

# Les Biothérapies, qu'est ce que c'est ?

Les biothérapies sont les nouveaux traitements de la polyarthrite rhumatoïde mais aussi d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques.

Avant tout, voici un bref rappel des mécanismes inflammatoires et immunitaires en jeu dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

## **Lorsque la polyarthrite rhumatoïde se développe ...**

La réaction inflammatoire débute par la dilatation de petits vaisseaux sanguins au niveau de la membrane **synoviale** ; l'afflux sanguin augmente, (c'est ce qui provoque la chaleur, la rougeur et le gonflement de l'articulation) et la membrane synoviale subit des agressions de deux types : immunitaire et inflammatoire.

La réaction immunitaire se traduit par la migration de plusieurs types de cellules immunitaires vers la membrane synoviale, notamment les lymphocytes B, les macrophages et les lymphocytes T qui sécrètent de nombreuses cytokines ; parmi celles-ci, le TNF-alpha, l'Interleukine 1 et l'Interleukine 6 qui sont des cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle majeur.

S'installe un déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires, sécrétées en excès et cytokines anti-inflammatoires (Interleukines 4, 10 et 13) qui ont le rôle inverse.

La réaction inflammatoire se traduit par l'arrivée d'autres cellules (mastocytes, macrophages, synoviocytes...) qui se transforment et libèrent des médiateurs de l'inflammation, dont les prostaglandines et les métalloprotéases.

La membrane synoviale, initialement formée d'une seule couche de cellules, prolifère jusqu'à six ou dix couches et s'étend, détruisant au cours de son expansion la capsule articulaire, les os et le cartilage.

## ***Pourquoi les appelle t-on biothérapies ?***

Les biothérapies ou bio médicaments sont le produit d'une méthode thérapeutique fondée sur l'emploi d'organismes vivants ou bien de substances prélevées sur des organismes vivants.

On utilise des protéines naturellement fabriquées par l'organisme, mais elles sont renforcées, modifiées ou bien détournées de leur rôle habituel.

## ***Comment les fabrique t-on ?***

Ces médicaments sont issus d'organismes vivants qui peuvent être des bactéries, des levures, ou des cellules d'origine animale.

On modifie l'ADN de ces organismes pour les obliger à fabriquer le produit que l'on souhaite obtenir et qu'ils ne fabriquent pas en temps normal. On peut par exemple utiliser des cellules de mammifères (des cellules ovariennes d'hamster chinois, pour l'anecdote, ou bien des cellules immunitaires de souris) et on y introduit le gène qui code pour la protéine que l'on souhaite recueillir. Les gènes introduits peuvent être modifiés pour obtenir une protéine/médicament plus efficace ; par exemple, on peut ainsi créer des insulines de durées d'actions variables ou bien des anticorps ayant une très forte affinité pour leur cible. Toutes ces protéines (dites recombinantes car elles résultent de gènes modifiés) n'existent pas à l'état

naturel mais sont des médicaments très efficaces pour traiter des maladies comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le cancer ...

### ***Comment fonctionnent les biothérapies ?***

Cela dépend de la fonction biologique de la protéine qui a été fabriquée. S'il s'agit d'hormones (insuline, hormone de croissance,...) leur action va être identique à l'hormone naturelle qui est absente ou déficiente chez le patient.

Il peut s'agir de cytokines ayant des propriétés anticancéreuses (interféron alpha, certaines interleukines) ; ces protéines ne sont pas forcément absentes chez le patient mais leur action renforcée permet d'aider à lutter contre certaines tumeurs.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, ces biothérapies ont pour fonction de bloquer l'activité de certaines cellules ou substances impliquées dans les réactions inflammatoires.

Les cytokines ciblées sont soit le TNF alpha (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) ou bien l'Interleukine 1 (Anakinra) : les traitements visent donc à moduler l'action de ces cytokines en se fixant directement dessus ou bien à leur place sur un récepteur.

La cible du traitement peut également être une cellule, soit le lymphocyte B (Rituximab) ou bien la cellule qui présente l'antigène au lymphocyte T pour l'activer (Abatacept).

### ***Faut-il avoir peur des biothérapies ?***

Les biothérapies, comme les autres traitements de fond, ne guérissent pas la polyarthrite rhumatoïde mais la mettent souvent en rémission. Si on arrête le traitement, la maladie réapparaît ; on dit que les effets du traitement sont suspensifs.

Comme beaucoup de médicaments, les biothérapies ont des effets indésirables. Ces médicaments ont une action très ciblée sur des éléments actifs du système immunitaire ; ce dernier peut donc être moins performant dans certaines situations. On sait que l'utilisation des anti-TNF alpha augmente le risque d'infections et particulièrement celui d'une tuberculose ancienne qui n'aurait pas été suffisamment traitée.

C'est pour cette raison que toute prescription d'anti-TNF alpha est précédée d'examens très complets visant à écarter tout risque d'infection aiguë ou chronique.

Des incertitudes existent sur le long terme quant aux effets secondaires de tous ces médicaments, que ce soient les anti-TNF alpha, l'anti-Interleukine 1 ou bien le plus récent, l'anti lymphocyte B. En effet, nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour connaître tous les effets secondaires potentiels de ces traitements ; c'est pour cette raison qu'ils ne sont pas prescrits à tous les polyarthritiques, que la décision de prescrire un traitement par biothérapie résulte toujours d'une évaluation du rapport bénéfice-risque et que chaque patient soumis à ce type de traitement est l'objet d'un suivi très attentif.

Une mauvaise information ou une information incomplète peut angoisser les patients à qui on propose un traitement par biothérapie ; les effets secondaires potentiels doivent être clairement expliqués au patient et le rapport bénéfice / risque estimé de façon précise.

Toutes ces précautions sont importantes, mais il est inutile de dramatiser ; les données actuelles sur ces traitements sont plutôt rassurantes.

Les biothérapies ont révolutionné la rhumatologie ces dernières années et elles ont amélioré la qualité de vie de milliers de patients.