

REPÈRES PRATIQUES

Rhumatismes inflammatoires

Quels examens complémentaires prescrire dans le suivi au long cours des biothérapies ?



→ C. ALBERT-SABONNADIÈRE
Service de Rhumatologie,
Hôpital de l'Archet,
NICE.

L'évolution des thérapeutiques dans le domaine des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) a considérablement modifié ces dernières années leur prise en charge et permet d'obtenir aujourd'hui la rémission. Le rhumatologue dispose actuellement d'un véritable arsenal thérapeutique avec l'avènement, il y a une dizaine d'années, de biothérapies anti-TNF α , représentées par les anticorps monoclonaux (l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab et prochainement le golimumab) et un récepteur soluble (l'éta nercept).

D'autres bio-médicaments sont actuellement disponibles, avec un agent modulateur de l'activation du lymphocyte T (l'abatacept), un inhibiteur du lymphocyte B (le rituximab) et, plus récemment, un inhibiteur de l'IL6 (le tocilizumab). Au-delà des stratégies thérapeutiques, il est important que le rhumatologue maîtrise les modalités pratiques d'utilisation et de suivi de ces molécules, ainsi que les principales situations cliniques auxquelles il va être exposé. Nous aborderons ainsi dans cet article la surveillance paraclinique de ces traitements.

Prise en charge

La prise en charge comporte en amont de l'introduction ou d'un changement d'une biothérapie plusieurs étapes.

>>> La recherche par l'interrogatoire et l'examen clinique des principales contre-indications et précautions d'emploi (<http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index.asp>).

>>> L'évaluation du risque infectieux commun à toutes ces biothérapies, en tenant compte des traitements de fond associés, de la prise d'une corticothérapie, des comorbidités et en vérifiant le dosage pondéral des immunoglobulines (DPIg) chez les patients traités auparavant par du rituximab.

>>> L'évaluation du risque cardiovasculaire (prise en compte du RIC et des facteurs de risque classiques [Recommandations de l'EULAR, AFSSAPS 2005]) tous les ans et en cas de modification de traitement de fond [1, 2].

>>> L'information (effets secondaires des traitements, contraception...) et l'éducation du patient (incluant les compétences de sécurité, HAS2007 : www.has-sante.fr/.../polyarthrite-rhumatoide-aspects-therapeutiques-hors-medicaments...).

>>> L'information de tous les médecins en charge du patient sur les principaux effets secondaires des traitements, afin d'organiser un suivi conjoint.

>>> Une mise à jour du cahier vaccinal (vaccins antigrippal annuel et anti-pneumococcique recommandés; les vaccins vivants contre-indiqués sous biothérapie, y penser bien avant!).

>>> Une vérification des traitements associés et notamment ceux métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome

REPÈRES PRATIQUES

Rhumatismes inflammatoires

P450, dont l'efficacité est susceptible d'être diminuée par la co-administration du tocilizumab (<http://medecine.iupui.edu/clinpharm/ddis>).

- Hémogramme
 - VS, CRP
 - Transaminases
 - Electrophorèse des protéines sanguines
 - **Sérologie:**
 - hépatites B (antigène HBs, anticorps antiHBS et anti-HBS) et VHC,
 - VIH (avec accord du patient, si date de moins de 5 ans, non refaite sauf facteur de risque).
 - **Dépistage d'une TB latente:** (sauf rituximab) (recommandations de l'AFSSAPS):
 - radiographie du thorax,
 - IDR à la tuberculine à 5UI ou test *in vitro*, Quantiferon® ou T-Spot-TB® (en cours d'évaluation en France).
 - DPlg si traitement antérieur par rituximab
 - **Suivant le contexte:** ECU, panoramique dentaire, imagerie des sinus...
 - **Evaluation du risque cardio-vasculaire:** (recommandation de l'EULAR) incluant le CT total, LDL et HDL-CT, TG
 - **Evaluation du risque néoplasique:** mammographie (systématique > 50 ans, hémocult, TDM thoracique si tabagisme...
- Et aussi (si non fait)...**
- **Evaluer le risque d'ostéoporose:** ODM, calcémie, phosphoremie, 25OH D, PTH, TSH et évaluation des apports

TABLEAU I : Bilan préthérapeutique, interrogatoire, examen clinique, biologie et imagerie.

- **Anti-TNF**
 - Anticorps antinucléaires, si positivité : anticorps ADN natifs
 - Consultation dermatologique en cas de risque de cancer cutané
- **Tocilizumab**
 - Bilan lipidique : CT total, LDL-CT, HDL-CT et TG
- **Rituximab**
 - DPlg
 - ECG
 - Phénotypage lymphocytaire (conseillé)
- **Abatacept**
 - Après un traitement par rituximab :** DPlg et phénotypage lymphocytaire

TABLEAU II : Examens complémentaires spécifiques à réaliser en première intention.

>>> Un bilan préthérapeutique systématique comportant des éléments communs (**tableau I**) à ces traitements, mais également des éléments plus spécifiques tenant compte des modifications des constantes biologiques (**tableau II**).

Que prescrire et à quelle fréquence dans la surveillance des biothérapies ?

Le suivi des patients sous biothérapie doit être rigoureux, avec **un suivi clinique** régulier en vue d'évaluer l'efficacité des traitements et dépister d'éventuels événements indésirables, en particulier infectieux. La surveillance comporte également **une évaluation structurale** radiographique (tous les 6 mois la première année, puis annuelle pendant les 3 à 5 premières années, puis plus espacée, HAS 2007) ; la place des nouvelles techniques d'imagerie (échographie et IRM) n'est pas encore définie.

Le suivi biologique systématique comprend à la fois l'évaluation de l'activité de la PR (VS, CRP pour mesurer le DAS28) et la surveillance de la tolérance du ou des traitements de fond associés (hémogramme, transaminases et créatinine + clairance). La fréquence du suivi et les paramètres biologiques à surveiller sont déterminés en partie par les caractéristiques du patient (âge, comorbidités associées...) et surtout par la présence d'un traitement conventionnel associé à la biothérapie.

Biothérapies	Anti-TNF	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Biologie				
Hémogramme	M1, M3 puis trimestriel; infliximab : à chaque perf.	Trimestriel	Trimestriel	Mensuel
Transaminases	M1, M3 puis trimestriel; infliximab : à chaque perf.	Trimestriel		Mensuel (1 ^{er} trimestre) puis trimestriel (si normales)
DPlg			Avant chaque cycle ou si infection	
Phénotypage lymphocytaire			Pas de suivi systématique	
Bilan lipidique				2 ^e ou 3 ^e perf.
* Un dosage des lymphocytes B circulants peut être utile dans l'évaluation du risque infectieux en cas de traitement itératif.				

TABLEAU III : Fréquence et suivi biologique spécifique de chaque biothérapie.

Pour chacune des biothérapies utilisées, il existe des éléments de surveillance biologique communs et d'autres plus spécifiques, mentionnés dans les RCP et reposant également sur des recommandations officielles et avis d'expert.

Les fiches pratiques élaborées par le CRI auxquelles nous nous référons dans cet article reprennent l'ensemble des éléments spécifiques de suivi sous biothérapie. Les perturbations biologiques sous traitements anti-TNF α , abatacept et rituximab sont relativement rares. En revanche, pour le tocilizumab, il est observé des leuconéutropénies et anomalies des transaminases ainsi que du bilan lipidique pour lesquels des algorithmes de conduite à tenir ont été proposés [3].

Le suivi biologique spécifique de la tolérance pour chaque biothérapie actuellement disponible est synthétisé dans le **tableau III**. Bien entendu, le bilan doit être adapté devant tout événement intercurrent auquel il faut rester vigilant.

Bibliographie

1. PETERS MJ, SYMMONS DP, McCAREY D *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 325-331.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (2005).
3. PHAM T, CLAUDEPIERRE P, CONSTANTIN A *et al.* Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine*, 2010; 77: S3-100.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.