

A  
C  
C  
E  
P  
T  
I  
O  
S

39<sup>ème</sup> journée

La Rochelle



A  
C  
P  
H  
O  
S

## PRÉHISTOIRE

Au temps  
des premiers hommes

## ANTIQUITÉ

Au temps des Grecs,  
des Romains et des Gaulois

## MOYEN-ÂGE

Au temps des chevaliers  
et des châteaux forts

## TEMPS MODERNES

Au temps  
des rois absolus

## NOTRE ÉPOQUE

Au temps des inventions,  
des grands-parents et parents

- **8<sup>èmes</sup> journées – Octobre 2000**  
– Polyarthrite rhumatoïde (Niort)
- **9<sup>èmes</sup> journées – Avril 2001**  
– Atelier Diabète (Royan)
- **22<sup>èmes</sup> journées – Octobre 2007**  
– Diabète et réseaux (Niort)



erythematosis activation  
acetylcholine cardiomyopathy  
streptococcal  
dehydrogenase  
hemolytic  
peptide  
endothelium  
factor aka  
anti  
planus  
osteomyelitis  
neuropathy  
neuropathology  
vasculitis  
connective  
sclerotic  
neutrophils  
arthritis  
globulin  
cholangitis  
thyroiditis  
rheumatica  
dermatitis  
derangements  
neuropsychiatric

# Autoimmune disease

hepatitis  
interleukin  
pathogenic  
immunoglobulin  
disease  
precipitates  
dysregulated  
sarcoidosis  
demyelinating  
uveitis  
rheumatoid  
encephalopathy  
lupus  
postulates  
idiopathic  
glycoprotein  
polyneuropathy  
biliary  
receptor  
inflammatory  
cerebellar  
immune  
fibrosis  
antibody  
apoptosis  
pulmonary  
orexin  
hypersensitivity



# Epidémiologie

- 3<sup>ème</sup> cause de morbidité (Pays développés)
- Prévalence en augmentation constante  
– 6-8% de la population générale

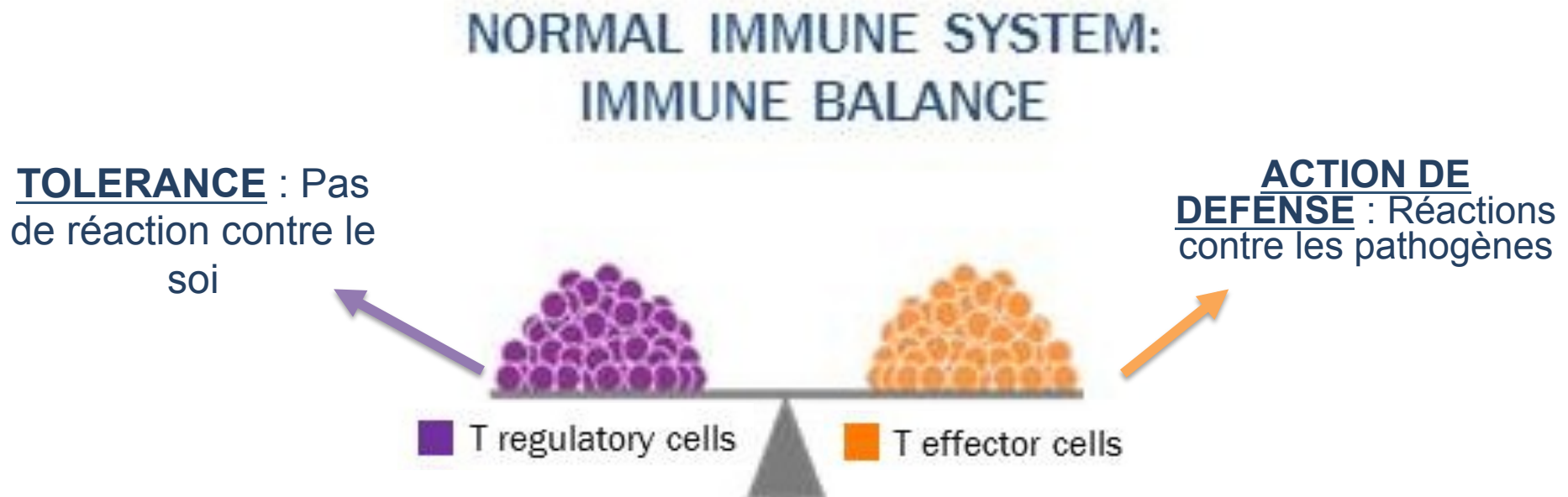
**T1 - Prévalence (pour 100 000 habitants) des MAI systémiques**

	prévalence	sex-ratio	âge
Dermatomyosite/ polymyosite	5-10	2	10 ; 40-60
Sclérodermie	20	3-6	30-50
Lupus érythémateux aigu disséminé	15-50	9	10-40
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100-500	9	50
Polyarthrite rhumatoïde	1000-4000	2	40

- Touche plus les femmes

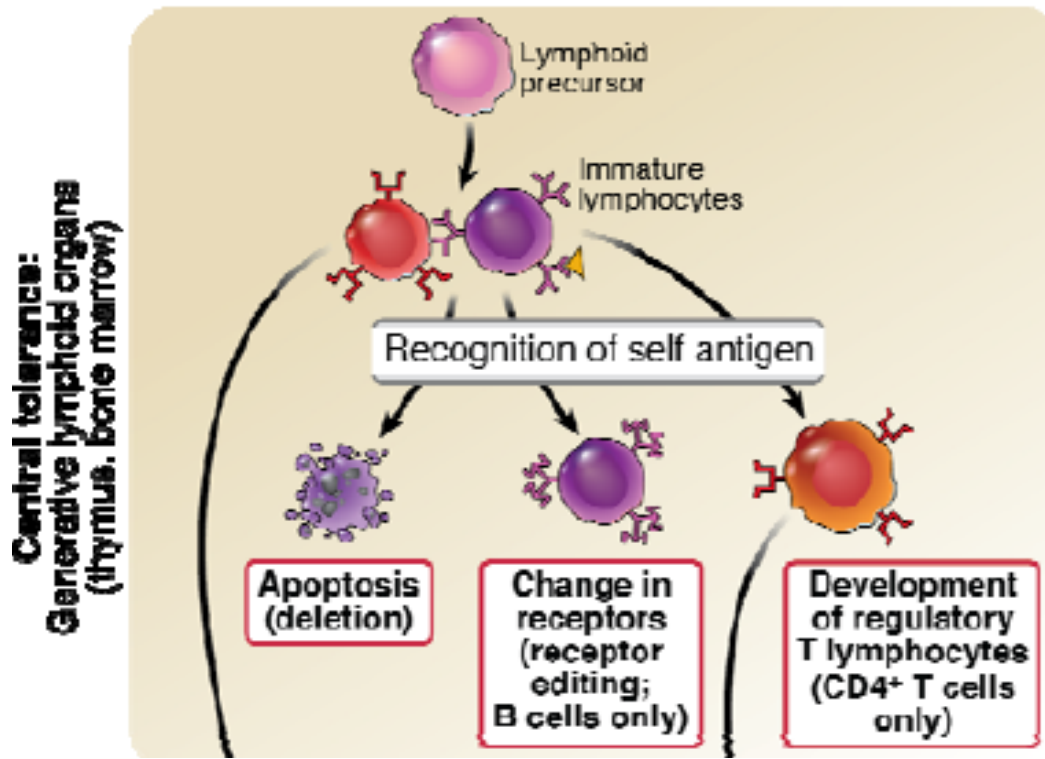
# Généralités (1)

- Normalement : Equilibre immunologique
  - Défense contre les agressions extérieures
  - Tolérance des constituants propres



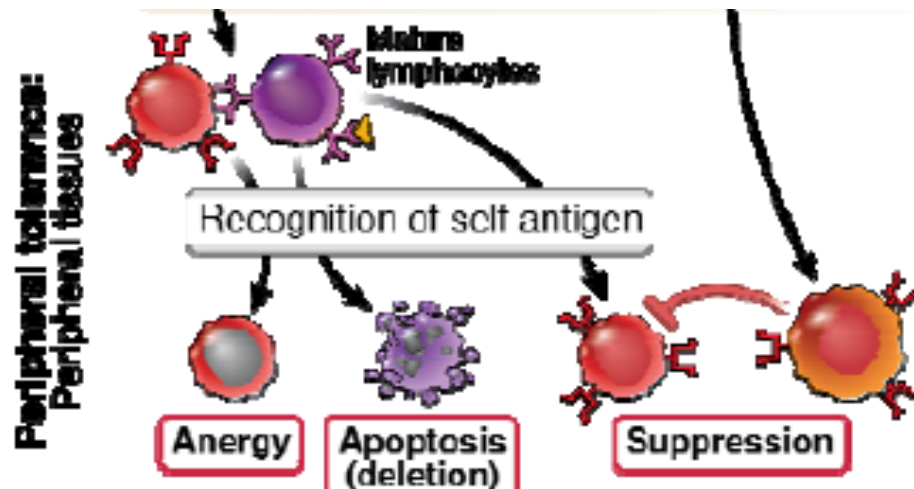
# Focus « Tolérance » (1)

- Tolérance des constituants propres / du soi ?
  - X % de lymphocytes autoréactifs produits
  - ⇒ Processus d'éducation central (thymus / ME)



# Focus « Tolérance » (2)

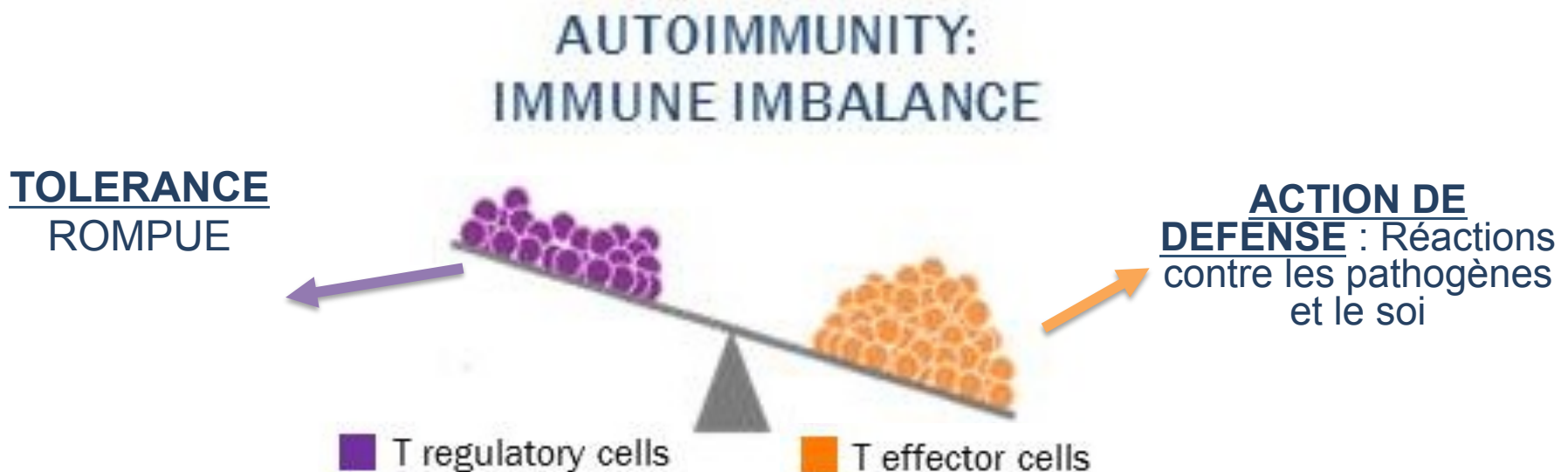
- Tolérance des constituants propres / du soi ?
  - 0,2% de lymphocytes autoréactifs produits
  - ⇒ Processus d'éducation périphérique





# Généralités (2)

- Normalement : Equilibre immunologique
- Si altération d'un ou des processus d'éducation
  - ⇒ La tolérance se rompt : déséquilibre
  - ⇒ Prolifération de L auto-réactifs







## Généralités (2)

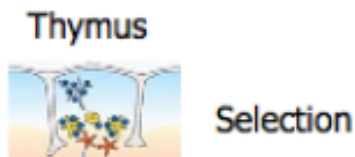
- Normalement : Equilibre immunologique
- Si altération d'un ou des processus d'éducation
  - ⇒ La tolérance se rompt : déséquilibre
  - ⇒ Prolifération de L auto-réactifs
- Spécifique ou non spécifique d'organe selon l'Ag
- Chroniques, évolutives avec des phases de poussées et de rémissions



# Généralités (2)

- Normalement : Equilibre immunologique
- Si altération d'un ou des processus d'éducation
  - ⇒ La tolérance se rompt : déséquilibre
  - ⇒ Prolifération de L auto-réactifs
- Causes :
  - génétiques (DT1, SA, PR, Mcoeliaque, lupus),
  - environnementaux,
  - hygiénique (LT régulateurs?),
  - endogènes (hormones, inflammation),
  - exogènes (virus, b, M)

Escape of autoreactive T cells



Periphery



Activation by "self"

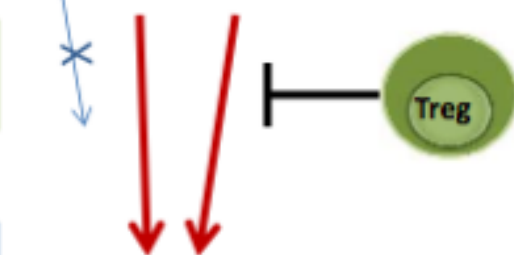
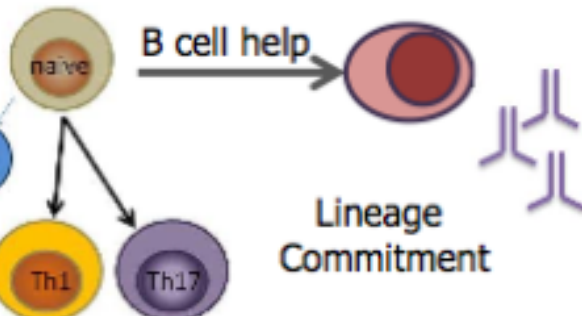
Autoantibody production

Expansion of pathogenic Lineage

Failed regulations

Entry into target tissue

Inflammation



Disease

❖ Block activation of self reactive T cells

❖ Block B cell function

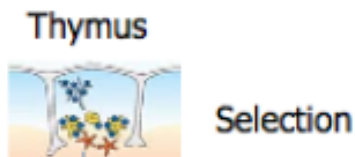
❖ Divert lineage commitment away from proinflammatory Th1 and or Th17 lineage.  
❖ Block effector cytokines- IL-17 and IFN $\gamma$ .

❖ Enhance Treg number or function.

❖ Block entry of pathogenic T cells to target tissue.

❖ Block inflammatory cytokines.

Escape of autoreactive T cells



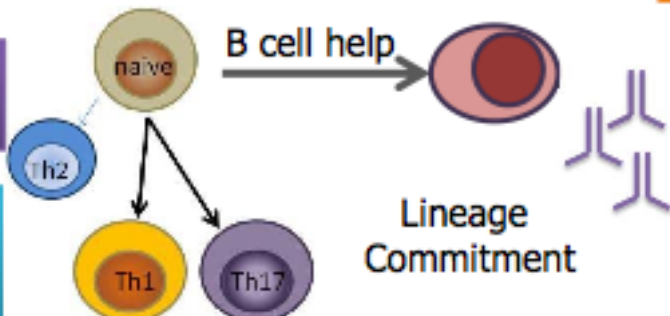
Periphery



Activation by "self"

Glatiramer COPAXONE (2004) – SEP  
Abatacept ORENCIA (2007) anti-CTLA4 – PR

Autoantibody production

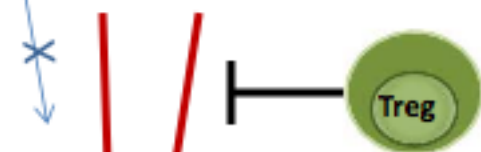


Rituximab ERBITUX (1998) – PR

Expansion of pathogenic Lineage

Secukinumab COSENTYX (2015) Anti-IL17A humain – SA  
Ustekinumab STELARA (2009) Anti-P40 humain – Crohn

Failed regulations



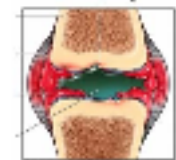
IL2 : activation en cascade des Lymphocytes T

Entry into target tissue

TNF $\alpha$ / IL-1/ IL-6

Fingolimod GILENYA (2011) modulateur rc / séquestration – SEP  
Natalizumab TYSABRI (2006) – SEP  
Vedolizumab ENTYVIO (2014) – Crohn, RH

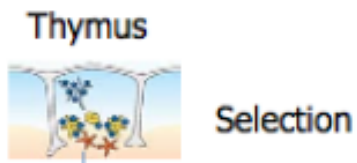
Inflammation



Disease

Rocilizumab ROACTEMRA (2009) Anti-IL6 – PR  
Canakinumab ILARIS (2012) Anti-IL1B  
Etanercept ENBREL (2000) Anti-TNF $\alpha$  – PR/SA  
Infliximab REMICADE (1999) / Adalimumab HUMIRA (2003) /  
Certolizumab UNMOXON (2008) / Golimumab SIMPONI (2009)

Escape of autoreactive T cells

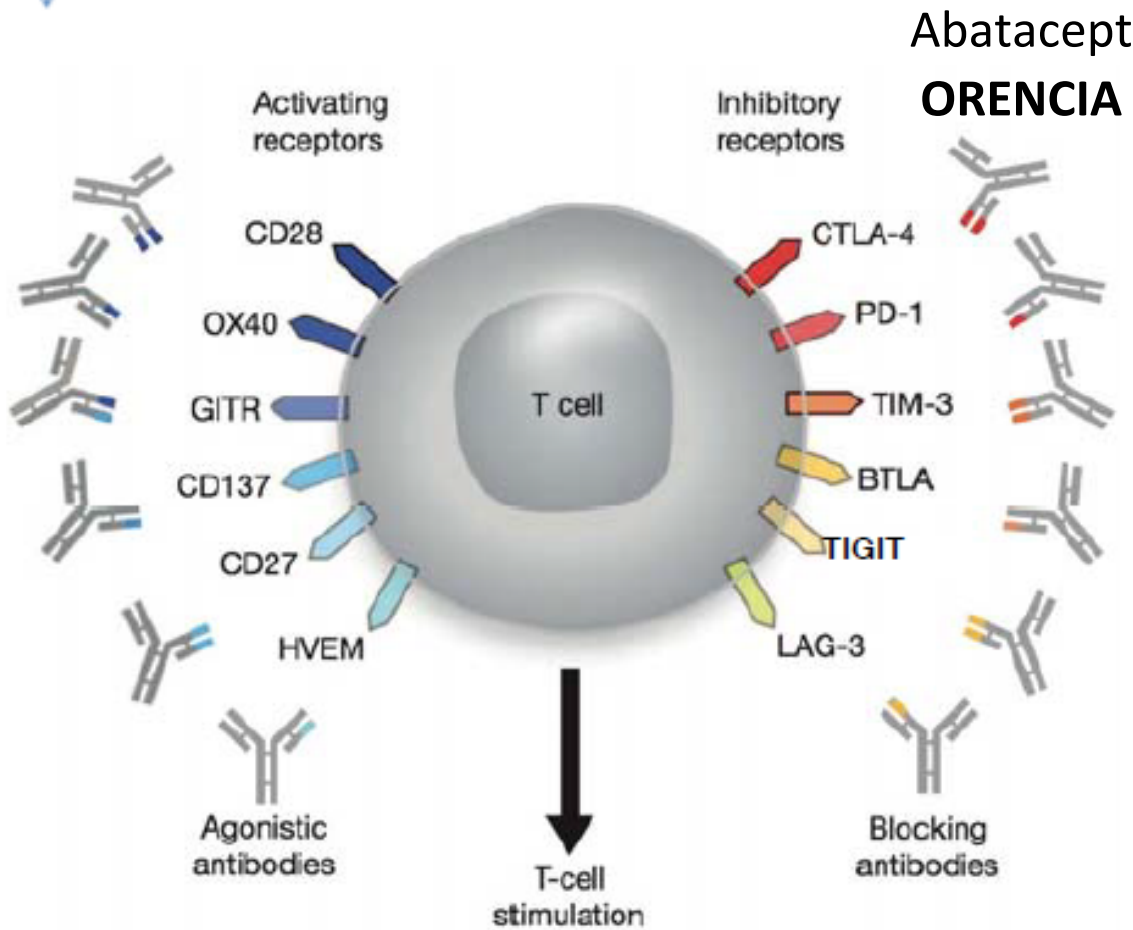


Periphery



Activation by "self"

❖ Block activation of self reactive T cells



Nivolumab  
**OPDIVO**  
Pembrolizumab  
**KEYTRUDA**



# Thérapeutique

- Objectif :
  - Contrôle / réduction de la réponse immunitaire ou infl.
  - Contrôle des poussées et des manifestations cliniques
- Médicaments non spécifiques
  - Corticoïdes
  - MTX / cyclophosphamide / Azathioprine / Ciclosporine
  - Ig polyvalentes
- Médicaments biologiques
- Thérapie cellulaire / Microbiote





# Focus Médicament biologique

- « ... produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. »
  - 40 sites de production en France (16000 personnes)
  - Variabilité biologique des sources de production
  - CA 2014 : 5,5 milliards d'euros
- 2014 : 173 médicaments biologiques commercialisés en F.
  - 35% vaccins (60)
  - 17% d'Ac monoc
  - 10% facteurs de croissance
  - 9% hormones, 8% enzymes, 6% insulines
- 21% avec ASMR 1 et 2 (vs 2%)



# Focus Médicament biosimilaire

- « Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire. »
- Différent des génériques :
  - Pas de principe de substitution applicable automatiquement
    - Process de fabrication
  - Définition de la « similarité »
    - méthodes analytiques
    - + données de sécurité et d'efficacité (essais précliniques et cliniques)
- 2016 : 21 biosimilaires commercialisées
  - 3 Ac monoclonaux biosimilaires (Remsima, Inflectra et Flixabi)





**9h45 - Maladies auto immunes chroniques en rhumatologie**

*Dr Bruno Gombert - Rhumatologue - CH La Rochelle*

**10h30 - Sclérose En Plaques**

*Dr Karine Boyer – Neurologue - CH La Rochelle*

**11h15-11h45 PAUSE – Visite des stands**

**11h45 – Maladies Inflammatoires Chroniques de l’Intestin**

*Dr Clémence Lefevre – Gastro entérologue - CH Niort*

Débat - Echanges avec la salle

**13h00-15h00 PAUSE – Déjeuner Buffet**

**14h30 – 16h00 : Actualités sur les biosimilaires – Table ronde**

*Dr Alicia Molinier –Pharmacien assistant - CH Cognac*



Le Rochelle  
Les Luthiers de l'Harmonie et de la danse Halévy

on n'a pas  
tous  
les jours  
**20**  
ans