

# Les 10 concepts-clés à connaître sur les biothérapies

3

*Clode Lessard*

*Un patient se présente au service de consultation sans rendez-vous pour une cellulite à la jambe droite. Vous notez qu'il souffre de polyarthrite rhumatoïde, bien maîtrisée par le méthotrexate et l'étanercept qu'il s'administre lui-même chaque semaine. Sa prochaine dose est prévue le lendemain. Que faire ?*

**Mettez vos connaissances sur les biothérapies à l'épreuve.**

**Vrai Faux**

- |   | Vrai                     | Faux                     |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Tous les agents biologiques ont un mécanisme d'action commun.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Les biothérapies augmentent le risque de cancer de tous types.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le taux d'infections sérieuses double avec le recours aux biothérapies.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. En cas d'infection, il est préférable de poursuivre l'agent biologique pour éviter une poussée de polyarthrite rhumatoïde.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. L'augmentation du risque de réactivation ou d'apparition d'une tuberculose chez les patients traités par un agent biologique dépend du mécanisme d'action du médicament.               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Les agents biologiques sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. En période périopératoire, la décision de cesser l'agent biologique et la durée de l'arrêt dépendent du type d'intervention et de la demi-vie du produit.                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Il faut éviter les vaccins vivants chez les patients en biothérapie.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Les patients en biothérapie ne peuvent prendre l'avion avec leur médicament.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. En cas de survenue d'une maladie démyélinisante en cours de traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (antiTNF), il faut cesser définitivement l'agent en question. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*La D<sup>re</sup> Clode Lessard, rhumatologue, exerce au Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières.*

**L'**ARRIVÉE DES DIVERSES biothérapies a complètement bouleversé le monde des maladies rhumatismales. Les répercussions de ces nouveaux traitements sur la qualité de vie des patients suivis en rhumatologie ont été immenses. Souvent méconnues et craintes de l'omnipraticien, ces molécules novatrices ont un profil d'effets indésirables relativement limité que le clinicien gagnerait à mieux connaître. Peu accessibles en raison de leur coût élevé, elles sont restreintes aux patients dont la maladie est modérée ou grave, soit à environ 20 % des personnes suivies en rhumatologie pour un problème inflammatoire.

Bio ne veut pas toujours dire grano. Les biothérapies sont des molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits. Vous en employez probablement déjà dans votre pratique. Elles comprennent, par exemple, les anticorps, les interleukines et les vaccins. Attardons-nous principalement aux molécules utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires auto-immunes.

## **1** *Tous les agents biologiques ont un mécanisme d'action commun. FAUX*

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont en cause dans l'inflammation<sup>1</sup>. La réponse à un médicament peut donc être variable pour un même problème. En cas de réponse insuffisante aux traitements de première ligne qui diffèrent d'une maladie à l'autre (anti-inflammatoires, méthotrexate, hydroxychloroquine et sulfasalazine étant les plus communs), les agents biologiques permettent d'obtenir une meilleure réponse clinique. Les cytokines inflammatoires prédominantes varient aussi en fonction de l'affection. Les différentes biothérapies visent donc plusieurs cibles thérapeutiques. Ainsi, un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde peut répondre à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (antiTNF) contrairement à un autre qui aura une réponse clinique à un médicament d'une autre classe thérapeutique. En ce qui a trait à l'efficacité, les agents biologiques sont tous comparables dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, exception faite de l'anakinra dont l'effet semble moindre<sup>2</sup> (*tableau I*). Le choix d'un agent biologique repose donc sur

l'expérience du rhumatologue avec les diverses molécules et la préférence du patient quant au mode et à la fréquence d'administration du médicament.

Les cibles thérapeutiques des différents agents biologiques en vente au Canada sont illustrées à la *figure*.

## **2** *Les biothérapies augmentent le risque de cancer de tous types. FAUX*

De multiples registres nationaux ont étudié cette question. À l'heure actuelle, les données scientifiques les plus solides portent sur la classe des antiTNF<sup>3</sup>. Le risque de base de cancer dans une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde est accru par rapport à celui de la population générale. Il faut ainsi prendre ce fait en considération lorsque vient le temps d'analyser ces données. L'ajout d'un antiTNF ne semble pas hausser ce risque. En effet, le risque relatif de cancer chez les patients sous antiTNF, toutes indications confondues, est de 0,99 en comparaison de celui d'une population témoin souffrant de polyarthrite rhumatoïde (cancers cutanés autres que le mélanome exclus). Il n'y a pas de différence entre les divers antiTNF quant au risque de cancer. Les seuls types de cancer qui sont plus fréquents dans les registres sont les cancers de la peau (basocellulaires, spinocellulaires et surtout mélanomes). Le risque attribuable aux antiTNF est de 2,02 en ce qui a trait à l'incidence des cancers cutanés autres que le mélanome<sup>3</sup>. Le risque de mélanome est plus difficile à évaluer et est différent d'une publication à l'autre étant donné la faible incidence de ce type de cancer ainsi que sa distribution géographique variable. Le recours aux antiTNF a un effet positif non significatif sur la mortalité, principalement en diminuant les accidents cardiovasculaires qui sont quatre fois plus importants chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non maîtrisée<sup>4</sup>. Le mélanome constitue une contre-indication à l'utilisation subséquente d'antiTNF. Le seul agent alors recommandé dans les lignes directrices américaines est le rituximab. Il s'agit aussi de l'agent de choix en cas de lymphome.

Par contre, le médicament devrait être cessé temporairement s'il y a apparition d'un cancer sous antiTNF. La reprise ne devrait être envisagée qu'après une rémis-

**Le médicament devrait être cessé temporairement s'il y a apparition d'un cancer sous antiTNF. La reprise ne devrait être envisagée qu'après une rémission clinique claire et uniquement si les avantages dépassent les risques associés.**

**Repère**

**Tableau 1****Agents biologiques contre les maladies rhumatismales en vente au Canada**

Classe thérapeutique	Nom générique	Nom commercial	Mode et fréquence d'administration	Indications
AntiTNF	Infliximab	Remicade	De 3 mg/kg à 10 mg/kg, par voie intraveineuse, toutes les 6 à 8 semaines	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, maladie inflammatoire de l'intestin, psoriasis
AntiTNF	Adalimumab	Humira	40 mg par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn, arthrite juvénile idiopathique, psoriasis
AntiTNF	Étanercept	Enbrel	50 mg par voie sous-cutanée, toutes les semaines	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, psoriasis
AntiTNF	Certolizumab pegol	Cimzia	200 mg par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines	Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
AntiTNF	Golimumab	Simponi	50 mg par voie sous-cutanée, tous les mois	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique
Modulateur de la costimulation du lymphocyte T	Abatacept	Orencia	De 500 mg à 1000 mg par voie intraveineuse, tous les mois	Polyarthrite rhumatoïde
AntiCD20	Rituximab	Rituxan	1 g par voie intraveineuse × 2 doses et au besoin par la suite	Polyarthrite rhumatoïde, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique
Anti-IL-6	Tocilizumab	Actemra	8 mg/kg par voie intraveineuse, tous les mois	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique systémique
Anti-IL-1Ra	Anakinra	Kineret	100 mg par voie sous-cutanée, 1 f.p.j.	Polyarthrite rhumatoïde
Anti-BLyS	Belimumab	Benlysta	10 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines	Lupus érythémateux disséminé
Anti-RANKL	Denosumab	Prolia	60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois	Ostéoporose

sion clinique claire et uniquement si les avantages dépassent les risques associés. Il s'agit d'une décision sans fondement scientifique pour l'instant. Il n'y a actuellement pas suffisamment de données pour se prononcer sur l'effet des autres catégories d'agents biologiques.

### **3** *Le taux d'infections sérieuses double avec le recours aux biothérapies. VRAI*

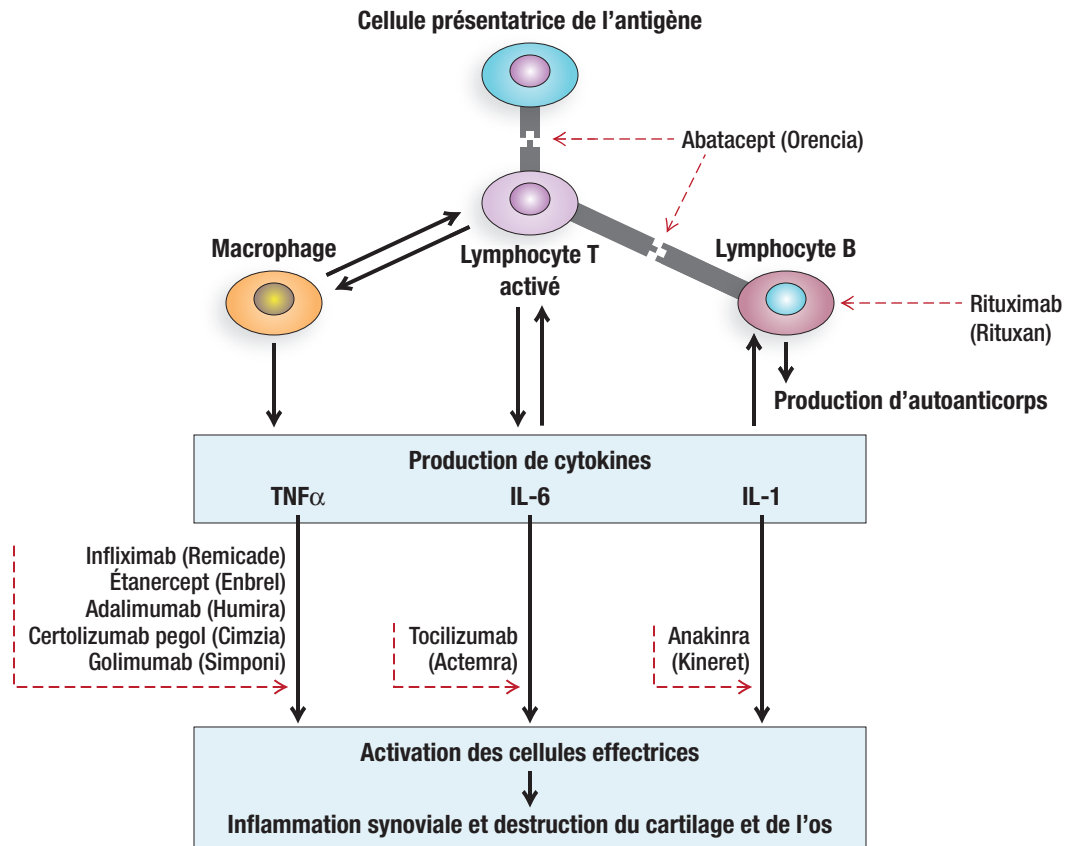
Un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde qui prend déjà d'autres médicaments, comme des immunomodulateurs et la prednisone, a un risque infectieux connu. Par rapport à une population similaire, le

risque d'infections bactériennes sérieuses double chez les patients recevant une biothérapie. L'incidence habituelle d'infections sérieuses dans les différents registres et les études cliniques est d'environ cinq infections sérieuses pour 100 années-patients avec les différents agents biologiques<sup>5</sup>. Les données semblent plus favorables pour l'abatacept, avec un taux de trois infections sérieuses pour 100 années-patients.

Les agents biologiques augmentent aussi le risque d'infections opportunistes, notamment de tuberculose. Le risque semble plus faible avec l'étanercept, l'abatacept et le rituximab qu'avec l'infliximab et l'adalimumab

## Figure

### Classification des agents modificateurs de la réponse immunitaire



Le lymphocyte T joue un rôle central dans la réponse immunitaire. Dans une situation pro-inflammatoire, il doit d'abord être activé par liaison entre une cellule présentatrice d'antigène, comme une cellule dendritique ou un lymphocyte B, et un antigène inconnu. Des molécules de costimulation sont nécessaires pour une activation complète. Une fois activé, le lymphocyte T peut ensuite sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui vont activer les cellules effectrices (macrophages, leucocytes), mais aussi favoriser les interactions cellulaires menant à l'activation des lymphocytes T par rétroaction positive.

L'abatacept inhibe la costimulation entre la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T et empêche ainsi l'activation pro-inflammatoire de ce dernier. Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie aux lymphocytes B ayant un récepteur CD20 et qui mène à la lyse cellulaire de ces derniers. Les autres agents biologiques se lient directement aux cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-1) pour les empêcher d'activer leurs récepteurs et inhiber leurs effets.

© D<sup>re</sup> Angèle Turcotte. Adaptation et reproduction autorisée.

lorsqu'on étudie les différents registres<sup>6</sup>. Par contre, il n'y a pas d'étude comparative existante. Même si le taux d'infection est très faible, le clinicien doit demeurer vigilant, même après l'arrêt du médicament.

**4** *En cas d'infection, il est préférable de poursuivre l'agent biologique pour éviter une poussée de polyarthrite rhumatoïde. FAUX*

Il s'agit probablement du point le plus important pour l'omnipraticien. En présence de symptômes infectieux

(fièvre, altération de l'état général, symptômes d'appel), le patient sous agent biologique doit être évalué rapidement afin qu'une infection potentielle soit diagnostiquée et de traiter sans tarder. La biothérapie devrait être suspendue jusqu'à la résolution des symptômes et jusqu'à la fin de l'antibiothérapie, le cas échéant.

Revenons à notre patient présentant une cellulite. Il devrait être avisé de cesser son agent biologique, l'étanercept dans ce cas, temporairement jusqu'à la fin de l'antibiothérapie et la résolution du problème. Il doit de plus en infor-

mer son pharmacien. Le rhumatologue n'a pas besoin d'être avisé puisqu'une suspension pendant une courte période a peu d'effets sur l'efficacité du traitement étant donné que le produit nécessite cinq demi-vies avant l'élimination complète. Dans le cas d'une biothérapie administrée par perfusion, le patient n'a qu'à communiquer avec son infirmière qui retardera le traitement jusqu'à la disparition de l'infection. À noter qu'avant chaque perfusion d'un agent biologique, l'infirmière doit faire un questionnaire de dépistage des symptômes infectieux et de prise d'antibiotiques de façon préventive.

### **5** L'augmentation du risque de réactivation ou d'apparition d'une tuberculose chez les patients traités par un agent biologique dépend du mécanisme d'action du médicament. **VRAI**

Le risque d'une infection tuberculeuse chez un patient sous antiTNF est de quatre à sept fois plus élevé que chez un patient qui ne suit pas une biothérapie dans les études initiales post-commercialisation<sup>5</sup>. Ce risque est, par contre, surévalué puisqu'un dépistage rigoureux de la tuberculose latente est dorénavant fait chez tous les patients commençant une biothérapie, ce qui en a nettement diminué l'incidence<sup>5</sup>. Deux types d'infection sont décrits : la réactivation d'une tuberculose latente et l'infection *de novo*. Le tableau clinique de chacune est différent. La réactivation d'une tuberculose latente survient plus fréquemment avec les antiTNF de type anticorps monoclonaux (infiximab, adalimumab principalement) qui ont la capacité de lier le facteur de nécrose tumorale (TNF) à la fois circulant et attaché à son récepteur. Or, le TNF- $\alpha$  joue un rôle important dans la stabilisation des granulomes. Lorsque l'anticorps monoclonal s'y lie, il déclenche une réaction culminant en une lyse cellulaire et donc en une destruction progressive du granulome au sein duquel *Mycobacterium tuberculosis* est maintenu. Le deuxième type est l'infection *de novo* par *M. tuberculosis*. L'incidence de la tuberculose est semblable pour tous les autres types d'agents biologiques, y compris les antiTNF. Les données actuelles ont montré un biais favorable aux autres agents biologiques

(rituximab, tocilizumab, abatacept, etc.) en raison d'un dépistage rigoureux de la tuberculose latente dans les études cliniques plus récentes et d'un traitement systématique approprié. Actuellement, les lignes directrices canadiennes recommandent un dépistage à l'aide du test cutané à la tuberculine (TCT) et une radiographie pulmonaire avant le début d'un traitement biologique<sup>7</sup>. Un traitement prophylactique de la tuberculose latente devrait être institué au moins 28 jours avant le début du traitement médicamenteux en cas de résultat positif au dépistage. L'utilisation des tests mesurant la libération de l'interféron  $\delta$  (quantiféron, T-Spot Tb) demeure au stade de l'évaluation dans cette population de patients.

### **6** Les agents biologiques sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement. **FAUX**

À ce jour, les données ne permettent pas de recommander les biothérapies pendant la grossesse ou l'allaitement. Il faut donc les cesser dès que la grossesse est confirmée<sup>8</sup>. Les antiTNF font partie de la catégorie B tant pour la grossesse que pour l'allaitement. Les patientes qui ont maintenu leur traitement n'ont toutefois pas eu plus de complications que les femmes de la population normale. En ce qui concerne l'innocuité des antiTNF durant l'allaitement, il ne semble pas y avoir de passage de la molécule dans le lait maternel pour l'infiximab et le certolizumab, qui sont les plus grosses molécules. L'abatacept, le tocilizumab et le rituximab sont présentement dans la catégorie C et devraient donc être évités tant pendant la grossesse que l'allaitement. Il existe très peu de données sur ces agents (tableau II)<sup>9</sup>.

### **7** En période périopératoire, la décision de cesser l'agent biologique et la durée de l'arrêt dépendent du type d'intervention et de la demi-vie du produit. **VRAI**

Les données scientifiques prospectives sont contradictoires quant à l'augmentation du risque infectieux en période périopératoire chez les patients suivant une biothérapie<sup>10</sup>. Une hausse de l'activité de la maladie peut avoir des conséquences significatives : les corticostéroïdes pour diminuer les symptômes accroissent eux-mêmes

**Par rapport à une population similaire atteinte de polyarthrite rhumatoïde, le risque d'infections bactériennes sévères double chez les patients recevant une biothérapie.**

## Repère



**Tableau II****Classification de l'innocuité des agents pharmacologiques pendant la grossesse**

<b>Catégorie A</b>	Les études comparatives et adéquates chez l'humain n'ont pas révélé de risque pour le fœtus pendant la grossesse.
<b>Catégorie B</b>	Les études sur les animaux n'ont pas montré de risque pour le fœtus, mais il n'existe pas de données sur les humains <b>OU</b> les études sur les animaux indiquent un risque tandis que celles sur les humains ne sont pas probantes.
<b>Catégorie C</b>	Il n'existe pas d'études comparatives sur les humains, mais celles sur les animaux ont mis en évidence des effets indésirables <b>OU</b> il n'existe aucune étude sur les humains ni sur les animaux.
<b>Catégorie D</b>	Des preuves quant au risque pour le fœtus existent.
<b>Catégorie X</b>	Des anomalies fœtales ont été constatées. Le médicament est contre-indiqué.
<b>Catégorie N</b>	Le produit n'est pas classé.

Source : Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 (11) : 1485-9. Reproduction autorisée.

le risque d'infection et retardent la guérison de la plaie tandis que la poussée d'activité de la maladie restreint la reprise de la mobilisation et la réadaptation<sup>11</sup>.

Le risque infectieux dépend aussi des autres immunomodulateurs pris par le patient. Selon les données issues des grands registres, on considère que le risque relatif d'infection d'un patient sous agent biologique sera de 4,28 en période périopératoire et ne semble pas modifié même si le médicament est cessé le temps de deux à cinq demi-vies<sup>10</sup>. Les infections principales touchent la peau et les tissus mous tandis que les interventions à plus grand risque sont celles de l'abdomen et de nature orthopédique<sup>10</sup>.

Les recommandations actuelles sont toutefois d'arrêter les agents biologiques pendant de deux à cinq demi-vies en période préopératoire pour les interventions non urgentes<sup>10</sup> (tableau III)<sup>11</sup>.

## 8 Il faut éviter les vaccins vivants chez les patients en biothérapie. **VRAI.**

Étant donné l'incidence accrue d'infections chez les patients atteints de maladies auto-immunes rhumatismales et l'augmentation supplémentaire de ce risque as-

**Tableau III****Agents biologiques en période périopératoire<sup>11</sup>**

Agent	Période pendant laquelle le traitement médicamenteux devrait être cessé avant l'opération	Demi-vie
Étanercept	2 semaines	4 jours
Infliximab	De 6 à 8 semaines	21 jours
Adalimumab	De 2 à 4 semaines	De 10 à 20 jours
Abatacept	28 jours	15 jours
Anakinra	1 semaine	De 4 à 6 heures
Rituximab	Idéalement, attendre la normalisation du taux de CD19 (> 6 mois en cas d'intervention non urgente)	21 jours
Tocilizumab	28 jours	11 jours (8-14)
Golimumab	28 jours	10-12 jours
Certolizumab pegol	28 jours	14 jours

sociée à la biothérapie, la vaccination devient le meilleur moyen de prévention de certains types d'infections. L'efficacité des vaccins chez les patients immunodéprimés peut être variable selon les agents utilisés. Une mise à jour du carnet de vaccination est recommandée lors de l'évaluation initiale<sup>12</sup>.

Les études ont révélé une efficacité similaire des vaccins non vivants chez les patients atteints d'une maladie auto-immune inflammatoire traitée par des immunomodulateurs classiques ou par les agents biologiques en comparaison avec la population générale, sauf pour le rituximab. La vaccination chez ce type de patients devrait donc avoir lieu au moins un mois avant ou six mois après la prise de rituximab pour favoriser la production d'un taux d'anticorps protecteur. Le profil d'effets indésirables des vaccins non vivants semble aussi semblable à celui qui prévaut dans la population générale. L'utilisation de vaccins vivants atténués est plus problématique puisqu'elle peut entraîner des infections graves chez les patients immunodéprimés. On recommande donc d'éviter le vaccin du BCG, de la rougeole, de la

rubéole, des oreillons, de la poliomyélite et de la fièvre typhoïde par voie orale, de la fièvre jaune ainsi que le vaccin contre le virus varicelle-zona chez les patients en biothérapie ou très immunodéprimés (en raison de la prise de cyclophosphamide ou de corticostéroïdes à fortes doses).

Ces vaccins peuvent, par contre, être administrés aux patients sous antimétaboliques, méthotrexate ou sulfasalazine avec précaution, car le risque d'une infection sévère est inconnu. Étant donné l'incidence très élevée d'infections à virus varicelle-zona dans la population souffrant de rhumatisme inflammatoire, le vaccin contre la varicelle et le zona devrait être considéré d'emblée chez les patients de 60 ans ou plus qui reçoivent uniquement des immunomodulateurs classiques. L'omnipraticien joue un rôle plus qu'important dans la prévention des infections puisqu'il s'assure que l'état vaccinal du patient est adéquat. Le *tableau IV* regroupe une mise à jour de l'état vaccinal et des vaccins vivants à éviter chez le patient suivant une biothérapie. Le vaccin contre *Streptococcus pneumoniae* devrait être répété cinq ans après la première dose<sup>13</sup>.

## 9 Les patients en biothérapie ne peuvent prendre l'avion avec leur médicament. FAUX

En général, les produits biologiques doivent être conservés à une température de 4 °C. L'étanercept peut toutefois rester à température ambiante jusqu'à 60 jours et l'adalimumab, jusqu'à quatorze jours. L'administration régulière du produit est préférable, surtout lorsque la maîtrise de la maladie n'est pas optimale. Si un patient doit quitter pour l'étranger pour une courte période et est en rémission clinique, l'omission d'une ou de deux doses peut parfois n'avoir aucune répercussion sur l'efficacité globale du produit. Par contre, lorsque la maîtrise de la maladie est sous-optimale, l'administration régulière du produit est préférable. La plupart des fabricants fournissent au patient, dans le cadre de leur programme de soutien, un sac avec paquets réfrigérants ainsi qu'une lettre pour justifier le transport de leur médicament dans la cabine d'avion.

**Tableau IV**

### Vaccination du patient en biothérapie

Mise à jour de l'état vaccinal (si possible avant le début de tout traitement)	Vaccins vivants à éviter chez le patient en biothérapie
<i>Hæmophilus influenza</i> de type B	RRO (rougeole, rubéole, oreillons)
Hépatites A et B	BCG (bacille de Calmette-Guérin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Typhoïde par voie orale
Rubéole	Fièvre jaune
Tétanos	Poliomyélite par voie orale
Varicelle et zona	Varicelle et zona

## 10 En cas de survenue d'une maladie démyélinisante en cours de traitement par un antiTNF, il faut cesser définitivement l'agent en question. VRAI

Le recours aux antiTNF dans le traitement des maladies démyélinisantes (sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré) est contre-indiqué, car ces agents ont été associés à de rares cas d'exacerbation. Il est aussi préférable de les éviter en cas d'antécédents familiaux ou personnels de maladie démyélinisante. En outre, en cas d'apparition d'une maladie démyélinisante pendant une biothérapie, il est recommandé de cesser l'agent<sup>14</sup>.

Les antiTNF sont aussi contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle 3/4 et 4/4. Des études ont montré une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une augmentation de la mortalité chez les patients utilisant les antiTNF<sup>14</sup>.

Le recours aux biothérapies dans les hépatites virales n'est pas totalement proscrit. Ces biothérapies peuvent être utilisées de façon prudente chez les porteurs du virus de l'hépatite B actif ou inactif en association avec les antiviraux. Une surveillance serrée de la fonction hépatique et de la charge virale est nécessaire étant donné les risques de réactivation virale. Les patients porteurs du virus de l'hépatite C sans hépatite active peuvent prendre des antiTNF et du rituximab de façon sûre. En cas d'hépatite C active, l'association d'agents biologiques et

**L'omnipraticien joue un rôle plus qu'important dans la prévention des infections puisqu'il s'assure que l'état vaccinal du patient est adéquat.**

### Repère

d'antiviraux semble sûre et bien tolérée. Idéalement, un suivi conjoint en gastro-entérologie est préférable pour ces cas exceptionnels<sup>15</sup>.

**L**ES AGENTS BIOLOGIQUES sont donc des traitements sûrs de plus en plus employés dans la population rhumatologique en raison de leur efficacité remarquable. Le rôle de l'omnipraticien prend toute son importance dans la prévention des infections par la vaccination et dans le traitement précoce des infections chez les patients en biothérapie, le cas échéant. Ces dix concepts-clés vous permettront dorénavant d'être plus à l'aise avec ces médicaments et d'assurer une meilleure prise en charge des patients qui les utilisent. 📖

**Date de réception :** le 2 mai 2012

**Date d'acceptation :** le 8 juin 2012

La D<sup>re</sup> Clode Lessard a été consultante pour Abbott, Janssen, Roche, Bristol-Myers Squibb et conférencière pour Amgen, AstraZeneca et Pfizer.

## Bibliographie

1. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Engl J Med* 2011 ; 365 (23) : 2205-19.
2. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF et coll. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (6) : 976-86. Erratum publié dans : *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 (8) : 15.
3. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B et coll. Cancer risk tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 ; 20 (2) : 119-30.
4. Cugno M, Ingegnoli F, Gualtierotti R et coll. Potential effect of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010 ; 8 (2) : 285-92.
5. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 39 (5) : 327-46.
6. Singh JA, Wells VA, Christensen R. Network meta-analysis of randomized clinical trials of biologics for all conditions: A 2011 Cochrane overview: SAEs & SIs. *Cochrane Libr* 2011, Issue 2.
7. Comité québécois sur la tuberculose. *Guide d'intervention pour la tuberculose*. Québec : 2012. Site Internet : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2012/12-271-01W.pdf> (Date de consultation : septembre 2012).
8. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011 ; 71 (15) : 1973-87.

## Summary

**Top 10 things to know about biotherapies.** This article will help the family physician to familiarize himself with biological agents, an increasingly widespread new class of medications used to treat inflammatory rheumatologic pathologies. The remarkable efficacy of these agents has dramatically improved quality of life of patients and changed the evolution of rheumatologic pathologies. Even though biological agents cause few side effects, they still present some risks. Because biotherapies increase infectious risks, it is important that the physician check if patient immunisation is up-to-date while making sure he recognizes, diagnoses and treats early if an infection appears. Perioperative use of biological agents must be restricted depending on the type of surgery and half-life of product. It is essential for the physician to always take into account the higher risk of infectious complications in some patients.

9. Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 (11) : 1485-9.
10. Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases-what to do? *Rheumatol Int* 2010 ; 30 (8) : 999-1004.
11. Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Ther* 2011 ; 18 (5) : 426-34.
12. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et coll. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 (3) : 414-22.
13. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque (chapitre 10.3.4) Dans : *Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)*. 5<sup>e</sup> éd. Le Ministère : Québec ; février 2012. Site Internet : [http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap10-3\\_pneumocoque-polysaccharidique.pdf](http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap10-3_pneumocoque-polysaccharidique.pdf) (Date de consultation : septembre 2012).
14. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et coll. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 (6) : 762-84.
15. Ferri C, Govoni M, Calabrese L. The A,B,Cs of viral hepatitis in the biologic era. *Curr Opin Rheum* 2010 ; 22 (4) : 443-50.

## Pour en savoir plus

1. Hazeltine M, Tremblay JL. Les agents de rémission de l'arthrite et les biologiques : ce que tout médecin doit savoir. *Le rhumatologue*, mars 2012. Site Internet : [http://rhumatologie.org/files/publications/10\\_agents2012.pdf](http://rhumatologie.org/files/publications/10_agents2012.pdf) (Date de consultation : septembre 2012).