

[Highlight anniversaire: rhumatologie](#)

# «Immune tuning»: le rôle des médicaments biologiques

**Prof. Dr méd. Peter M. Villiger**

Medizinisches Zentrum Monbijou, Bern

Les médicaments biologiques permettent une inhibition ciblée de processus inflammatoires et immunologiques. L'objectif n'est pas de bloquer complètement les processus physiologiques, mais bien plus de contrôler l'activité excessive potentiellement autodestructrice. La pandémie de COVID-19 nous a montré qu'un dérèglement inflammatoire pouvait avoir une issue fatale. Le traitement par médicaments biologiques ne vise pas à entraîner une immunosuppression, telle qu'elle est nécessaire dans le domaine de la transplantation, mais plutôt à obtenir un «immune tuning».

## Introduction

Les plus grands progrès en rhumatologie / immunologie clinique ont été apportés par les médicaments biologiques et les inhibiteurs de Janus kinase (JAK). Les médicaments biologiques illustrent de manière paradigmatique l'interaction fructueuse entre le «bench» et le «bedside». La découverte des cytokines comme moyen de communication entre les cellules fixes et les cellules mobiles a ouvert des possibilités insoupçonnées pour intervenir de manière ciblée dans le réseau complexe. Outre l'énorme bénéfice clinique, la prédictibilité de l'action et des effets indésirables des différentes substances est elle aussi captivante.

## Médicaments biologiques et cytokines

Le terme «biologiques» peut avoir plusieurs significations. D'une part, il reflète le fait que ces protéines sont produites biologiquement, c'est-à-dire par des cellules. Il illustre cependant aussi le fait qu'on inhibe de façon ciblée des processus biologiques; et enfin, il existe des médicaments biologiques qui sont identiques aux molécules endogènes propres à l'organisme.

Les cytokines ont été numérotées en fonction de leur ordre de découverte. L'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) sont les premières cytokines à avoir été découvertes et caractérisées. Après avoir analysé en détail l'expression et l'action de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$ , l'inhibition de ces deux substances par des médicaments biologiques a été testée dans la maladie rhumatismale inflammatoire la plus fréquente, la

polyarthrite rhumatoïde (PR). Grâce à une efficacité convaincante, les deux premiers inhibiteurs du TNF, l'infliximab et l'éta nercept, ainsi que l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, l'anakinra, ont été mis sur le marché il y a plus de 20 ans [1]. Seules environ dix années se sont écoulées entre l'identification des cytokines («bench») et leur utilisation thérapeutique («bedside») ! Le grand succès de ces médicaments biologiques se reflète notamment dans le fait que la PR a disparu des services hospitaliers de rhumatologie, que le nombre de personnes atteintes de PR avec lésions articulaires a diminué de manière drastique et que la prise en charge de ces malades se fait aujourd'hui presque exclusivement en milieu ambulatoire.

La recherche fondamentale sur le TNF a notamment montré que cette cytokine joue un rôle central dans la formation des granulomes. Par conséquent, il était prévisible qu'une inhibition profonde du TNF entraîne la désintégration des granulomes. Cela a effectivement été le cas, en positif comme en négatif. Côté négatif, il convient de signaler la réactivation de la tuberculose latente, en raison de la libération des mycobactéries séquestrées. L'aspect positif est l'excellente efficacité dans les maladies granulomateuses, telles que la sarcoïdose, la granulomatose avec polyangéite (GPA), le granulome annulaire et la maladie de Crohn.

## Emploi des médicaments biologiques

Avec un léger décalage dans le temps, les médicaments biologiques ont fait leur entrée dans le traitement des



Peter M. Villiger

vascularites associées aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), des connectivites, du syndrome de Behçet et des vascularites des gros vaisseaux:

- En ce qui concerne les *vascularites associées aux ANCA*, la déplétion fructueuse des cellules B par le rituximab a révélé le rôle central de ce bras du système immunitaire adaptatif [2]. Ici aussi, l'intervention thérapeutique a permis de prédire qu'une réponse immunitaire humorale suffisante contre un nouvel antigène ne pouvait pas être générée après la déplétion des cellules B. Au cours des derniers mois, cela a été confirmé à plusieurs reprises dans le cadre de la vaccination contre le COVID.
- Parmi les connectivites, l'efficacité des médicaments biologiques a en premier lieu été évaluée dans le cadre du *lupus érythémateux systémique*, en raison de sa prévalence. Malheureusement, les premières études ont été mal conçues et se sont révélées négatives (abatacept ciblant les cellules T et rituximab entraînant une déplétion des cellules B). Grâce aux données de registres, une très bonne efficacité du rituximab a tout de même pu être démontrée au fil des années, et il a également été prouvé récemment que l'inhibition de l'un des facteurs de croissance des lymphocytes B par le bélimumab est efficace dans la glomérulonéphrite [3].
- Dans le *syndrome de Behçet (BS)*, il a été démontré il y a des années déjà que le TNF- $\alpha$  joue un rôle pathogénique central. Sur la base des articles et séries de cas publiés au cours des dernières années, l'inhibition du TNF est devenue le traitement standard des manifestations sévères. Le rôle du TNF est si central que l'échec d'un anticorps monoclonal anti-TNF devrait conduire à revoir le diagnostic.
- Au même titre que la brève apogée des inhibiteurs du TNF (pour la désintégration des granulomes) a été éclipsée par l'efficacité de la déplétion des cellules B (pour le contrôle de la vascularite) dans le cadre de la GPA, l'inhibition du TNF a été détrônée par le traite-

ment par l'anti-récepteur de l'IL-6 tocilizumab dans le cadre de l'*artérite à cellules géantes (ACG)* [4]. Une bonne efficacité d'un principe anti-IL-6 était évidente étant donné que l'ACG s'accompagne le plus souvent d'une forte inflammation systémique et que l'IL-6 régule la synthèse de la protéine C réactive (CRP) hépatique chez l'être humain. Il a en outre été démontré que l'IL-6 peut être mise en évidence à la fois au niveau systémique et dans la paroi vasculaire enflammée. L'efficacité du tocilizumab dans l'ACG revêt une grande pertinence clinique, notamment en raison des effets indésirables sévères obligatoires du traitement prolongé classique par glucocorticoïdes. Par ailleurs, les inhibiteurs du TNF et le tocilizumab sont équivalents dans le cadre de l'*artérite de Takayasu*, une affection apparentée [5].

## Renaissance de l'inhibition de l'IL-1

Notre aperçu des succès des médicaments biologiques ne serait pas complet si l'on ne discutait pas brièvement de la renaissance du principe anti-IL-1. L'anakinra, un analogue recombinant de l'antagoniste naturel des récepteurs de l'IL-1, est quelque peu tombé dans l'oubli en raison du triomphe des anti-TNF dans la PR. Nous savons certes qu'un grand nombre de *maladies auto-inflammatoires monogéniques* sont dues à une dérégulation de l'IL-1 et qu'un traitement par anakinra permet le plus souvent de contrôler complètement les symptômes. Toutefois, ces maladies sont très rares. Le fait que l'IL-1 intervient également dans la pathogenèse de la *goutte (arthritis urica)* revêt en revanche une pertinence pour le quotidien. Ainsi, les poussées de goutte peuvent être contrôlées de manière absolument fiable avec l'anakinra (ou une autre stratégie anti-IL-1). Cela s'avère avant tout intéressant dans la pratique clinique quotidienne lorsqu'il existe des contre-indications à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de glucocorticoïdes. L'anakinra n'a pas d'effet biologique propre, il bloque uniquement le récepteur

**Tableau 1:** Exemples d'interventions réussies par des médicaments biologiques.

Diagnostique	Intervention	Médicament biologique	Nom commercial
Artérite à cellules géantes	IL-6R	Tocilizumab	Actemra®
Vascularites associées aux ANCA	Lymphocytes B	Rituximab	MabThera®**
Lupus érythémateux systémique	Lymphocytes B	Rituximab	MabThera®**
Lupus érythémateux systémique	Lymphocytes B	Bélimumab	Benlysta
Syndrome de Behçet	TNF- $\alpha$	Infliximab/adalimumab	Remicade®**/Humira®**
Goutte	IL-1	Anakinra*/canakinumab	Kineret®/Ilaris®
Maladie auto-inflammatoire monogénique	IL-1	Anakinra*/canakinumab	Kineret®/Ilaris®

ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, IL: interleukine, TNF: facteur de nécrose tumorale, LS: liste des spécialités; \* pas dans la LS, doit être acheté à l'étranger, \*\* et biosimilaires

de l'IL-1 de manière compétitive et c'est une protéine qui est métabolisée en l'espace de 24 heures. Par conséquent, il peut également être administré en toute sécurité en cas d'insuffisance rénale préterminale ou de diabète sucré. La seringue d'anakinra peut être conservée au réfrigérateur (pas nécessairement à côté du vin blanc) chez le patient et être injectée en cas de poussée de goutte.

### Risques associés aux médicaments biologiques

Au vu de ces nombreuses nouvelles positives, les lecteurs imaginent sans doute que les taux et profils d'effets indésirables doivent eux aussi être conséquents. Bien entendu, toute intervention biologique comporte des risques et des effets indésirables. Comme indiqué, nombre de ces effets indésirables peuvent être déduits de la recherche fondamentale. L'exemple le plus frappant est sans doute la réactivation de la tuberculose latente par les inhibiteurs du TNF. Le risque accru d'infections, qui suscite de nombreuses discussions, n'est cependant pas plus élevé que le risque lié à un traitement conventionnel par glucocorticoïdes à dose analogue, et les données à long terme disponibles ne montrent (toujours) aucune augmentation notable de la cancérogénèse.

### Résumé

Après l'ère des «disease-modifying anti-rheumatic drugs» (DMARD) avec le méthotrexate, la sulfasalazine, l'azathioprine, la ciclosporine, etc., les médicaments biologiques ont révolutionné, enrichi, affiné et individualisé le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires. De nombreuses maladies peuvent aujourd'hui être traitées en ambulatoire et non plus en stationnaire, les contrôles cliniques et de laboratoire nécessaires ont nettement diminué et le pronostic des maladies brièvement discutées s'est nettement amélioré. En connaissance des risques et des effets indésirables et moyennant une bonne collaboration avec les patients, l'utilisation des médicaments biologiques est

à juste titre très répandue. Des recommandations actualisées sur les principaux médicaments biologiques sont à la disposition des cliniciens sur <https://www.rheuma-net.ch>.

### L'avenir appartient (probablement) aux inhibiteurs de JAK

De nouveaux médicaments biologiques continuent à être développés afin de combler les lacunes thérapeutiques. Toutefois, la nouvelle ère sera vraisemblablement celle des inhibiteurs de JAK. Le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib ont été autorisés pour le traitement de la PR, et de nombreuses études en cours évaluent l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans les maladies susmentionnées. Il reste encore à définir l'importance des risques liés aux effets indésirables à long terme et à en tenir compte lors de la pose de l'indication. Grâce à la prise simplifiée (comprimé versus injection/perfusion), l'acceptation par les patients est grande et les inhibiteurs de JAK vont progressivement gagner du terrain dans les algorithmes thérapeutiques.

#### Disclosure statement

L'auteur a déclaré des honoraires de conférencier et de consultant, le soutien à la participation à des conférences ainsi que des subventions de recherche de Roche, MSD, Abbvie, Pfizer, Novartis, Grünenthal, Amgen, Sanofi, Chugai, BMS et Gilead.

#### Références

- 1 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932–9.
- 2 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
- 3 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Onno Teng YK, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117–28.
- 4 Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1921–7.
- 5 Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):19–30.

Correspondance:  
Prof. Dr méd.  
Peter M. Villiger  
Medizinisches Zentrum  
Monbijou  
Monbijoustrasse 10  
CH-3011 Bern  
[Peter.villiger\[at\]hin.ch](mailto:Peter.villiger[at]hin.ch)