

LES BIOTHERAPIES : DES IMMUNOTHERAPIES CIBLEES DANS LES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES

Jean SIBILIA - Christelle SORDET

Service de Rhumatologie – CHU Strasbourg

1. Concept

Une immunothérapie peut se concevoir en développant un outil « biologique » dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire. Deux pré-requis sont donc nécessaires :

- avoir la capacité de créer des outils « biologiques » en particulier des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion comme par exemple un récepteur soluble.
- savoir identifier une cible thérapeutique très spécifique pour agir au « cœur » de la maladie et, si possible, éviter les dégâts collatéraux.

Schématiquement, les outils biologiques développés dans les maladies inflammatoires peuvent avoir comme objectifs :

- 1) de bloquer une cytokine pro-inflammatoire (le TNF-alpha ou l'interleukine-1) en utilisant soit un anticorps monoclonal, inhibiteur « artificiel », soit un récepteur soluble, inhibiteur « physiologique ». A titre d'exemple, les inhibiteurs du TNFalpha sont des anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) ou des récepteurs solubles (étanercept) qui ont démontré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SP).
- 2) d'utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule. A titre d'exemple, le rituximab est un anticorps monoclonal capable d'éliminer des lymphocytes B malins (lymphomes), mais aussi des LB autoréactifs dans différentes maladies autoimmunes (PR, lupus).
- 3) de neutraliser l'activité d'une cellule, en inhibant ses capacités de coopération. A titre d'exemple, l'abatacept est une protéine de fusion (CTLA-4-Ig) qui est capable de bloquer les lymphocytes T, en particulier dans les maladies autoimmunes (PR, lupus...).
- 4) d'utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs. A titre d'exemple l'interleukine-10 humaine recombinante a été utilisée dans la PR, sans démontrer toutefois une efficacité clinique suffisante.
- 5) de bloquer un mécanisme important de l'inflammation , comme le recrutement des cellules pro-inflammatoires (inhibiteurs des chémokines, inhibiteurs des protéines d'adhésion) ou l'angiogenèse (inhibiteurs de l'angiogenèse). Cette stratégie est en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires.
- 6) de favoriser un mécanisme régulateur, comme l'apoptose des cellules lymphocytaires anormalement activées. Pour l'instant, cette option thérapeutique est en cours d'exploration.
- 7) d'induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination. Cependant, cette possibilité thérapeutique, très élégante, n'en est qu'à ses balbutiements.

2. Historique

Conceptuellement, les premières immunothérapies « modernes » ont été les thérapeutiques anti-rejet avec les sérums anti-lymphocytaires, les anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires anti-CD3 et les inhibiteurs des lymphocytes T (ciclosporine, acide mycophénolique, tacrolimus). En fait, ce concept est plus ancien car il y a bien

longtemps que le drainage du canal thoracique, l'irradiation lymphoïde ou les épurations plasmatiques avaient été utilisés en s'appuyant sur des hypothèses immunopathologiques.

Comme souvent en médecine, c'est l'« outil » qui a permis un véritable progrès car, les grandes cibles thérapeutiques dans les maladies inflammatoires, comme le TNF-alpha et l'interleukine-1, étaient déjà connues de nombreuses années. La notion de biothérapie apparaît donc il y a une vingtaine d'années avec le développement des premiers anticorps monoclonaux initialement artisanaux (anti-lymphocyte T(CD4), anti-lymphocyte B(CD20)). Depuis une dizaine d'années, on assiste à une véritable explosion de ces biothérapies, en particulier en raison du développement industriel des deux anticorps monoclonaux, l'un développé dans les lymphomes (rituximab), l'autre dans les maladies inflammatoires (infliximab).

3. Evaluation

A ce jour, les principales applications concrètes des biothérapies (en-dehors de la cancérologie) sont les anti-TNFalpha dans la PR et les SP et les inhibiteurs de l'IL-1 (Anakinra) dans la PR. Schématiquement, leur autorisation de mise sur le marché s'est appuyée sur un plan de développement comportant plusieurs milliers de malades pour chaque molécule avec des phases 2 et 3 contrôlées, comprenant souvent un placebo. Cette évaluation rigoureuse justifie quelques commentaires :

3.1 Evaluation symptomatique

L'évaluation a été d'abord symptomatique, utilisant des indicateurs validés comme les critères ACR (American College of Rheumatology) ou le DAS (disease activity score) dans la PR, le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) dans les SP ou des scores articulaires et cutanés spécifiques dans le rhumatisme psoriasique. Les anti-TNF ont un effet spectaculaire et rapide, souvent dès les premiers jours ou semaines de traitement. Cet effet observé chez 30 à 70% des patients a eu comme conséquence principale de « hausser la barre » du bénéfice symptomatique attendu. En effet, dans la PR, on se « contentait » avec les traitements classiques d'un effet mesuré en ACR 20 (c'est-à-dire une amélioration de 20% des différents paramètres de ce score). Actuellement, avec les anti-TNF, on peut espérer une amélioration mesurable en ACR50, voire ACR 70 ou en ACR 90. L'objectif peut même être une rémission complète, ce qui peut être observé dans 10 à 40% des cas selon les modalités thérapeutiques.

3.2 Evaluation structurale

L'évaluation est maintenant aussi « structurale », ce qui est tout à fait original. Dans la PR et les SP, une amélioration structurale signifie que l'évolution destructrice ou ankylosante peut être réduite, voire même bloquée.

- Dans la PR, cet effet est mesuré par des indices validés (score de Sharp) qui permettent d'apprécier l'évolution des érosions osseuses et du pincement articulaire. Les biothérapies ont un effet protecteur avec, selon les études, un pourcentage important de patients dont la progression de la maladie est bloquée. Cette efficacité va induire une modification du comportement thérapeutique. En effet, il est maintenant justifié de choisir la stratégie thérapeutique la plus efficace et la plus précoce possible pour éviter que s'installent des dégâts ostéo-articulaires irréversibles responsables de la douleur et de l'handicap.
- Dans les SP, l'évaluation de l'effet structural des anti-TNF est plus difficile car l'évolution ankylosante est plus lente. Cette évaluation est en cours d'étude avec, en particulier, des outils d'imagerie modernes, comme l'échographie et l'IRM.

3.3 Evaluation comparée

Reste à savoir parmi ces biothérapies quelle est la « meilleure » dans les rhumatismes inflammatoires.

Les anti-TNF et les inhibiteurs de l'Il-1 ont un profil d'efficacité et de tolérance différent.

- L'Anakinra (Il-1-Ra) a démontré dans la PR une efficacité symptomatique et structurale, mais qui semble inférieure à celle des anti-TNF-alpha. Sa tolérance est bonne avec un risque infectieux qui semble acceptable notamment sans augmentation de la prévalence des infections intra-cellulaires (tuberculose, ...). Ces données doivent être analysées avec prudence car il n'y a pas eu d'étude « face à face » à grande échelle et sur des durées prolongées. En revanche, il est attesté que l'association de l'Anakinra avec les anti-TNF est déconseillée en raison d'une augmentation du risque infectieux.
- Les trois anti-TNF alpha mis sur le marché n'ont pas été comparé « face à face ». Les comparaisons indirectes ajustées ne semblent pas montrer de différence d'efficacité significative dans la PR ou les SP. Néanmoins, ces molécules (anticorps monoclonaux et récepteurs solubles) ont des mécanismes d'action et des pharmacocinétiques spécifiques pouvant expliquer des différences. Par exemple, dans la maladie de Crohn, l'infliximab a démontré une efficacité importante, alors que l'éta nercept ne semble pas apporter de bénéfice significatif.

Concernant la tolérance, il n'existe pas non plus d'étude face à face, mais l'on observe quelques différences en particulier concernant le risque infectieux.

- Les données actuelles suggèrent qu'il y a plus de tuberculoses induites par l'infliximab qu'avec l'éta nercept et peut-être qu'avec adalimumab. Cette observation est renforcée par le fait que sous infliximab, les tuberculoses sont généralement observées dans les premiers mois de traitement alors qu'avec l'éta nercept, elles sont plus sporadiques.
- Il semble qu'il y ait plus d'infections virales, en particulier liées au virus zona-varicelle sous éta nercept. Ce risque peut être lié à la population traitée. En effet, l'éta nercept est la seule molécule anti-TNF qui a l'autorisation de mise sur le marché dans les arthrites juvéniles, or c'est dans l'enfance que s'acquiert l'immunité anti-virale.
- Concernant les autres effets indésirables, le débat est ouvert et sera documenté par de nouvelles données de pharmacovigilance, si possible dans des données comparatives ou des études-cas témoins.

4. Implications pratiques quotidiennes

- L'implication pratique la plus importante est qu'avec ces molécules, « l'espoir a changé de camp », puisqu'il est possible dans la majorité des cas d'avoir un effet symptomatique et structural, ce qui modifie radicalement la qualité de vie, mais également le pronostic à moyen et probablement à long terme.
- Cette prise de conscience va forcément permettre d'optimiser la prise en charge de ces maladies inflammatoires. Le maniement à grande échelle de ces biothérapies avec plus de 800 000 malades traités actuellement dans le monde par anti-TNF alpha a différentes implications quotidiennes dont il faut avoir conscience dans notre pratique :

* *Il faut savoir identifier les bonnes indications.*

Les champs d'application de ces biothérapies sont actuellement les rhumatismes inflammatoires (PR et SP) sévères échappant aux traitements de fond conventionnels. Ces indications semblent assez simples à identifier,

mais cela nécessite des critères d'activité et de sévérité dont certains sont encore en cours d'évaluation. Poser la bonne indication nécessite donc à ce jour un avis rhumatologique spécialisé.

* *Il faut savoir quand et comment les prescrire*

Des études récentes avec l'étanercept (ERA) et l'infliximab (ASPIRE) dans la PR suggèrent qu'une biothérapie prescrite précocément en monothérapie ou associée en traitement de fond (Méthotrexate) pourrait avoir une supériorité symptomatique et structurale supérieure au Méthotrexate. Cette constatation suggère qu'un traitement « agressif » précoce pourrait permettre d'enrayer efficacement la maladie.

* *Il faut connaître les contre-indications et les précautions d'emploi.*

Notre expérience est pour l'instant surtout issue des études cliniques, mais l'utilisation prolongée à très large échelle devrait permettre de mieux définir le risque en particulier celui de lymphomes, de cancers solides et d'infections sévères.

* *Il est nécessaire de savoir comment surveiller et informer le patient et le médecin-traitant.*

L'information est aujourd'hui centrée sur le risque infectieux, mais certains risques plus rares, voire exceptionnels (hypersensibilité, manifestations immunes et démyélinisantes) ou des risques théoriques (néoplasiques) justifient que cette information « s'affine ».

5. L'avenir du concept

Le concept d'immunothérapie n'est probablement qu'à ses balbutiements, ouvrant la voie des thérapeutiques ciblées. L'avenir va se faire schématiquement dans quatre directions :

- *Le développement des nouveaux "outils" biotechnologiques" est un enjeu majeur.*

La biotechnologie doit permettre la mise au point d'anticorps monoclonaux avec une affinité les rendant plus efficaces et mieux tolérés. Cette optimisation pourrait se faire en tenant compte des caractéristiques individuelles car la réponse à un anticorps monoclonal peut être déterminée génétiquement, comme cela a été montré pour le rituximab dans les lymphomes (rôle des gènes récepteurs pour les fragments Fc des immunoglobulines). La biotechnologie pourrait aussi permettre de nouvelles modalités d'administration notamment en prolongeant la demi-vie (par l'utilisation de polyéthylène glycol ou d'autres molécules) et même d'envisager des biothérapies avec une vectorisation originale mimant des mécanismes de défense physiologique, comme l'ARN interférant.

- *La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est une étape importante.*

Il est indispensable d'identifier les cibles thérapeutiques les plus pertinentes dans chaque maladie inflammatoire que nous traitons. Il est même envisageable d'agir sur plusieurs cibles thérapeutiques simultanément ou successivement afin d'enrayer peut-être définitivement la maladie. Pourquoi ne pas envisager dans les maladies autoimmunes l'utilisation simultanée d'un inhibiteur des voies de costimulation bloquant l'activation des lymphocytes T et d'un inhibiteur des lymphocytes B autoréactifs ? L'intérêt de cette stratégie reste à démontrer.

- *La recherche de nouvelles indications est une évolution nécessaire et utile.*

Il existe de nombreuses perspectives thérapeutiques. Cependant, chaque nouvelle indication nécessite une validation rigoureuse car les spéculations expérimentales ne résistent pas toujours à l'épreuve clinique. Ainsi, malgré des arguments théoriques séduisants, il a été démontré récemment dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, que les anti-TNF n'avaient pas d'intérêt clinique majeur. A l'inverse, il est possible que les anti-TNF aient une efficacité intéressante dans d'autres affections inflammatoires, comme les vascularites. De même, les inhibiteurs de l'interleukine 1 (Kineret[®]) ont aussi une efficacité démontrée dans la PR, mais ils pourraient trouver

une application encore plus pertinente dans certaines maladies rares, en particulier la maladie périodique et d'autres fièvres périodiques héréditaires (syndrome de Muckell-Wells...).

- *L'évaluation des stratégies d'utilisation des biothérapies est une question essentielle.*

L'enjeu des prochaines années est d'optimiser la stratégie d'utilisation de ces biothérapies en déterminant notamment s'il y a intérêt à « frapper fort » d'emblée (stratégie « step down ») pour essayer de rechercher le plus vite possible une rémission complète. Dans cette stratégie, il faudra déterminer quelles sont les combinaisons thérapeutiques les plus utiles et savoir si ces traitements doivent être utilisés de façon continue ou séquentielle.

Correlats : polyarthrite rhumatoïde – spondylarthropathies – maladies autoimmunes – immunothérapie – anti-TNF – anti-IL-1.

Points forts :

Les biothérapies, à l'image des anti-TNF et des anti-IL-1, sont des immunothérapies ciblées qui ont des applications particulièrement intéressantes dans les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes. Actuellement, les thérapeutiques anti-TNF sont le traitement de référence dans les formes sévères et actives de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthropathie...et peut-être bientôt dans d'autres indications.

L'extraordinaire développement de ces molécules s'explique non seulement par leur efficacité symptomatique, mais aussi par leur capacité à bloquer les phénomènes destructeurs parfois de façon prolongée. Leur production et leur utilisation à grande échelle, avec actuellement plus de 800 000 patients traités dans le monde ont été possibles grâce aux considérables progrès du développement industriel des biotechnologies.

Les perspectives sont immenses... Reste à définir les bonnes indications et les stratégies thérapeutiques les plus pertinentes mais aussi la tolérance au long et très long cours de ces nouvelles molécules.

Molécule	Mode d'action	Indications AMM	Indications en évaluation	Dose	Voie d'administration	Associations thérapeutiques
Infliximab (Rémicade°)	Ac monoclonal (IgG1) chimérique anti-TNF	PR Spondylarthrites Rhum psoriasis Crohn	Uvéites Vascularites Sarcoïdose Maladies auto-immunes	3 à 5 mg/kg /2 mois	IV	Méthotrexate (recommandée)
Adalimumab (Humira°)	Ac monoclonal (IgG1) humain anti-TNF	PR	Rhum psoriasique spondylarthropathies	40 mg/2 sem ou toutes les semaines	SC	Méthotrexate (possible)
Etanercept (Enbrel°)	Protéine de fusion (TNFR2-Fc) anti-TNF	PR AJI Rhum psoriasique Spondylarthrite	Uvéite Vascularites Sarcoïdose Mal autoimmunes	2 x 25 mg/sem	SC	Méthotrexate (possible)
Anakinra (Kineret°)	Protéine recombinante (IL1-Ra) anti-IL-1	PR	AJI Maladie périodique et autres fièvres périodiques héréditaires	100 mg/j	SC	Méthotrexate (recommandée)
Rituximab (Mabthera°)	Ac monoclonal (IgG1) chimérique anti-CD20 des LB	Lymphomes B	PR Lupus Cytopénie Cryoglobulinémie Mal auto-immunes	A préciser	IV	A préciser
Abatacept	Protéine de fusion (CTLA4-Ig) inhibitrice de la costimulation des LT	Non	PR AJI Lupus Mal. autoimmunes	A préciser	IV	A préciser

Tableau 1 : Principales biothérapies commercialisées ou en cours de développement dans les maladies inflammatoires

PR : polyarthrite rhumatoïde

AJI : arthrite juvénile idiopathique

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

TNFR : récepteur soluble du TNF de type 2 (p75)

Références

- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al
A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis
N Engl J Med. 2000;343:1586-93.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al.
Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial.
Lancet. 2002;359: 1187-93.
- Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO et al
Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial.
Arthritis Rheum. 2003;48:3230-6.
- De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G.
Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells.
Arthritis Rheum. 2002 ;46: 2029-33.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al.
Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.
N Engl J Med. 2004;350:2546-8.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al
Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis).
J Rheumatol. 2003;30:2563-71.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al
Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes.
Arthritis Rheum. 2002;46 :1443-50.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators et al
Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.
Lancet. 2004;363:675-81.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al
Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig.
N Engl J Med. 2003;349:1907-15.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E et al
Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS).
Arthritis Rheum. 2004;50:1270-6.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ.
Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.
Lancet. 2000;356:385-90.
- Shaw T, Quan J, Totoritis MC.
B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience.
Ann Rheum Dis. 2003;62 Suppl 2:ii55-9.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al
The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum. 2002;46:1451-9.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al.
Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial.
Arthritis Rheum. 2003 ;48:35-45.