

# Examens complémentaires à prescrire avant une biothérapie



→ E. DERNIS-LABOUS  
Service de  
Rhumatologie,  
CH, LE MANS.

**L**es examens complémentaires qu'il convient de réaliser avant la prescription d'une immunothérapie chez un patient souffrant d'un rhumatisme inflammatoire chronique dépendent bien évidemment :

- de l'immunothérapie (anti-TNF-alpha, rituximab, abatacept, tocilizumab) qui va être prescrite (**tableau I**),
- du RIC traité (RIC: polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite, rhumatismes liés au MICI...) qui est associé à des degrés variables à certaines comorbidités (ostéoporose, hépatopathies, maladies cardiovasculaires...),
- de l'âge du patient, de ses antécédents, de ses maladies concomitantes, de son activité professionnelle, de son désir de grossesse, etc.

Nous prendrons ici comme chef de file (en fréquence mais également en nombre d'études publiées...) la polyarthrite rhumatoïde.

La mise à jour des vaccins est considérée comme faite (se souvenir de l'intérêt de la vaccination antigrippale annuelle et du rappel anti-pneumococcique tous les cinq ans).

Les examens complémentaires biologiques et radiographiques nécessaires en cas de co-prescriptions (en particulier de méthotrexate) sont considérés ici comme prescrits.

Seront exclus de cet exposé les examens biologiques et/ou radiologiques nécessaires au suivi d'un traitement conventionnel des

rhumatismes inflammatoires de type méthotrexate et/ou léflunomide... ainsi que les éléments nécessaires au suivi clinique, biologique et radiographique de l'activité ou de la sévérité du RIC.

## Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies

### 1. Les examens complémentaires à demander en première intention :

- l'hémogramme,
- l'électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur),
- le dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et le typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab); le dépistage d'anomalies des immunoglobulines dont les gammopathies dites "de signification indéterminée",
- la sérologie de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs, anticorps anti-Hbc) et de l'hépatite C (inférieure à cinq ans, sauf si situation particulière dans l'intervalle). Il faut parfois, en fonction de ces résultats de dépistage, prescrire un dosage ARN ou de l'ADN circulant,
- la sérologie HIV avec l'accord du patient,
- une radiographie du thorax,
- une intradermoréaction à la tuberculine 5 unités (de type Tubertest), complétée et/ou remplacée dans l'avenir (déjà pour de nombreuses équipes hospitalières) par les IGRA (Quantiféron ou T-Spot. TB),
- un bilan lipidique initial paraît logique, plus particulièrement en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides),
- les anticorps anti-nucléaires et, si positifs, les anticorps anti-ADN natifs (à l'initiation d'un anti-TNF-alpha).

### 2. Les examens complémentaires à discuter en seconde intention

En fonction de la clinique, on appliquera les recommandations nationales de bonne pratique de **dépistage des néoplasies** :

- un dépistage du cancer colorectal : on discutera l'hémocult (tout

# REPÈRES PRATIQUES

## Thérapeutique

| Traitement anti-TNF-alpha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Traitement par rituximab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Examens complémentaires à demander en première intention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme</li> <li>• Électrophorèse des protéines sériques transaminases</li> <li>• Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (virus de l'immunodéficience humaine)</li> <li>• Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs</li> <li>• Radiographie de thorax</li> <li>• Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest) ou QuantiFERON ou T-SPOT. TB</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Électrocardiogramme</li> <li>• Hémogramme</li> <li>• Electrophorèse des protéines sériques</li> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)</li> <li>• Sérologies hépatites B et C. Si des sérologies de moins de cinq ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle</li> <li>• Radiographie du thorax</li> <li>• Examens complémentaires à conseiller :</li> <li>• Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T)</li> <li>• Sérologie VIH</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Traitement par tocilizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Traitement par abatacept                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme</li> <li>• Transaminases</li> <li>• Bilan lipidique incluant cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides</li> <li>• Electrophorèse des protéines sériques</li> <li>• Rx thorax</li> <li>• Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest) ou test in vitro Quantiféron Gold ou T-Spot-TB (actuellement en cours d'évaluation en France)</li> <li>• Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé</li> <li>• Si un précédent dépistage de plus d'un an était négatif, il est conseillé de le refaire</li> <li>• Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'Afssaps pour le dépistage des tuberculoses latentes</li> <li>• Sérologie hépatites B et C, même si elles ont déjà été faites lors d'un précédent dépistage. Avec accord du patient, sérologie VIH</li> <li>• Application des règles de bonne pratique de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies (dépistage du cancer colorectal, du cancer de prostate, du cancer du sein...)</li> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines pour les patients auparavant traités par rituximab</li> </ul> | <b>Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme</li> <li>• Electrophorèse des protéines sériques</li> <li>• Rx thorax</li> <li>• Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest) ou test in vitro Quantiféron Gold ou T-Spot-TB (actuellement en cours d'évaluation en France)</li> <li>• Si lors d'un précédent dépistage un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé</li> <li>• Si un précédent dépistage de plus d'un an était négatif, il est conseillé de le refaire</li> <li>• Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'Afssaps pour le dépistage des tuberculoses latentes</li> <li>• Sérologie hépatites B et C, même si elles ont déjà été faites lors d'un précédent dépistage. Avec accord du patient, sérologie VIH. Si les sérologies datent de moins de cinq ans elles ne seront pas refaites sauf facteurs de risque ou geste médical à risque dans l'intervalle</li> <li>• Application des règles de bonne pratique de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies (dépistage du cancer colorectal, du cancer de prostate, du cancer du sein...)</li> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines et typage lymphocytaire pour les patients auparavant traités par rituximab</li> </ul> |

**TABEAU I :** Bilan préthérapeutique (examen complémentaire). Extrait des fiches de SFR-CRI (accessibles sur le site du CRI au 2/11/2011).

particulièrement après 50 ans et chez les patients prédisposés),  
 – un dépistage individuel du cancer de la prostate,  
 – un dépistage des cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal si inférieur à trois ans) et mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de susceptibilité individuelle,  
 – un bilan ORL qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme associé ou de métier à risque (menuisier par exemple),  
 – un bilan pulmonaire qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et/ou d'exposition professionnelle, mais qui est nécessaire en cas de pathologie pulmonaire

connue (EFR, DLCO, TDM thoracique, expertise pneumologique). Dépistage du tabagisme et proposition d'une consultation de sevrage,  
 – un examen dermatologique paraît justifié s'il existe des facteurs de risque (phototype clair, antécédent de PUVAthérapie, professions exposées : ouvriers agricoles, maçons)...

En fonction de la clinique, **la recherche de foyers infectieux** est nécessaire :

– un examen bucco-dentaire, complété éventuellement de soins après un panoramique si le stomatologiste ou le dentiste

le juge nécessaire ;

- un interrogatoire sur les risques infectieux ORL et pneumologiques, voire une expertise spécialisée, tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme ;
- une bandelette urinaire initiale, complétée éventuellement d'un ECBU, peut se révéler utile ;
- un antécédent de diverticulose ou de diverticulite (tout particulièrement si choix du tocilizumab) ;

En fonction de la clinique (interrogatoire et auscultation) et si le rhumatologue le juge nécessaire, **un bilan cardiologique** (ECG, échographie cardiaque transthoracique) peut être discuté.

### Examens complémentaires recherchant les éléments prédictifs de réponse aux biothérapies

#### 1. En fonction du rhumatisme et du malade

- Signes d'activité biologique (VS et ou CRP...) ou clinique (nombre d'articulations gonflées...).
- Signe de sévérité dont les manifestations extra-articulaires (pour la PR : nodules rhumatoïdes, vascularite, atteinte pulmonaire...) ou la progression radiographique rapide.
- Éléments connus pour influencer la réponse à certaines immunothérapies : tabac, obésité...

#### 2. En fonction de l'immunothérapie

- EPP, dosage pondéral des immunoglobulines, taux du FR ou de l'ACPA
- Taux de lymphocytes et typage lymphocytaire
- Dans le futur et déjà pour certaines équipes : le dosage de la concentration du médicament/immunothérapie et des anticorps "anti-médicament immunothérapie" (ADA, *anti drugs antibody*)

### Examens complémentaires pour le suivi de la biothérapie

#### Les examens complémentaires à demander :

- l'hémogramme (nécessaire pour le tocilizumab, utile pour les autres immunothérapies dont les anti-TNF-alpha),
- l'électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur),
- dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab),
- un bilan lipidique (entre trois et six mois) en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides),

### POINTS FORTS

➡ Les examens complémentaires qu'il convient de réaliser avant la prescription d'une immunothérapie peuvent être divisés en trois catégories :

- examens complémentaires cherchant à dépister une contre-indication formelle ou une contre-indication relative à l'immunothérapie,
- examens complémentaires biologiques ou d'imagerie visant à chercher les facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse à l'immunothérapie,
- examens nécessaires à la surveillance d'un patient traité par immunothérapie (examens biologiques et ou radiologiques).

- CRP, VS pour le suivi du RIC,
- ASAT, ALAT utile pour anti-TNF-alpha, rituximab... systématique si co-prescription par léflunomide ou méthotrexate.

La fréquence d'un bilan minimal de suivi (NFS, VS, CRP, ASAT, ALAT) sera à adapter à la biothérapie : anti-TNF-alpha tous les un à trois mois, rituximab tous les trois à six mois, abatacept et tocilizumab tous les mois, voire tous les trois mois. Les bilans sanguins plus spécifiques (lipique HDL, CT, TG, ou dosage pondérale des Ig) seront faits tous les trois à six mois.

### Conclusion

La constante préoccupation du dépistage des comorbidités chez nos malades "rhumatisants inflammatoires" est indispensable : **l'ostéoporose, les infections, les maladies cardiovasculaires** puis les **néoplasies**... La collaboration avec le médecin généraliste traitant est là "encore" primordiale.

Il faut préparer le malade : en ayant dépisté/traité les comorbidités, évalué les risques potentiels, le rhumatologue comme le malade seront plus sereins par rapport à la prescription et au choix de l'immunothérapie.

Ces bilans "pré-immunothérapie" permettent aux médecins hospitaliers en collaboration avec le rhumatologue référent de prescrire l'immunothérapie la plus adaptée.

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