

Chapitre 23 Item 198 – UE 7 – Biothérapies et thérapies ciblées

- I. Introduction et nomenclature
 - II. Les molécules à disposition
 - III. Efficacité, tolérance
 - IV. Indications et stratégie
 - V. Surveillance
 - VI. Rôles du médecin traitant
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées.
- Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques.
- Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies.
- Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées.
- Argumenter les principes de prescription et de surveillance.

COFER

- Connaître les indications et contre-indications.
 - Connaître les principes de surveillance.
 - Connaître le rôle du médecin traitant dans leur gestion.
-

I Introduction et nomenclature

Les rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, les spondyloarthrites, les arthrites juvéniles idiopathiques ont bénéficié successivement de l'arrivée il y a une quinzaine d'années des biothérapies. Les

biothérapies (en général des anticorps anti-protéine cible, ou des protéines de fusion) représentent l'ensemble des substances produites et purifiées à partir de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux modifiés dans le but de traiter ces maladies.

D'autres spécialités en ont bénéficié comme la gastro-entérologie, la dermatologie, l'oncologie, la pédiatrie. En rhumatologie, d'autres pathologies sont concernées comme l'ostéoporose (anticorps anti-RANKL, le dénosumab).

Quelques notions de nomenclature sont nécessaires. Les traitements de fond s'opposent aux traitements symptomatiques (antidouleurs, anti-inflammatoires, etc.). Dans la nomenclature anglo-saxonne, qui tend à s'imposer, nous parlons de DMARD (*Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease*).

On distingue deux classes de traitements de fond ou DMARD : synthétiques ou biologiques.

- Les DMARD synthétiques ou sDMARD sont représentés, par exemple, par le méthotrexate, le léflunomide ou les inhibiteurs de kinases.
- Les DMARD biologiques ou bDMARD sont représentés, par exemple, par les anti-TNF, les anti-récepteurs à l'IL-6 ou à l'IL-1.

Parmi les sDMARD, on distingue les sDMARD chimiques ou csDMARD comme le méthotrexate et les sDMARD ciblés (*targeted*) ou tsDMARD comme les inhibiteurs de kinase (tofacitinib, etc.).

Parmi les bDMARD, on distingue les originaux (boDMARD) comme les anti-TNF et les biosimilaires arrivant prochainement sur le marché (bsDMARD).

Tout ceci est résumé [figure 23.1](#).

Fig. 23.1

Nomenclature des traitements de fond.

DMARD : *Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease* ; sDMARD : *synthetic* DMARD ; bDMARD : *biological* DMARD ; csDMARD : *conventional synthetic* DMARD ; tsDMARD : *targeted synthetic* DMARD ; boDMARD : *biological original* DMARD ; bsDMARD : *biosimilar* DMARD.

Encore une notion de nomenclature : on oppose les protéines de fusion (suffixe : -cept) aux anticorps monoclonaux ou *monoclonal antibody* (suffixe : -mab). Les anticorps monoclonaux, en fonction de leur construction, sont chimériques (-ximab ils contiennent une partie de protéine animale comme l'infliximab), humanisés partiellement (-zumab comme le tocilizumab), humanisés complètement ou humains (-mumab comme l'adalimumab) (fig. 23.2).

Fig. 23.2

Exemples ds'anticorps monoclonaux avec leurs cibles entre parenthèses.

II Les molécules à disposition

Nous disposons actuellement de neuf biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

- Cinq anti-TNF : l'infliximab (Remicade®), l'éta nercept (Enbrel®), l'adalimumab (Humira®), le certolizumab (Cimzia®), le golimumab (Simponi®).
- Un antilymphocyte B CD20 + (le rituximab, Mabthera®).
- Un inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T (abatacept, Orencia®).
- Un anticorps anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab, RoActemra®).
- Un anticorps anti-récepteur de l'IL-1 (anakinra, Kineret®).

III Efficacité, tolérance

Ces molécules se distinguent par leur efficacité sur le plan clinique, structural et sur divers points comme l'amélioration de la qualité de vie, la diminution de la mortalité cardiovasculaire. En terme d'efficacité, globalement, le nombre de patients à traiter (*Number Needed to Treat* [NNT]) pour obtenir une amélioration de 50 % des signes et symptômes varie entre 4 et 6 avec ces neuf molécules.

Leur ratio tolérance/efficacité est en leur faveur. Leur efficacité anti-inflammatoire permet de diminuer les risques liés à l'inflammation chronique.

Toutefois leur tolérance doit être pondérée par plusieurs points.

- un taux d'infections sévères (sévérité définie par l'hospitalisation ou la mise sous antibiothérapie intraveineuse ou le décès) augmenté avec un taux d'événements pour 100 patients/année (95 % CI)

autour de 4 (intervalle de confiance à 95 % significatif) quelle que soit la molécule. La recherche d'infection préexistante (hépatite B ou C, infection due au VIH, tuberculose évolutive ou latente, infection pulmonaire, sinusienne, dentaire) est un élément clé de la tolérance. Ce sur-risque infectieux est très largement majoré par la dose de corticoïdes reçue quotidiennement et il devient significatif dès le seuil de 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisone franchi ;

- un sur-risque tumoral concernant les cancers cutanés non mélanomateux qui justifie une surveillance cutanée régulière ;
- un sur-risque de perforations digestives largement majoré par la prise concomitante de corticoïdes quel que soit le traitement de fond ou DMARD associé ;
- une surveillance régulière de l'hémogramme et des ASAT-ALAT est nécessaire ainsi que le contrôle régulier du profil lipidique pour le tocilizumab. Pour le rituximab, la surveillance régulière du taux d'immunoglobuline est requise.

IV Indications et stratégie

La prescription d'une biothérapie dépend de plusieurs facteurs qui sont liés à quatre points :

- la **voie d'administration** (galénique SC ou IV, préférences patient/rhumatologue, possibilités d'éducation thérapeutique lors de l'administration...) ;
- le **cadre de la prescription** (AMM, association/monothérapie, première ligne, deuxième ou nième ligne, coût...) ;
- le **patient** (anticorps présents ou non, chevauchement dans le cadre d'une pathologie frontière, observance, comorbidités, mode de vie...) ;
- le **produit** (efficacité/tolérance, court terme, long terme, adaptation de la posologie...).

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) les indications sont résumées par la [figure 23.3](#).

Fig. 23.3

Stratégie thérapeutique (traitement de fond) en fonction de l'évaluation de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde débutante.

MTX : méthotrexate ; DMARD : *Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease* ; LFN : léflunomide ;
 SSZ : sulfasalazine ; GC : glucocorticoïdes ; EI : effet indésirable ; RI : réponse inadéquate ; ABAT : abatacept
 ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab.

Source : Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2013 ; 0 : 1–18.

La stratégie thérapeutique débute par la prescription de csDMARD (méthotrexate). Ce n'est qu'en cas d'échec de ce dernier que l'on a recours à une biothérapie.

Toutefois, en cas de gravité particulière de la PR (érosions très précoces, grand nombre d'articulations gonflées,...), le début par une biothérapie est possible. Il est en général conseillé, sauf intolérance, d'associer une biothérapie à un traitement de fond classique, DMARD, type méthotrexate.

Dans les spondyloarthrites axiales, périphériques articulaires, périphériques enthésitiques, les indications des anti-TNF (seules biothérapies ayant pour le moment l'autorisation de mise sur le marché dans ces indications) peuvent se résumer par le [tableau 23.1](#).

Tableau 23.1 Indications des anti-TNF dans la spondyloarthrite (SpA).

SpA axiale	SpA périphérique articulaire	SpA périphérique enthésique
Réponse AINS insuffisante ET BASDAI ≥ 4 * ou ASDAS $\geq 2,1$ *	Réponse AINS insuffisante Et ≥ 1 DMARD ET NAG ET NAD ≥ 3 **	Réponse AINS insuffisante Et \pm infiltration ET
– Signes objectifs d'inflammation		
– Douleur ≥ 5 (item 4 du BASDAI)		
ET		

Signes objectifs d'inflammation (synovite, CRP, imagerie)

En leur absence : avis d'experts, prenant en compte également l'existence et l'évolutivité de manifestations articulaires (uvéite, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel

BASDAI : *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* ; ASDAS : *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; CRP : *C Reactive Protein*. D'après Wending et al. Rev Rhum 2014.

* Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardiovasculaire.**

Nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique. DASDAI, ASDAS, NAD, NAG, CRP : constatés à 2 visites à 1 mois d'intervalle.

V Surveillance¹ (tableau 23.2)

Tableau 23.2 Principales biothérapies utilisées dans les affections rhumatismales de l'adulte : effets indésirables et surveillance.

Produits	Dose/voie d'administration	Effets indésirables	Surveillance
Infliximab (Rémicade®) anti-TNF	3 à 7,5 mg/kg IV aux semaines S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines (ampoule = 100 mg)	Infections Hypersensibilité Induction d'autoanticorps	Hémogramme Transaminases
Étanercept (Enbrel®) anti-TNF	50 mg par semaine SC chez l'adulte 0,4 mg/kg 2 fois par semaine SC chez	Infections Éruption aux points d'injection Cytopénie	Hémogramme

¹ Données complémentaires sur le site : Fiches du CRI (<http://www.cri-net.com>).

	l'enfant (> 4 ans) (ampoule = 25 ou 50 mg)	Induction d'autoanticorps	
Adalimumab (Humira®) anti-TNF	40 mg SC toutes les 2 semaines	Infections Éruption aux points de ponction	Hémogramme
Certolizumab (Cimzia®) anti-TNF	SC toutes les 2 semaines avec une dose de charge de 400 mg les 3 premières injections puis 200 mg ensuite	Infections Éruption aux points de ponction	Hémogramme
Golimumab (Simponi®) anti-TNF	50 mg SC toutes les 4 semaines	Infections Éruption aux points de ponction	Hémogramme
Rituximab (Mabthera®) anti-lymphocyte B CD20 +	1 g IV lente J0 et J15 + MTX	Réactions à la perfusion Infections	Hémogramme Dosage pondéral des Ig
Abatacept (Orencia®) inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T	500 à 750 ou 1 000 mg J0, J14 et J28 puis 1/mois IV	Infections Céphalées, nausées	Hémogramme
Tocilizumab	8 mg/kg toutes les 4	Réactions à la	Hémogramme

(RoActemra®) anti-récepteur IL-6	semaines en perfusion IV	perfusion Infections Dyslipidémie Cytolyse hépatique, neutropénie	Profil lipidique Transaminases
Anakinra (Kineret®) anti-récepteur IL-1	100 mg/j SC	Infections Éruption aux points de ponction	Hémogramme

MTX : méthotrexate.

VI Rôles du médecin traitant

La coordination entre prescripteur et médecin traitant doit être parfaite. Ce dernier est impliqué dans : le diagnostic précoce du rhumatisme inflammatoire, la première biologie spécifique demandée (facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-CCP, anticorps anti-nucléaires), la demande rapide d'une imagerie classique (radiographie) ou moderne (échographie), l'adaptation du traitement antalgique, la surveillance biologique, l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire, la réalisation et la mise à jour des vaccinations (grippe, pneumocoque...), la gestion des effets indésirables (infections ++++), les conseils à donner aux patients dans certaines circonstances (voyages, grossesse, chirurgie...).

Points clés

- Les biothérapies et thérapies ciblées sont indiquées dans les rhumatismes inflammatoires actifs, sévères, ou potentiellement sévères.
 - Leur balance efficacité/tolérance est favorable à condition de respecter les contre-indications et précautions d'emploi, en particulier le risque infectieux.
-