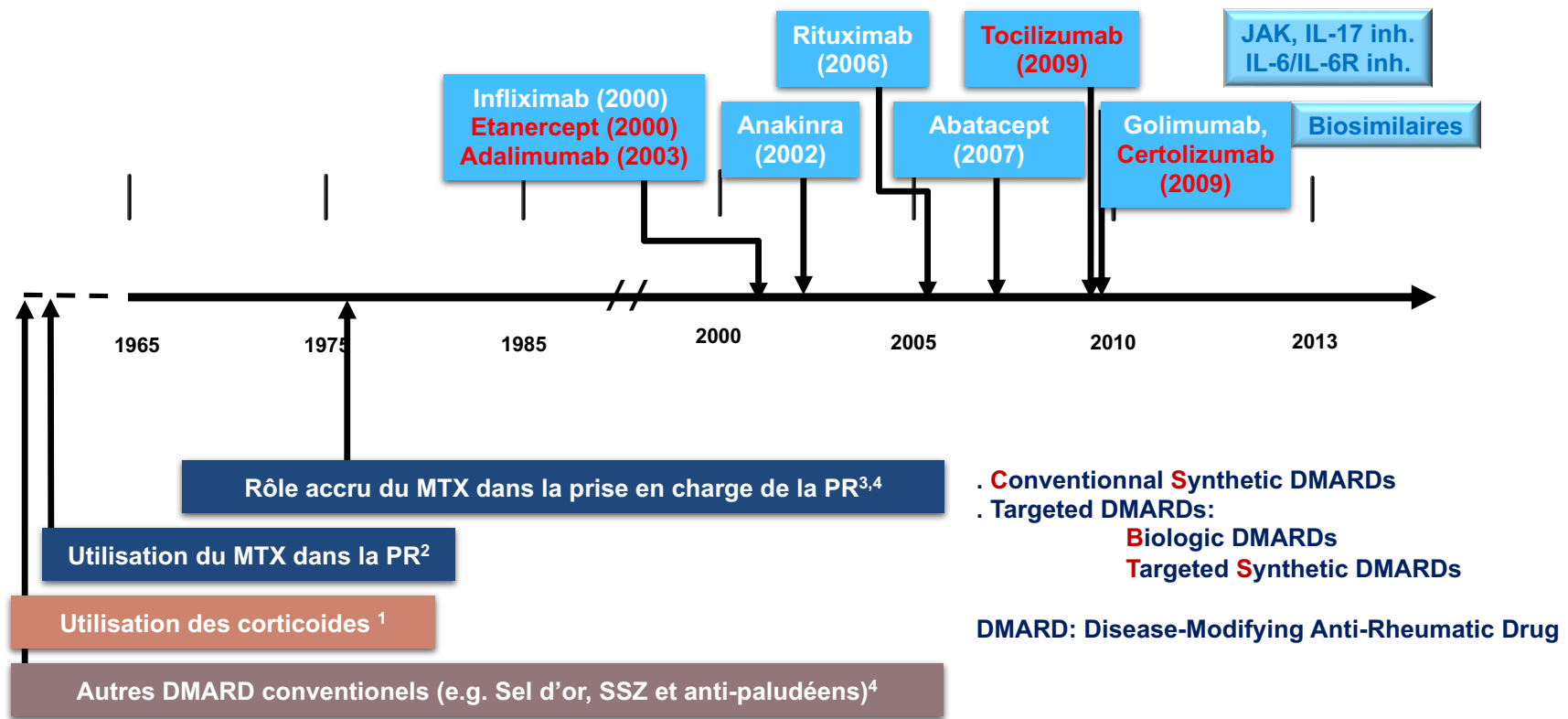
2 Les JAKs ne peuvent pas se phosphoryler et donc arrimer les STATs

3 STAT, qui n'est donc pas phosphorylé, ne peut pas se dimériser et migrer dans le noyau pour activer la transcription de gènes



JAK=Janus kinase; STAT=signal transducer and activator of transcription.
1. Shuai K, Liu B. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-911.
2. Jiang JK, et al. *J Med Chem.* 2008;51(24):8012-8018.

À LA CONQUÊTE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS...



•1. Hench PS. *Ann Intern Med* 1952; **36**:1–38. 2. Gubner R, et al. *Am J Med Sci* 1951; **221**:176–182. 3. Benedek TG. *Clin Exp Rheumatol* 2011; **29(Suppl.68)**:S5–S12. 4. Weinblatt MW. *Clev Clin J Med* 2004; **71**:409–413. 6. www.ema.europa.eu

Biomédicaments ayant une AMM dans la PR en association avec DMARD/MTX

AMM des biothérapies dans la PR									
Remicade (IFX)	Enbrel (ETA)	Humira (ADA)	Cimzia (CTZ)	Simponi (GOL)	Mabthera (Ritux)	Orencia (ABA)	RoActemra (TCZ)	Kevzara (SAR)	JAKi (Tofa, Bari)
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Certaines biothérapies ont une **indication de monothérapie** dans leur AMM pour la polyarthrite rhumatoïde

Monothérapie et AMM des biothérapies dans la PR									
Remicade (IFX)	Enbrel (ETA)	Humira (ADA)	Cimzia (CTZ)	Simponi (GOL)	Mabthera (Ritux)	Orencia (ABA)	RoActemra (TCZ)	Kevzara (SAR)	JAKi (Tofa, Bari)
✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓

Monothérapie si intolérance au MTX ou poursuite du traitement par MTX inadapté dans la PR

Qui? QUAND? AVEC
QUOI?

*La connaissance s'acquiert par
l'expérience, tout le reste n'est
que de l'information...*

Albert Einstein



MTX VS MTX + BDMARD SELON FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Matrices issues des études de stratégie thérapeutique

CRP (mg/l)		Initial monotherapy			Erosion score
		-/-	+/- or -/+	+/+	
≥ 35	≥ 4	47	69	78	≥ 4
	1-4	24	44	30	1-4
	0	19	37	49	0
10-35	≥ 4	22	42	54	≥ 4
	1-4	9	20	29	1-4
	0	7	16	23	0
< 10	≥ 4	16	32	43	≥ 4
	1-4	6	14	21	1-4
	0	5	11	17	0
		-/-	+/- or -/+	+/+	
		RF and ACPA			

CRP (mg/l)		Initial combination with anti-TNFα			Erosion score
		-/-	+/- or -/+	+/+	
≥ 35	≥ 4	11	24	34	≥ 4
	1-4	4	10	15	1-4
	0	3	8	12	0
10-35	≥ 4	4	9	14	≥ 4
	1-4	1	3	6	1-4
	0	1	3	4	0
< 10	≥ 4	3	6	10	≥ 4
	1-4	1	2	3	1-4
	0	1	2	3	0
		-/-	+/- or -/+	+/+	
		RF and ACPA			

EFFICACITÉ COMPARÉE /CHOIX BIOMÉDICAMENTS

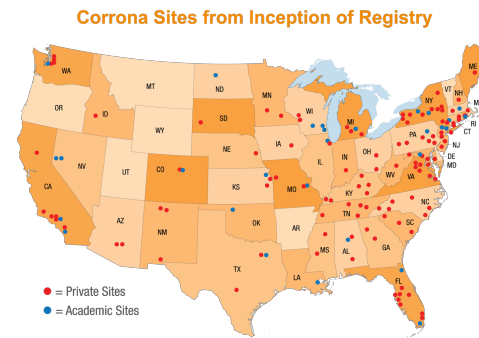
- Méta analyses des essais contrôlés (indirectes)

- Études face-face

- Non infériorité
- Supériorité



- Vraie vie: registres



- Recommandations

eular
fighting rheumatic & musculoskeletal
diseases together

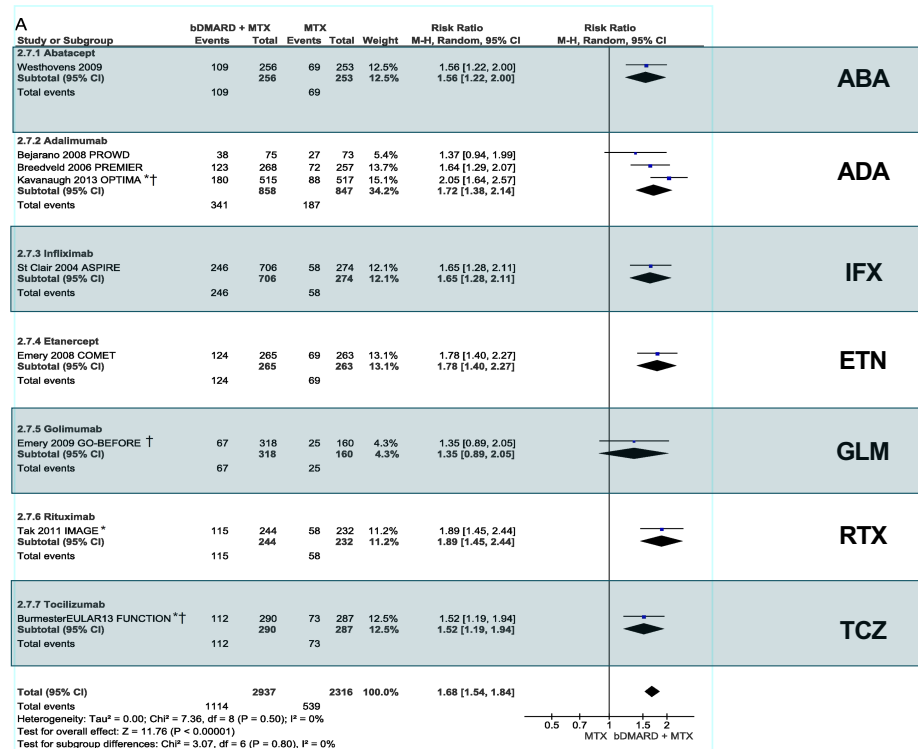
Sfr
société française
de rhumatologie



**AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY**
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

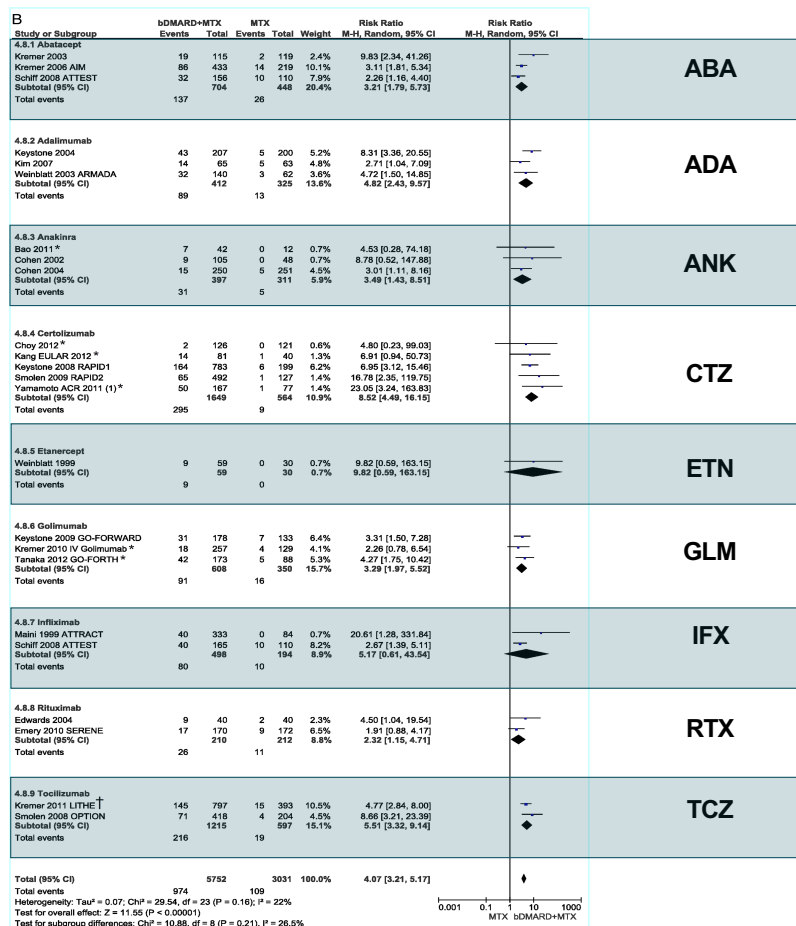
MÉTA ANALYSE SUR L'EFFICACITÉ DES BIOMÉDICAMENTS

Biomédicaments+MTX vs MTX dans la PR précoce naïve de MTX



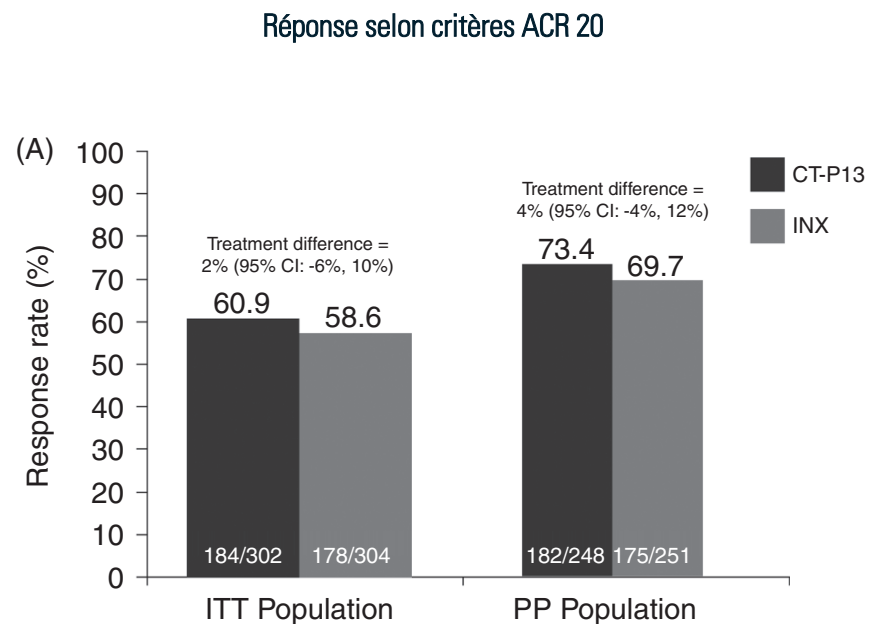
Méta analyse sur l'efficacité des Biomédicaments

Biomédicaments+MTX vs MTX
PR en réponse insuffisante au MTX



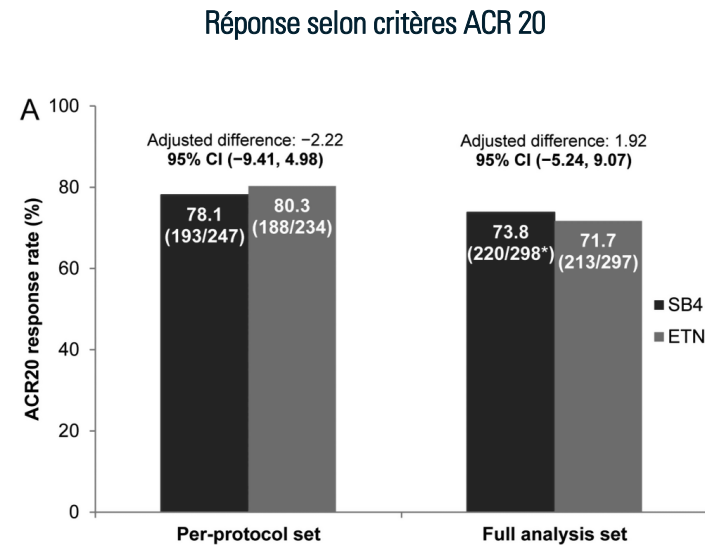
EFFICACITÉ COMPARÉE DES BIOMÉDICAMENTS : ÉTUDE PLANETRA CT-P13 (BIOSIMILAIRE INFLIXIMAB) VS RÉMICADE[®]

- CT-P13: Celltrion Inc, Korea
- 606 PR selon critères ACR 1987
 - 302 sous CT-P13
 - 304 sous IFX
 - 3mg/kg IV S0, S2,S6 puis /8 sem
 - avec MTX 12,5 - 25 mg/sem
- Critère principal : équivalence réponse ACR20 à S30
- Critères secondaires: réponses ACR 50, ACR 70, DAS28 et Tolérance



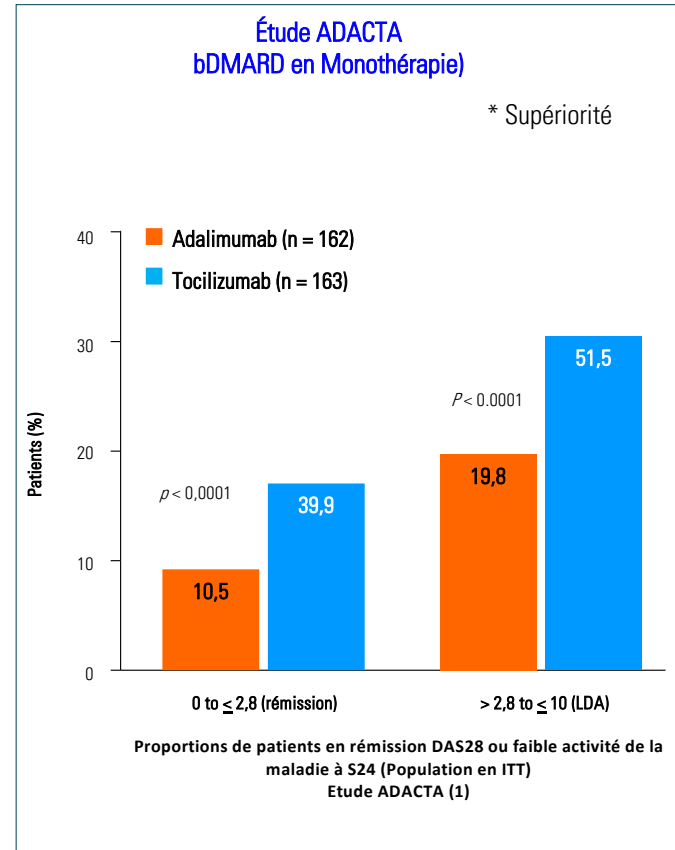
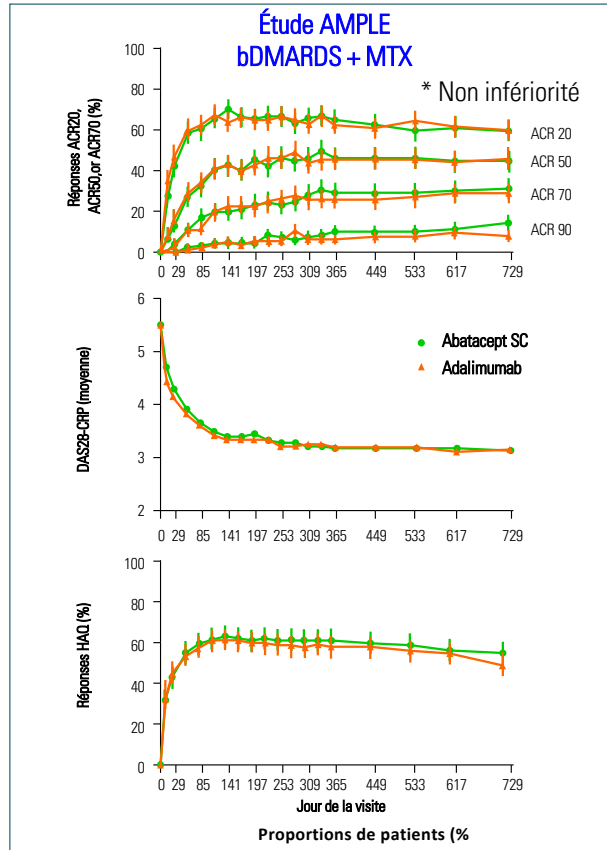
EFFICACITÉ COMPARÉE DES BIOMÉDICAMENTS : SB4 (BIOSIMILAIRE ÉTANERCEPT) VS ENBREL®

- CT-P13: Celltrion Inc, Korea
- 596 PR selon critères ACR 1987
 - 299 sous SB4
 - 297 sous ETN
 - 50 mg/sem (SC)
 - avec MTX 10 - 25 mg/sem
- Critère principal : équivalence réponse ACR20 à S24
- Critères secondaires: réponses ACR 50, ACR 70, DAS28 et Tolérance



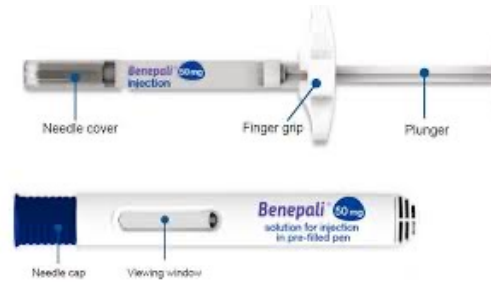
Emery P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:51-57

Efficacité des Biomédicaments: études face-face



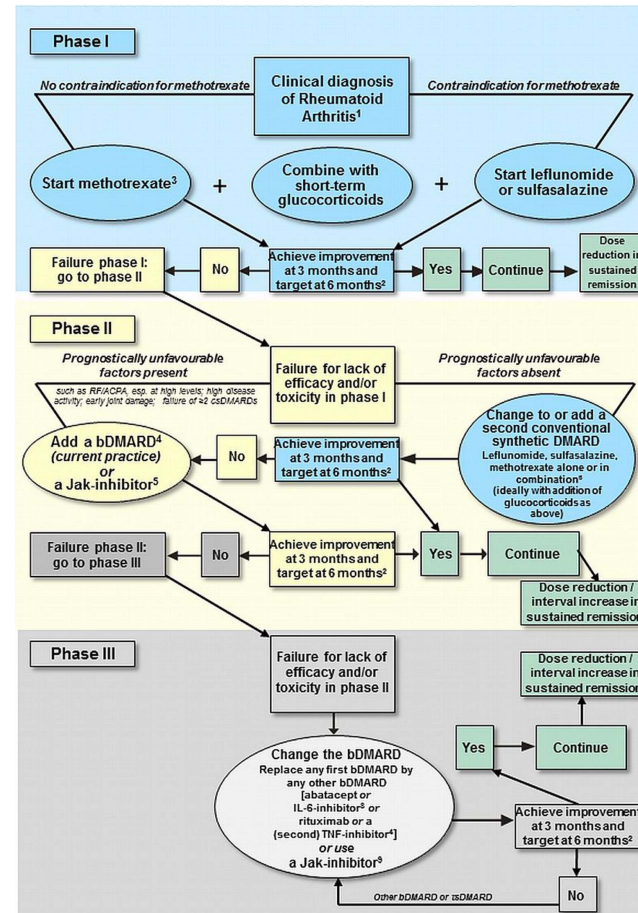
PRÉFÉRENCE DU PATIENT?

Réponse selon stylo auto-injecteur?



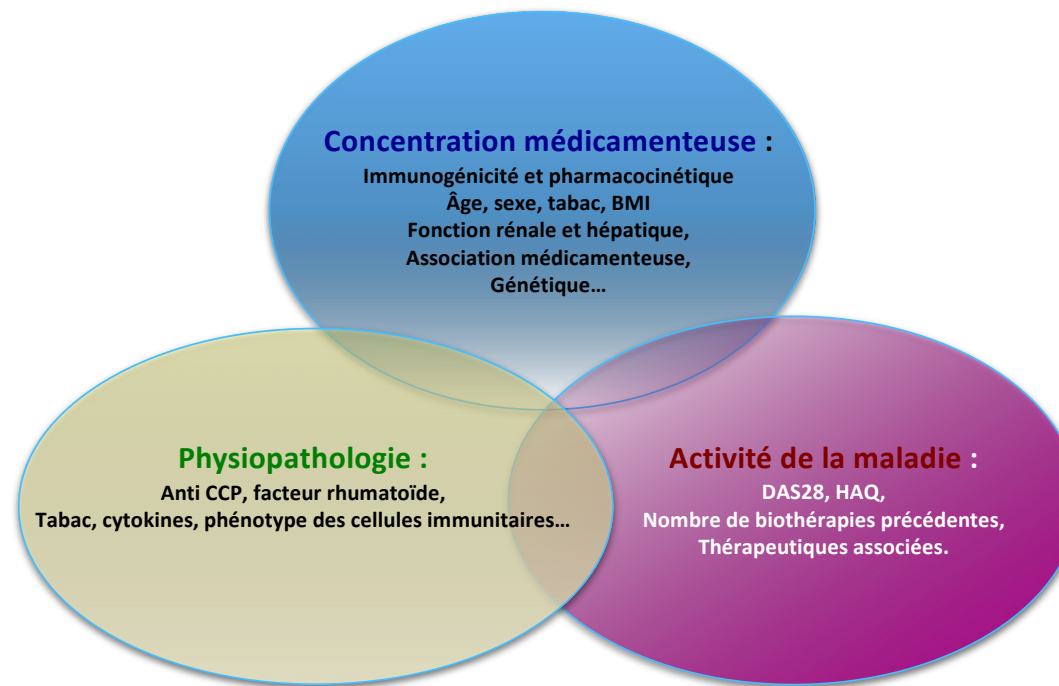
RECOMMENDATIONS EULAR

« EMA-approved or FDA-approved bsDMARDs have similar efficacy and safety as the respective boDMARDs, and should be preferred if they are indeed appreciably cheaper than originator or other bDMARDs or tsDMARDs »



Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977

LA RÉPONSE CLINIQUE AUX BIOMÉDICAMENTS DÉPEND DE NOMBREUX FACTEURS



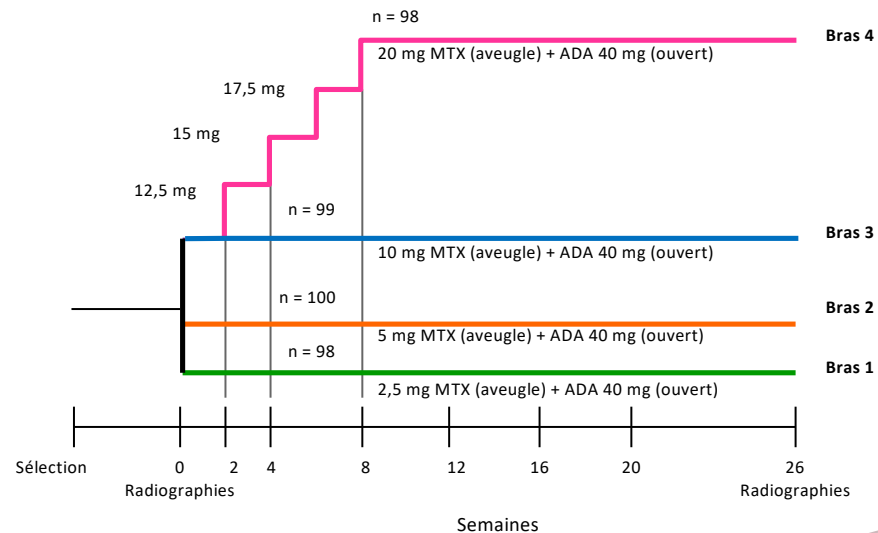
*Daien C et Morel J., Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation
2014, Article ID 386148, 11 pages Predictive Factors of Response to Biological Disease Modifying Antirheumatic
Drugs: Towards Personalized Medicine*

RISQUE IMMUNOGÈNE DES DIFFÉRENTS BIOLOGIQUES?

Biologique	Anticorps anti-médicament (neutralisant inclus)	Anti-corps neutralisants	Références
Infliximab (IFX)	6-61% 27-47% 35%		<i>Stas et Lasters. 2009</i> <i>Haraoui. J of Rheumatol 2006</i> <i>Hoshino. Mod Rheumatol 2012</i>
Etanercept (ETN)	0-5%	0%	<i>Hoshino. Mod Rheumatol 2012</i> <i>Dore. Clin Exp Rheumatol 2007</i>
Adalimumab (ADA)	28% 31%		<i>Bartelds. JAMA 2011</i> <i>Mok. Clin Rheumatol 2013</i>
Certolizumab (CTZ)	9% 5-8%	3% -	<i>RCP EMA CTZ octobre 2009</i> <i>Vincent. Ann Rheu Dis 2013</i>
Golimumab (GOL)	2-7%		<i>SPC FDA 2011</i>
Rituximab (RTX)	0-65%		<i>Stas et Lasters. 2009</i>
Abatacept (ABA)	1,3-2,8%		<i>Buch. Arthritis Research & Therapy 2008</i> <i>Haggerty. J Rheumatol 2007</i>
Tocilizumab (TCZ)	1,6% 2,2% 2,3%	1,1% 1,8% -	<i>RCP EMA TCZ janvier 2013</i> <i>Dougados. ACR 2012</i> <i>Stubenrauch. Clin Ther 2010</i>

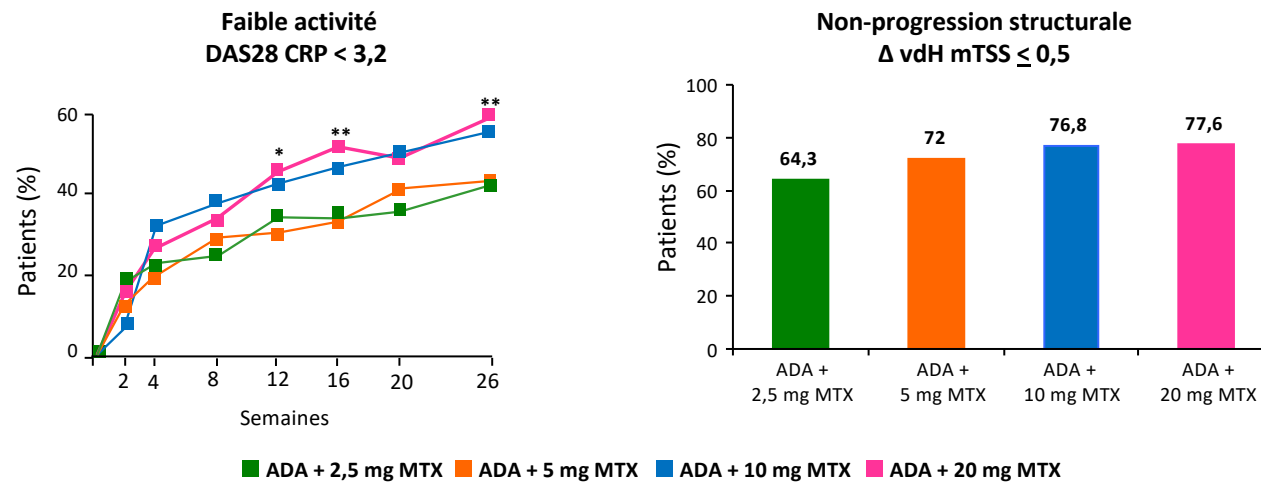
ESSAI CONCERTO (1) EVALUATION DE PLUSIEURS DOSES DE MÉTHOTREXATE EN ASSOCIATION AVEC L'ADALIMUMAB

- Essai contrôlé randomisé chez 395 PR débutantes, naïves de MTX,
 - FR+ ou ACPA+ ou ≥ 1 érosion
 - DAS28 $\geq 3,2$, NAG ≥ 6 , NAD ≥ 8 , VS ≥ 28 mm, CRP ≥ 15 mg/l
- Caractéristiques des patients
 - Âge moyen : 52 ans ; ancienneté PR : 4 mois ; FR+ ou ACPA+ : 80 %
 - DAS28 moyen à J0: 6,0
 - HAQ moyen 1,55
- Randomisation en 4 bras
 - 1 : 1 : 1 : 1



ESSAI CONCERTO (2)

- Critère principal : faible activité (DAS28 < 3,2) à 26 semaines (test de tendance)
- Critère secondaire : progression radiographique

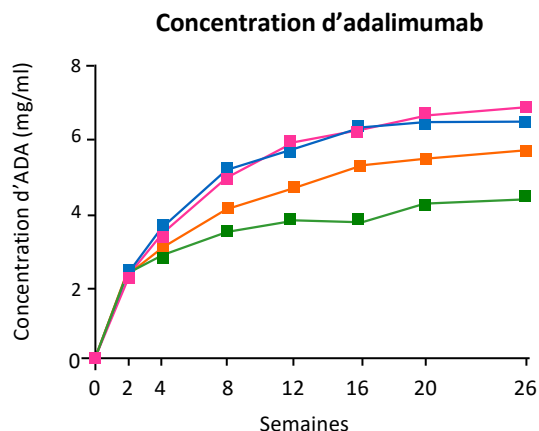


Tendance à l'augmentation statistiquement significative ($p = 0,005$) de la proportion de patients avec une faible activité de la PR, avec l'augmentation de la dose de MTX (2,5 à 20 mg), en association à l'adalimumab

DAS 28 < 3,2 à S26 : 2,5 mg MTX : 42,9 % ; 5 mg : 44 % ; 10 mg : 56,6 % ; 20 mg : 60,2 %

ESSAI CONCERTO (3)

- Critère principal : faible activité à 26 semaines (test de tendance)
 - Critères secondaires : concentration d'ADA, anticorps (Ac) anti-ADA



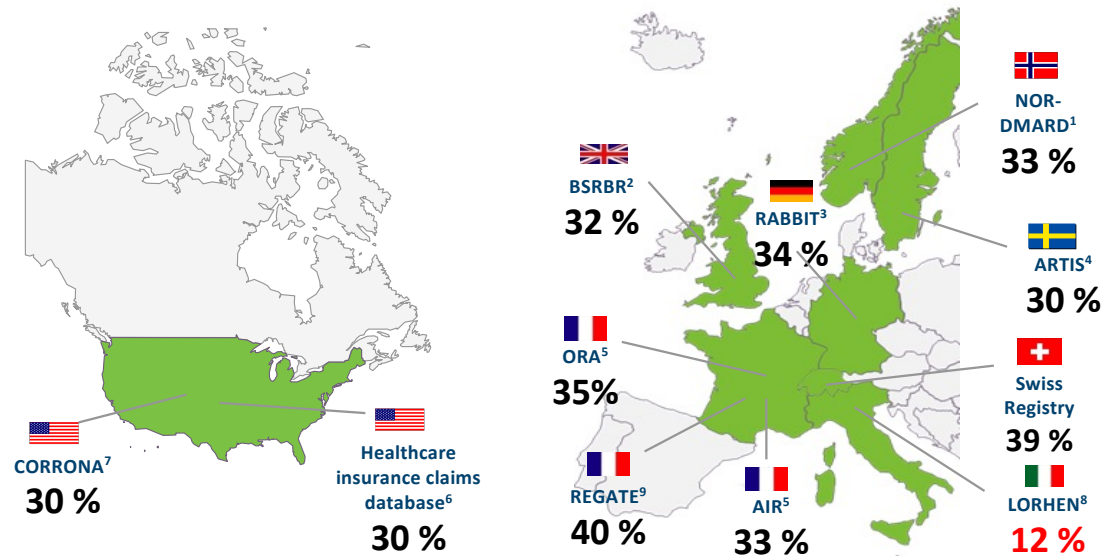
	Bras	Patients avec Ac anti-ADA
	MTX 20 mg (n = 98)	6,1 %
	MTX 10 mg (n = 98)	6,1 %
	MTX 5 mg (n = 100)	13,0 %
	MTX 2,5 mg (n = 98)	21,4 %

→ Les doses de MTX ≥ 10 mg/semaine sont associées à :

- une meilleure efficacité clinique et structurale
- une meilleure biodisponibilité de l'ADA avec moins d'anticorps anti-ADA
- une tolérance comparable aux faibles doses

BIOTHÉRAPIES EN MONOTHÉRAPIE

DONNÉES DES REGISTRES DE BIOTHÉRAPIES ET BASE DÉCLARATIVE US (TRANSVERSAL)



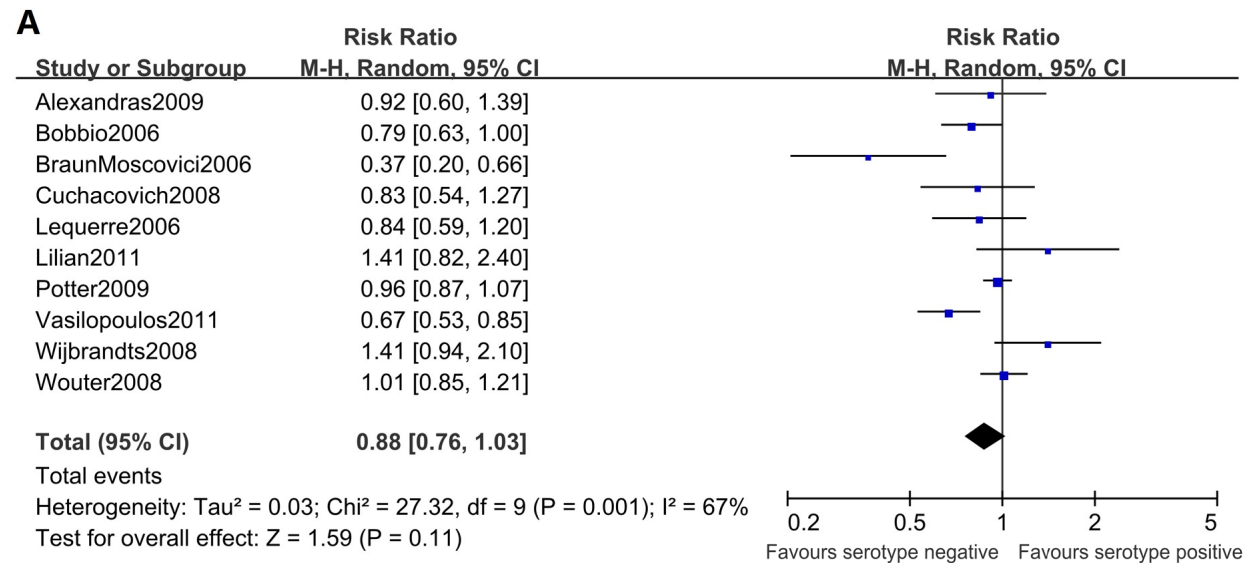
Les registres /études concernent les anti-TNF, excepté ORA (abatacept), AIR (rituximab), RABBIT (anti-TNFs and anakinra) et REGATE (tocilizumab)

En induction : 15-20 %

1. Heiberg MS et al. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb 15;59:234-40 ;
2. Soliman MM, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-589 ;
3. Listing J, et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66 ;
4. Askling J, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-1344 ;
5. Mariette X, et al. *Rheumatology* 2011;50:222-229 ;
6. Yazici Y, et al. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008 ; 66:77-85 ;
7. Lee SJ, et al. *J Rheumatol* 2009; 36:1611-1617 ;
8. Sarzi-Puttini P, et al. *Reumatismo*, 2008; 60:290-295 ;
9. Morel et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2)

ACPA: impact sur la réponse thérapeutique

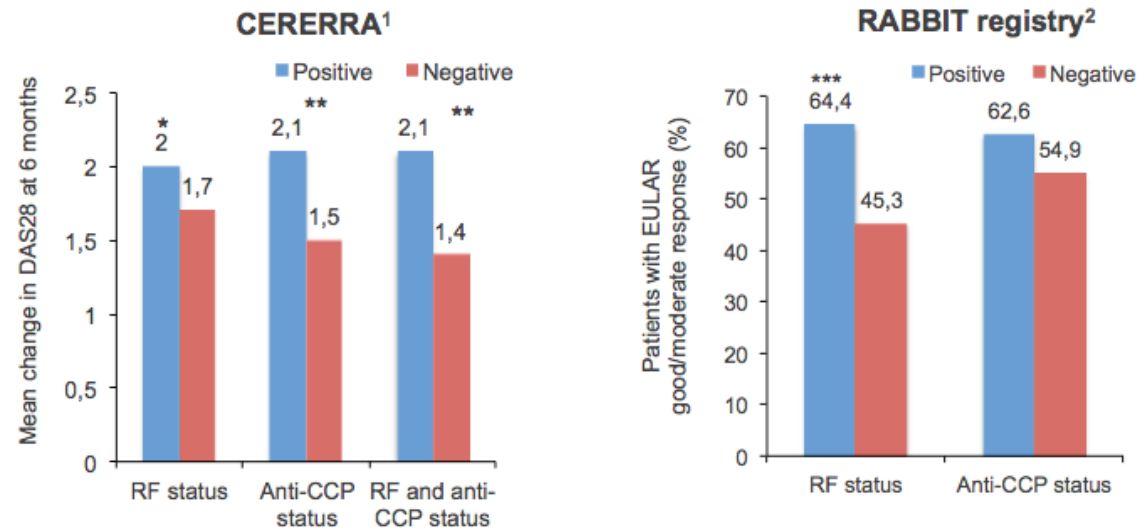
Méta-analyse de l'association entre statut ACPA+ et réponse aux anti-TNF



Le statut ACPA+ n'est pas associé à la réponse aux anti-TNF

ACPA: impact sur la réponse thérapeutique

Association entre statut RF+ et/ou ACPA+ et réponse au rituximab



CERERRA observational cohort, n = 2019; RABBIT prospective cohort, n = 661.

*p < 0.05; **p < 0.01 vs seronegative patients; ***p = 0.003 vs RF(-).

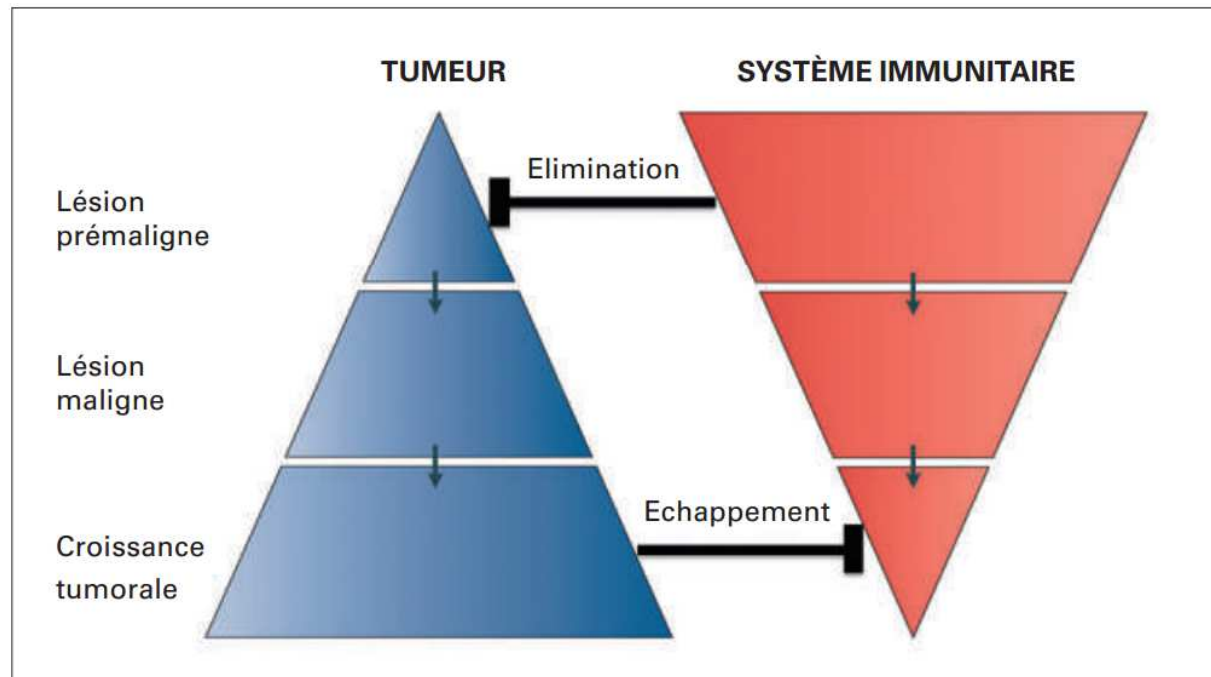
Le statut ACPA+ est associé à la réponse au rituximab

TOLÉRANCE

- Infections sévères et opportuniste : TBL
- Cancers : JAKi ?
- Cardio-vasculaire et MTEV : JAKi (PRAC 2022)
- Digestive (anti-IL6 / anti-IL17)
- Hématologique
- Métabolique
- Réactions immuno allergique

« IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS » IRAE

Immunité anti-tumorale



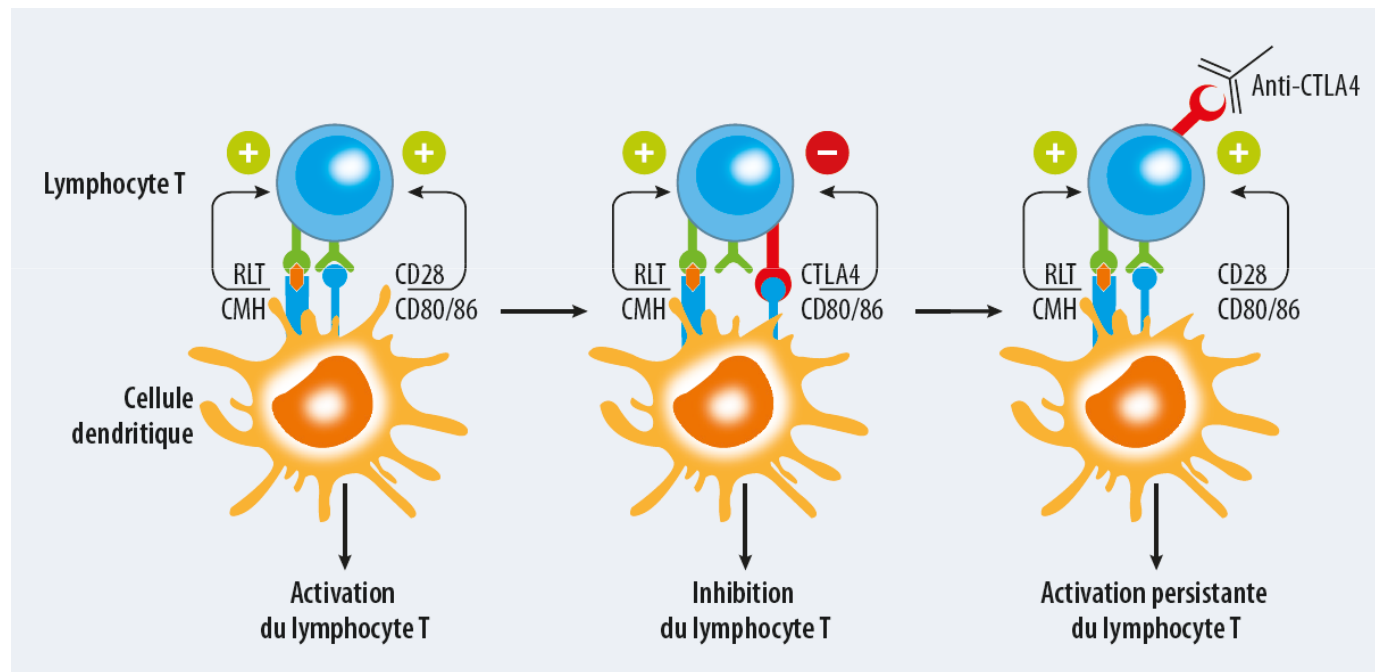
IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE

Tableau I. Immunothérapie approuvée par la FDA et l'EMA depuis 2010 (d'après J. Martin-Liberal et al., *Cancer Treat Rev* 2017).

Traitement	Nom commercial	Mécanisme d'action	Approuvé par la FDA en	Indication	Approuvé par l'EMA en	Indication
Ipilimumab	Yervoy®	Anti-CTLA4	2011	Mélanome	2011	Mélanome
Nivolumab	Opdivo®	Anti-PD-1	2014	Mélanome	2015	Mélanome, CBNPC, CCR
			2015	CBNPC, CCR		
			2016	MH, SCCHN		
Pembrolizumab	Keytruda®	Anti-PD-1	2014	Mélanome	2015	Mélanome
			2015	CBNPC		
			2016	SCCHN		
Atézolizumab	Tecentriq®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Durvalumab	Imfinzi®	Anti-PD-1	2016	Urothéliaux		
Ipilimumab-Nivolumab	Yervoy® Opdivo®	Anti-CTLA4-PD-1	2015	Mélanome	2016	Mélanome
Blinatumomab	Blinicyto®	Anti-CD3-CD19	2014	LAL B	2015	LAL B

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules. CCR : carcinome à cellules claires du rein. MH : maladie de Hodgkin. SCCHN (Squamous-Cell Cancer of the Head and Neck) : cancer épidermoïde de la tête et du cou. LAL B : leucémie aiguë lymphoïde B.

CD80/86/CTLA4 : Inhibition du LT

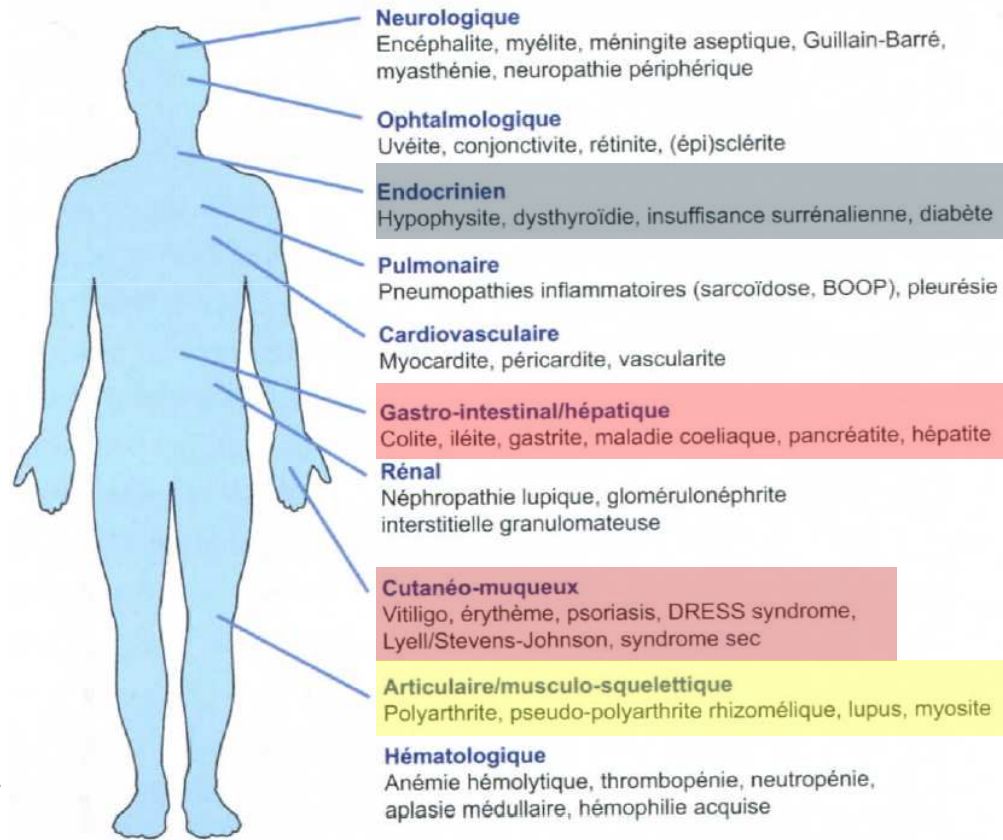


**Traitement
de la PR:
Abatacept**

**Immunothérapie
Anti-K:
Ipilimumab**

Effets secondaires liés à l'immunité

« Immune-Related Adverse Events » IRAE

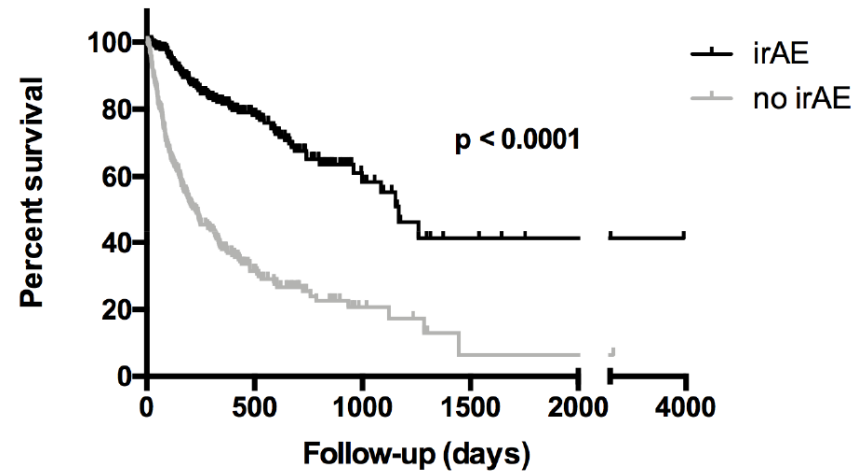


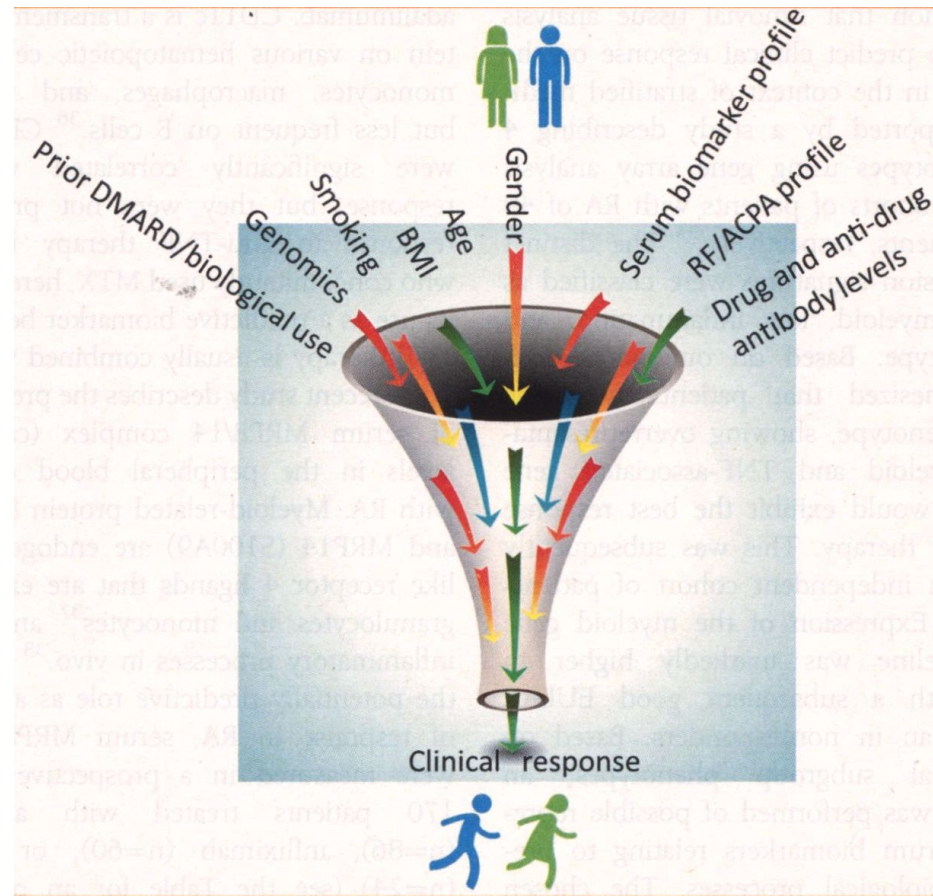
80% des patients

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

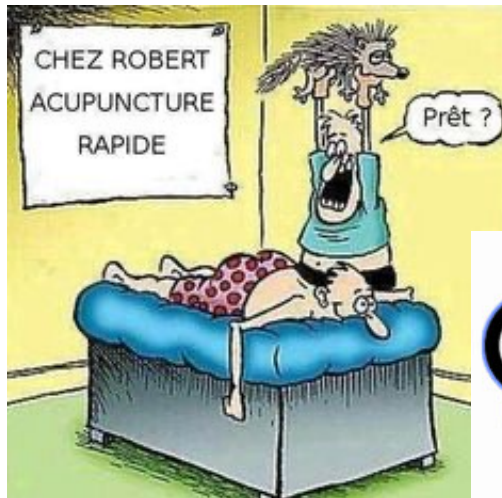
- 1- 43 % d'arthralgies
- 2 - 20% myalgies
- Polyarthrites plus rares:** 1-7 % dans les études cliniques:
- Autres : Syndrome Gougerot-Sjögren, PPR, PM et DM

Overall survival according to irAE occurrence





MERCI DE VOTRE ATTENTION



JUST ANOTHER
RHEUMATOLOGIST
LIVIN' THE DREAM

HAVE NO FEAR
THE RHEUMATOLOGIST
IS HERE



**How To Make A
Rheumatologist:**
2 parts **Intelligent**
2 parts **Funny**
2 parts **Sexy**
Add a dash of **Crazy**
and garnish with
a **Smile.**