

# Les biothérapies ont-elles véritablement révolutionné nos attitudes pratiques ?



→ **B. GODEAU**

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de médecine interne, CHU Henri Mondor, UPEC, CRÉTEIL.

La physiopathologie des maladies auto-immunes (MAI) est complexe et implique, à des degrés divers, les cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes, les lymphocytes B (LB) et T (LT), de nombreuses cytokines, dont en particulier la famille du TNF, l'IL-1, l'IL-6, et les voies de stimulation entre les LB et les LT (CTLA-4 Ig, voie CD40-CD40 ligand...). Le traitement des MAI a longtemps reposé sur l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil). Ces traitements, qui agissent de manière non ciblée et dépri-

ment de manière globale le système immunitaire, sont remarquablement efficaces et ont permis, au cours des dernières décennies, de transformer le pronostic de la plupart des MAI, qu'il s'agisse des vascularites systémiques, des connectivites, des maladies spécifiques d'organe ou des cytopénies auto-immunes. Leur puissant effet immunosuppresseur est malheureusement associé à un risque infectieux important, incluant des agents opportunistes. Il est également utile de rappeler la fréquence des complications métaboliques et vasculaires associées à l'utilisation prolongée des corticoïdes. Cela explique que les complications infectieuses et vasculaires soient aujourd'hui une des principales causes de décès au cours des MAI, comme cela a été bien démontré au cours du lupus.

Un des objectifs majeurs du traitement des MAI est désormais de limiter la morbidité induite par l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'essor des biothérapies au cours des vingt dernières années répond en partie à cet objectif, avec une meilleure tolérance en raison d'une action beaucoup plus ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire. Elles ont profondément modifié nos pratiques, mais comme nous allons le voir au cours de cette brève revue, tous les problèmes ne sont pas réglés. Il faut, en particulier, insister sur le fait que les biothérapies n'ont souvent qu'un rôle suspensif et un traitement prolongé, voire à vie, est la plupart du temps nécessaire.

## Intérêt des principales biothérapies utilisées au cours des MAI

### 1. Anti-TNF

Les biothérapies ciblant le TNF, qu'il s'agisse des anticorps monoclonaux bloquant directement le TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) ou du récepteur soluble (étanercept), ont clairement révolutionné le traitement des rhumatismes inflammatoires, tant dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR) que des spondyloarthropathies. Ces biothérapies doivent être proposées suffisamment tôt aux patients ne répondant pas rapidement au méthotrexate. Grâce à ces traitements, il est rare d'être aujourd'hui confronté à des malades atteints de destructions articulaires sévères, comme on pouvait l'observer il y a encore une vingtaine d'années. La tolérance est globalement excellente, mais il est rapidement apparu que les patients exposés aux anti-TNF pouvaient développer des formes extrapulmonaires de tuberculose, avec des présentations atypiques, ce qui justifie de la part des prescripteurs un dépistage rigoureux d'une tuberculose latente avant d'initier le traitement. Il est également la règle, pour les cliniciens amenés à suivre des patients sous biothérapies, de rester vigilant sur la possible émergence de complications tardives inhabituelles, notamment infectieuses. Autre point très important : ces traitements sont uniquement suspensifs et nécessitent d'être maintenus au long cours, car leur arrêt est le plus souvent associé

à une reprise évolutive du rhumatisme inflammatoire. Une autre complication paradoxale associée à l'utilisation des anti-TNF est de pouvoir favoriser l'apparition ou une poussée de maladies auto-immunes. L'utilisation des anti-TNF est donc déconseillée au cours des connectivites.

## 2. Anti-IL-1

L'interleukine-1 $\beta$  est une cytokine majeure de la réponse inflammatoire, qui active l'expression d'un large panel de gènes codant pour des protéines clés de la réponse inflammatoire. Le blocage de l'IL-1 à l'aide d'anticorps monoclonaux (anakinra, canakinumab) peut être utilisé au cours de la PR, dans des formes sévères de goutte, au cours des pathologies faisant intervenir l'inflammasome ou "cryopyrinopathies". Elle aurait peut-être un intérêt dans la prise en charge des péricardites idiopathiques récidivantes ou des formes très sévères de maladie périodique, mais ces indications doivent être validées par des études prospectives. Au cours de la maladie de Still, il s'agit d'une alternative thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs, et, en particulier, au méthotrexate.

## 3. Anti-IL-6

L'interleukine-6 stimule la cascade inflammatoire; elle active les LB et les LT, et favorise la différenciation des LB. Un taux élevé d'IL-6 est retrouvé au cours de nombreuses MAI. Le blocage de l'IL-6 par le tocilizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé, est remarquablement efficace au cours de la PR, où il s'est avéré actif en monothérapie alors que les anti-TNF classiquement utilisés en première intention dans cette indication doivent être associés au méthotrexate. Il faut, en revanche, souligner que si les anti-TNF sont efficaces au cours des spondyloarthropathies, un essai thérapeutique contrôlé contre placebo a conclu à l'inefficacité du tocilizumab dans cette indication. Cela illustre

le fait que des essais thérapeutiques sont indispensables avant de conclure à une efficacité d'une classe médicamenteuse et que les biothérapies ne sont pas forcément interchangeables. Des données préliminaires suggèrent que le tocilizumab est également utile pour la prise en charge de la maladie de Still et des vascularites des gros troncs, telle la maladie de Takayasu.

## 4. Anticorps anti-CD20: le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible directement le LB. Administré en 2 à 4 perfusions, il entraîne une déplétion lymphocytaire B profonde et prolongée pendant 6 à 9 mois. Initialement développé pour traiter les hémopathies lymphoïdes B (lymphome, leucémie lymphoïde chronique), il a logiquement été testé au cours de nombreuses MAI, en raison du rôle important joué par le LB dans leur physiopathologie. Il a véritablement révolutionné la prise en charge des vascularites à ANCA, dont le traitement reposait jusqu'ici sur l'association de corticoïdes à fortes doses et de cyclophosphamide, au prix d'une lourde morbidité. Plusieurs essais contrôlés ont prouvé son efficacité et sa remarquable bonne tolérance dans cette indication, mais un traitement d'entretien est nécessaire, car la repopulation des LB est associée à un risque élevé de rechute. Au cours du lupus, deux essais contrôlés ciblés, d'une part, sur les patients atteints de lupus sévère, avec atteinte rénale et, d'autre part, sur des formes initiales de lupus peu sévères, ont abouti à des résultats négatifs. Le rituximab garde cependant une place au cours du lupus en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs. Il pourrait également permettre une épargne cortisonique majeure en association avec le mycophénolate mofétil. La place du rituximab dans la prise en charge des autres connectivites mérite d'être précisée et ce traitement ne doit certainement pas constituer un traitement de première ligne, en dehors de

protocoles de recherche. Sa tolérance est globalement excellente, mais une hypogammaglobulinémie peut apparaître en cas d'injections répétées.

## 5. Anticorps anti-BAFF: le bélimumab

BAFF (également appelée BlyS) est une cytokine qui stimule les LB; elle est surexprimée au cours de certaines MAI, dont le lupus et le syndrome de Sjögren. Le bélimumab, anticorps monoclonal inhibant BAFF, a été testé avec succès au cours du lupus, dans des formes articulaires où il permet une franche épargne cortisonique. Il est donc indiqué en cas de corticodépendance, après échec des immunosuppresseurs habituellement utilisés dans cette indication (azathioprine, méthotrexate). En revanche, il n'a pas sa place dans la prise en charge des formes graves de lupus, notamment rénales, neurologiques ou encore hématologiques.

## 6. La ciclosporine et ses dérivés

Elle cible spécifiquement les LT. En dehors de rares indications immunohématologiques ou au cours de pathologies immuno-neurologiques (myasthénie notamment), la ciclosporine n'a pas confirmé les espoirs qu'elle avait fait naître au début de son développement. Elle est, de plus, associée à un risque de survenue d'effets secondaires graves (insuffisance rénale, hypertension artérielle...). Ses dérivés, tels que le tacrolimus, gardent des indications essentiellement en transplantation d'organe. En revanche, des résultats prometteurs ont été récemment rapportés avec la rapamycine, ou sirolimus, un inhibiteur de la protéine mTOR qui aurait, en outre, un effet antitumoral.

## 7. IL-2

L'interleukine-2 joue un rôle central dans l'immunité adaptative. À forte dose, son rôle immunostimulant a, par exemple, été testé au cours de l'infection par le

## LECTURE

VIH. À faible dose, elle a, au contraire, un rôle immunomodulateur et pourrait restaurer la fonction des LT régulateurs qui, comme leur nom l'indique, peuvent réguler la réaction immunitaire. Il est probable qu'il existe un déficit en LT régulateurs au cours de certaines MAI. L'IL-2 à faible dose pourrait donc trouver sa place dans la prise en charge des MAI, ainsi que le suggère une étude pilote réalisée au cours des vascularites systémiques liées à l'infection par le virus de l'hépatite C.

### 8. Interféron et anti-interféron

L'interféron (IFN) est susceptible d'induire des maladies auto-immunes, en particulier des thyroïdites, ou de favoriser une poussée de lupus, comme cela a été démontré lorsque l'IFN a été utilisé il y a une vingtaine d'année pour traiter l'hépatite C. Le lupus est, en effet, une MAI médiée par l'IFN et des essais sont en cours, visant à tester l'efficacité d'anticorps anti-IFN au cours du lupus. À l'inverse, l'IFN peut être efficace dans la prise en charge de certaines pathologies immunologiques inflammatoires, telles les formes graves de la maladie de Behçet (notamment dans les formes oculaires).

### Limite des biothérapies

La principale limite des biothérapies est la suivante : dans la très grande majorité

des cas, leur effet est uniquement suspensif, l'arrêt du traitement étant très souvent associé à une reprise évolutive de la MAI. Pour pallier cette limite, il faut donc envisager le maintien du traitement au long cours, mais avec le risque de s'exposer à des effets secondaires inconnus non détectés au cours des études pivotales, qui ne peuvent porter que sur une période limitée. Il est donc clair que le développement de ce type de produit doit obligatoirement s'accompagner d'études de suivi, et les grands registres multicentriques mis en place par les sociétés savantes et les autorités de santé sont indispensables. Les cliniciens qui suivent des patients soumis à des traitements au long cours par les biothérapies doivent être sensibilisés et attentifs à la possibilité de survenue d'un effet secondaire tardif inattendu. À ce titre, les dermatologues peuvent être en première ligne. Il est, par exemple, bien démontré que les traitements immunosuppresseurs majorent le risque de survenue de cancers cutanés tardifs.

Une autre option pour limiter les risques de rechute est de ne pas considérer les biothérapies comme des traitements remplaçant les corticoïdes et les immunosuppresseurs classiques, mais plutôt comme un complément de ces derniers, permettant une épargne cortisonique, ou une diminution de la posologie ou de la durée des traitements immunosuppresseurs.

### Conclusion

Une vingtaine d'années après l'apparition des premières thérapies ciblées, on peut sans hésiter affirmer que ces produits ont profondément changé nos pratiques. Le remplacement du cyclophosphamide par le rituximab au cours des vascularites graves à ANCA en est un des plus beaux exemples. Il est néanmoins clair que la corticothérapie et les immunosuppresseurs gardent encore toute leur place dans la prise en charge des MAI, et les biothérapies doivent plus être considérées comme un complément thérapeutique que comme une solution alternative unique aux traitements habituels. Grâce aux progrès majeurs obtenus dans la compréhension de la physiopathologie des MAI, il est probable que nous ne sommes qu'au début du développement des biothérapies ciblées et on peut espérer un développement exponentiel de ces voies thérapeutiques dans les années à venir.

L'auteur déclare des activités d'expertise pour les laboratoires Roche, GSK/Novartis, Amgen et a reçu des fonds pour la recherche de la part des laboratoires Roche et GSK.