



## RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DES IMMUNOMODULATEURS BIOLOGIQUES OU « BIOTHÉRAPIES » DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES À MÉDIATION IMMUNITAIRE (IMID) – VERSION COURTE

### 1. INTRODUCTION

Les immunomodulateurs biologiques ou « biothérapies » ont amélioré la prise en charge des patients atteints d'IMID invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Crohn, la RCUH ou encore le psoriasis.

L'efficacité bien établie de ces médicaments est à mettre en balance avec un certain nombre de risques pour le patient. Un bilan préthérapeutique exhaustif et un suivi minutieux sont indispensables.

Les présentes recommandations se limitent à l'utilisation des biothérapies chez l'adulte.

Mi-2015, les biothérapies suivantes indiquées dans les IMID sont disponibles au Luxembourg :

Principe actif	Nom commercial	Conditions de l'AMM <sup>1</sup>	Caractéristiques pharmacologiques
adalimumab	HUMIRA	C	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
etanercept	ENBREL	C	anti TNF-alpha (récepteur soluble)
certolizumab	CIMZIA	C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
golimumab	SIMPONI	C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
ustekinumab	STELARA	C/RMP	inhibiteur des interleukines IL12 et IL23
infliximab	REMICADE, INFLECTRA, REMZIMA	H/C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
rituximab	MABTHERA	H/C	anticorps monoclonal dirigé contre les molécules CD20 des lymphocytes B
tocilizumab	ROACTEMRA	C/RMP	inhibiteur de l'interleukine IL6
abatacept	ORENCIA	C	modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T
vedolizumab	ENTYVIO	H/C/RMP	anticorps de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale
sécukinumab	COSENTYX	C	anticorps monoclonal IgG neutralisant l'interleukine-17A (IL-17A)

<sup>1</sup>AMM = autorisation de mise sur le marché ; H = médicament réservé à l'usage hospitalier ; C = médicament à prescription restreinte ; RMP : médicament soumis à des mesures spécifiques de minimisation des risques (Risk Minimisation Plan)



Les indications détaillées sont reprises dans les notices scientifiques des produits, dont les versions les plus actuelles peuvent être consultées librement sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament<sup>2</sup>. Un tableau synoptique se trouve en annexe.

## 2. VOLET COMMUN AUX BIOTHERAPIES UTILISEES DANS LES IMID

### 2.1. Bilan pré-thérapeutique

#### 2.1.1. Bilan infectieux

En comparaison avec la population générale, les patients atteints d'une IMID ont un risque infectieux augmenté (infections opportunistes, aggravation d'infections aiguës ou chroniques, réactivation d'infections latentes). Plusieurs facteurs sont en cause, dont les traitements immunomodulateurs ou –suppresseurs, les corticoïdes, l'âge (>65 ans), les comorbidités (p.ex. diabète), l'état nutritionnel.

#### a) Généralités (I/C)

La réalisation du bilan infectieux comporte les éléments suivants :

- Interrogatoire du patient en ce qui concerne
  - les antécédents infectieux, notamment ceux à haut risque (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse...)
  - la présence de prothèses (articulaires, valvulaires...),
  - les séjours dans des zones géographiques à risque d'infections virales, parasitaires, fongiques...
  - les comorbidités et traitements médicamenteux prédisposant aux infections,
  - les comportements à risque,
  - le statut vaccinal.
- Examen clinique :
  - appréciation de l'état bucco-dentaire,
  - recherche d'infections cutanées (ulcères, mycoses...),
  - Recherche de signes des d'appel d'une infection systémique aiguë ou chronique (fièvre, toux, dyspnée, éruption cutanée, brûlures à la miction,...).
- Examens de laboratoire

L'identification d'un risque infectieux particulier et la présence d'une infection aiguë ou chronique lors du bilan pré-thérapeutique motivent une concertation avec un spécialiste.

#### b) Tuberculose (TB)(I/A)

- Un dépistage TB s'impose chez tous les patients.
- Une TB active constitue une contre-indication absolue à une biothérapie.
- En cas de suspicion d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux préventif, conforme aux recommandations en vigueur, doit avoir été administré pendant un mois complet avant l'initiation de la biothérapie.

<sup>2</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/>



Il n'existe pas de méthode spécifique et sensible à 100% pour détecter une LTBI. Plusieurs démarches doivent être combinées et discutées dans le cadre d'un avis spécialisé.

- Interrogatoire détaillé sur le risque épidémiologique (patient ayant vécu ou voyagé récemment dans une zone endémique), les contacts éventuels avec une personne atteinte de TB active, les antécédents de TB, l'historique d'une vaccination BCG.
- Examen physique
- Radiographie du thorax
- Le test sanguin IGRA (interferon gamma release assays – QUANTIFERON®), plus spécifique et plus sensible que l'intradermoréaction (IDR ; cf. recommandations élaborées par le Conseil supérieur des maladies infectieuses)

### **c) Infections virales (I/C)**

De façon générale, en présence d'une infection virale, il faut attendre la guérison avant d'instaurer une biothérapie.

- Un test de dépistage (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-Hbc ainsi que HBDV-DNA si présence d'AgHBs) doit être effectué, étant donné que les biothérapies peuvent réactiver une hépatite B.
- Il est recommandé de dépister également l'hépatite C ainsi que le VIH.
- Les biothérapies peuvent être utilisées chez les patients avec un antécédent d'infection au virus de la varicelle/zona (VZV). Elles favorisent cependant une réactivation. Un traitement immunomodulateur ne doit pas être débuté en cas de varicelle ou de zona aigu.
- Une infection à HPV ancienne ou aiguë ne constitue pas une contre-indication pour une thérapie par les immunomodulateurs, mais des réactivations et des aggravations ont été rapportées.
- Avant l'instauration du traitement immunomodulateur, le statut vaccinal du patient doit être vérifié et mis à jour (détails cf. texte long).

### **2.1.2. Bilan cancérologique (I/C)**

- Le bilan pré-thérapeutique doit comprendre la recherche d'antécédents oncologiques récents et lointains, ainsi qu'une évaluation du risque personnel et familial.
- En cas d'antécédents de cancer, l'avis d'un spécialiste (oncologue, hématologue) est indispensable.

Dans tous les cas de figure, le bilan pré-thérapeutique doit inclure un examen dermatologique pour exclure tout néoplasme cutané préexistant.

Chez les femmes, un bilan gynécologique n'est requis qu'en l'absence d'un suivi régulier par un gynécologue.

### **2.1.3. Bilan neurologique (I/C)**

En cas de maladies démyélinisantes, les anti-TNF sont proscrits.



#### **2.1.4. Bilan cardiovasculaire (I/C)**

En présence de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque, un avis cardiologique est nécessaire.

#### **2.2. Suivi thérapeutique (I/C)**

Le suivi thérapeutique d'un patient sous immunomodulateur biologique doit être adapté au cas par cas. Il dépend de plusieurs variables, à savoir

- La pathologie visée
- L'immunomodulateur prescrit
- Les spécificités du patient (sexe, âge, antécédents, comorbidités...)
- Les traitements concomitants
- L'évolution de la pathologie
- Etc.

Le suivi thérapeutique comporte les volets suivants :

- L'évaluation de l'efficacité du traitement (détection de l'échappement thérapeutique)
- Le suivi de la tolérance (repérage d'effets indésirables)
  - Effets d'intolérance locaux ou systémiques
  - Infections
  - Néoplasies
  - Réactions hématologiques
- La survenue de nouvelles situations cliniques telles que
  - L'apparition de nouvelles pathologies concomitantes
  - L'instauration d'un nouveau médicament ou d'un nouveau traitement non médicamenteux
  - La programmation d'une intervention chirurgicale, de soins dentaires...
  - Le souhait d'une grossesse
  - L'entreprise d'un voyage à risque
  - La survenue d'un traumatisme
  - Etc.

Dans certaines situations, il peut s'avérer nécessaire de modifier, voire d'arrêter le traitement de façon temporaire ou définitive.

### **3. VOLET SPECIFIQUE PAR IMID**

#### **3.1. Aspects spécifiques aux affections rhumatismales**

Le pronostic général et fonctionnel des maladies rhumatismales inflammatoires a été amélioré d'une façon considérable par l'avènement des biothérapies début du 21ème siècle. Si le taux de rémission attendu sous traitements de fond synthétiques ne dépasse pas les 25%, nous atteignons un contrôle optimal des maladies entre 50 et 60% sous biologiques (en monothérapie ou en association avec les synthétiques) dans les séries de suivi longitudinal. Les caractéristiques communes et les spécificités des biologiques imposent des connaissances mises à jour tant pour le bilan préthérapeutique que pour le suivi dans des conditions problématiques précises.



### **3.1.1. Indications et choix thérapeutique**

Les anti-TNF gardent une place de premier choix dans les polyarthrites rhumatoïdes (PR), spondylarthropathies (SPA) et rhumatismes psoriasiques (RPSO). Abatacept, tocilizumab et rituximab sont actuellement limités aux PR, ustekinumab au RPSO. La préférence pour une molécule peut dépendre du profil inflammatoire, du sérotype et des comorbidités pour un(e) patient(e) donné(e).

### **3.1.2. Associations thérapeutiques.**

En PR l'association anti-TNF ou rituximab avec méthotrexate ou léflunomide optimise les résultats et est requise, abatacept ou tocilizumab peuvent être utilisés en monothérapie. En SPA et RPSO les anti-TNF (à l'exception d'infliximab) et ustekinumab peuvent être utilisés en monothérapie.

### **3.1.3. Suivi thérapeutique.**

Les scores d'activité de la maladie (DAS28, BASDAI) et d'évolution fonctionnelle (HAQ, BASFI) sont requis pour le suivi régulier qui, à force d'être rapproché, permet d'améliorer efficacité et sécurité au long cours. Les définitions récentes de rémission pour les différentes pathologies facilitent une homogénéisation des résultats et l'élaboration de stratégies de désescalade ou de changement thérapeutique.

### **3.1.4. Situations particulières.**

#### **a) Situations péri-opératoires :**

Un arrêt thérapeutique préopératoire peut varier entre 0 et 5x le temps de demi-vie d'une molécule en fonction du risque infectieux inhérent à l'intervention (p.ex haut risque lors d'une chirurgie de l'avant-pied). En post-opératoire la cicatrisation détermine le délai de reprise thérapeutique.

#### **b) Grossesse et allaitement :**

Pour les anti-TNF on recommande un arrêt thérapeutique en début de 3ème trimestre, une reprise thérapeutique semble possible durant l'allaitement. Pour abatacept, tocilizumab, rituximab et ustekinumab les données sont insuffisantes pour en autoriser l'utilisation dans les mêmes conditions

#### **c) Situations oncologiques :**

En fonction du type de néoplasie (cutanée, solide ou lymphoproliférative) les adaptations thérapeutiques varient selon la classe thérapeutique considérée et sont à revoir cas par cas.

## **3.2. Aspects spécifiques aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)**

L'arrivée des anticorps anti-TNF (infliximab, puis adalimumab et golimumab) a révolutionné l'arsenal thérapeutique des MICI. S'y est ajouté en 2015 une anti-intégrine (vedolizumab). En l'absence d'études comparatives directes, on peut admettre que



l'efficacité thérapeutique de ces molécules est comparable, du moins pour les différents anti-TNF. Le coût ainsi que le profil de sécurité de ces médicaments doivent rendre leur utilisation raisonnée.

### **3.2.1. Indications reconnues**

Maladie de Crohn et RCUH sévères, compliquées et/ou résistantes aux traitements usuels (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs conventionnels). Ces molécules sont particulièrement efficaces dans les MICI associées à des manifestations extradiigestives ou en cas de survenue de fistules ; une indication immédiate dès le diagnostic est à discuter en cas de présence de facteurs prédictifs de mauvais pronostic. Les anti-TNF se sont établis comme traitement de première intention des RCUH aiguës fulminantes résistantes aux corticoïdes.

### **3.2.2. Monothérapie ou traitement combiné ?**

On peut admettre qu'un traitement combiné anti-TNF+ immunosuppresseur conventionnel (azathioprine ou méthotrexate) est recommandé pour une durée de 6 mois au moins, en raison d'une meilleure efficacité thérapeutique ainsi que d'une diminution de leur immunogénicité. En contrepartie le risque de lymphogénèse semble accru, notamment chez l'adolescent de sexe masculin.

### **3.2.3. Suivi durant le traitement.**

Un suivi clinique et biologique (notamment CRP sérique et calprotectine fécale) régulier est conseillé. Une surveillance endoscopique est souhaitable, à un rythme variable selon l'évolution. Le but ultime du traitement est la cicatrisation muqueuse. On recommande l'utilisation de scores de suivi standardisés.

### **3.2.4. Optimisation thérapeutique.**

En cas d'épuisement ou d'échec thérapeutique : le dosage des taux résiduels et la recherche d'anticorps anti-médicaments permet de mieux déterminer la cause de la diminution d'efficacité. On recommande alors soit une augmentation posologique, soit l'adjonction d'un immunosuppresseur, soit un changement de classe thérapeutique.

### **3.2.5. Situations spéciales.**

#### **a) Situations péri-opératoires :**

Aucune sur-incidence de complications post-opératoires n'a été formellement documentée. Néanmoins on recommande par précaution un intervalle libre sans anti-TNF de 4 semaines en pré- et post-opératoire, si possible.

#### **b) Grossesse et allaitement :**

Classés B par la FDA, la poursuite de ces médicaments est possible. On recommande l'interruption durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en raison de l'immunodépression du nouveau-né.

#### **c) Situations oncologiques :**

En cas de survenue d'un cancer, l'interruption du traitement est généralement recommandée. En cas d'antécédents de cancer, un intervalle sans traitement de 5 ans est souhaitable.



### 3.3. Aspects spécifiques au psoriasis cutané

#### **3.3.1. Indication des biothérapies dans le psoriasis cutané**

L'indication d'une biothérapie est réservée aux formes de psoriasis en plaque modéré à sévère, chronique, en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques, parmi lesquels la ciclosporine, le méthotrexate (MTX), l'acitrétine ou l'isotrétinoïne, la photothérapie et l'acide fumarique.

le secukinumab qui vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché au Luxembourg le 01 décembre 2015 est amené à changer nos habitudes de prescription. Son indication diffère singulièrement des autres biothérapies puisqu'il pourra être proposé aux patients présentant un psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

L'évaluation de la sévérité relative de la forme de psoriasis est basée sur :

- PASI  $\geq$  10 ou BSA  $\geq$  10% si PASI non applicable
- DLQI > 10.
- formes à contrôler rapidement/formes instables.

Il n'y a pas de formes cliniques de psoriasis qui répondent électivement aux biothérapies ou qui justifient la prescription d'une biothérapie en première ligne.

#### **3.3.2. Risques**

Effets secondaires en cours d'évaluation avec un recul insuffisant et des populations de sujets traités différentes d'une spécialité à l'autre rendant l'interprétation des données de la littérature dermatologique, gastroentérologique et rhumatologique difficilement comparable.

→ Le psoriasis est certes une pathologie bénigne mais avec un retentissement psycho-social important justifiant une escalade thérapeutique dont le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque et a le devoir d'information auprès du patient.

#### **3.3.3. Choix d'un traitement biologique**

L'étanercept et l'adalimumab sont des molécules d'origine purement humaine. En théorie pour l'adalimumab et en pratique pour l'étanercept, on peut proposer des pauses thérapeutiques (arrêt et reprise du traitement) chez un patient traité au long cours avec ces 2 molécules.

L'infliximab comporte des fragments d'origine murine. Le schéma intermittent avec arrêt et reprise n'est pas recommandé.

Pour l'ustekinumab et le secukinumab, un traitement continu est recommandé.

#### **3.3.4. Facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement**

##### **a) Les différentes formes de psoriasis**

En cas de psoriasis instable et rapidement évolutif, le choix se portera sur les molécules ayant une plus grande rapidité d'action : l'adalimumab, l'infliximab ou le sekukinumab.

En cas de rhumatisme psoriasique associé à des lésions cutanées actives, le choix se fera entre l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab. L'ustekinumab n'est





pas actuellement indiqué dans le rhumatisme psoriasique. Pour le sekukinumab, des études de phase II suggèrent son efficacité dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

**b) Les comorbidités**

Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre les différents agents biologiques en cas de comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires.

**c) Age avancé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

**d) Surcharge pondérale :**

En cas d'obésité significative (BMI>30), une moindre efficacité est parfois observée.

L'ajustement de la dose en fonction du poids peut alors devenir un avantage. C'est le cas pour l'infliximab et l'ustekinumab alors que l'étanercept et l'adalimumab ont été étudiés à dose fixe indépendante du poids des patients.

**3.3.5. Comment débiter un traitement biologique après un traitement systémique conventionnel**

Arrêter le traitement systémique conventionnel 4 semaines avant l'introduction d'un traitement biologique (essentiellement pour la ciclosporine), à l'exception du méthotrexate.

**3.3.6. Echec d'une biothérapie**

Il s'agit de la première cause d'arrêt d'une biothérapie.

Il est recommandé dans tous les cas d'échec ou de réponse thérapeutique insuffisante de rechercher une autre cause (syndrome dépressif sous-jacent, alcoolisme, infection intercurrente, ...) avant d'envisager une modification du traitement biologique.

L'évaluation de l'efficacité d'une biothérapie est à réaliser entre le 3ème et le 4ème mois, basée sur le PASI :

En cas de PASI  $\geq 50$  et  $< 75$ , l'évaluation de la qualité de vie par le DLQI permet de guider le clinicien :

- DLQI  $\leq 5$  : continuer le traitement à l'identique.
- DLQI  $> 5$  : modifier le traitement en cours soit en augmentant la dose, soit en réduisant l'intervalle entre les doses, soit en ajoutant un traitement local, soit en changeant vers une autre molécule.

En cas de PASI  $< 50$ , l'attitude thérapeutique est la même que celle avec PASI  $\geq 50$  et  $< 75$  et DLQI  $> 5$ .

**3.3.7. Passage d'un traitement biologique à un autre**

La période d'interruption entre deux traitements biologiques correspond à 4 demi-vies de la molécule arrêtée afin de ne pas associer deux traitements biologiques chez un même patient.





### **3.3.8. Combinaison d'un traitement systémique conventionnel et d'un traitement biologique**

Quelques études, portant sur de petites cohortes de patients, suggèrent leur intérêt mais ne permettent pas de recommander en pratique de telles associations.

### **3.3.9. Arrêt d'un traitement biologique**

Le psoriasis est une maladie chronique multifactorielle ayant un potentiel de rémission spontanée. Il est donc toujours possible d'interrompre un traitement biologique après une période de rémission prolongée ou si le patient le désire. Le principal risque est l'immunisation et la perte de réponse en cas de réintroduction du traitement biologique, exception faite de l'étanercept.

Il est important de prévenir le patient d'un possible phénomène de « rebond » à l'arrêt du traitement biologique quelle qu'il soit.

### **3.3.10. Manifestations cutanées paradoxales des anti TNF-alpha**

Il s'agit principalement de lésions psoriasiformes « de novo ». Une exacerbation d'un psoriasis ancien est également possible mais souvent de morphologie et de localisation différente.

Ces complications peuvent survenir à tout moment au cours du traitement avec les 3 anti TNF-alpha. Dans plus de 2/3 des cas, le traitement anti TNF-alpha peut être poursuivi et l'atteinte cutanée psoriasiforme peut être contrôlée par des traitements locaux ou systémiques. Quand l'anti TNF-alpha est arrêté, une rémission complète est obtenue dans presque tous les cas.

#### *Groupe de travail*

Dr Françoise Berthet	membre du Conseil scientifique, Direction de la Santé et responsable du présent groupe de travail
M. Yves Bruch	membre du Conseil scientifique, Contrôle médical de la sécurité sociale et chargé de la rédaction de la partie générale de la présente recommandation
Dr Marco Hirsch	médecin spécialiste en rhumatologie, chargé de la rédaction de la partie sur la rhumatologie
Dr Paul Pescatore	médecin spécialiste en gastroentérologie, chargé de la rédaction de la partie sur la gastroentérologie
Dr Jean-François Poulain	médecin spécialiste en dermatologie, chargé de la rédaction de la partie sur la dermatologie

Les membres ne déclarent pas de conflits d'intérêts.