

COMMUNICATION

L'apport et les indications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires

MOTS-CLÉS : BIOTÉHRAPIE. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. SPONDYLARTHRITE. RHUMATISME.

Indications and efficacy of biologics in inflammatory arthritis

KEY-WORDS (Index medicus) : BIOLOGICAL THERAPY. ARTHRITIS RHEUMATOID. SPONDYLARTHRTIS. RHEUMATIC DISEASES.

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires : Merck, Pfizer, Roche Chugai et UCB.

Bernard COMBE *

RÉSUMÉ

L'amélioration très importante des connaissances sur la pathogénie des rhumatismes inflammatoires au cours des vingt dernières années et l'identification de cibles précises impliquées dans l'inflammation articulaire, a permis de développer des thérapeutiques ciblées pour le moment essentiellement d'origine biologique. Les anti-TNF ont été les premières biothérapies disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde puis dans la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique. Secondairement, un anticorps anti-CD20 du lymphocyte B, (rituximab), l'abatacept, inhibiteur des voies de co-stimulation CD28-CD80/86 du lymphocyte T, et le tocilizumab, inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6 ont été également autorisés dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces biothérapies ont transformé la prise en charge et l'évolution à moyen et long terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite. Les stratégies thérapeutiques des patients sont actuellement bien définies en fonction des critères d'activité et de sévérité de la maladie. Les sociétés internationales comme l'EULAR et l'ASAS ont émis des recommandations de stratégies précises et utiles pour la pratique courante.

* Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier — Université Montpellier I, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud — 34295 Montpellier cedex 5 ; e-mail : b-combe@chu-montpellier.fr

Tirés à part : Bernard COMBE, même adresse

Article reçu le 13 août 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Major advances in our knowledge of the pathogenesis of inflammatory arthritis during the last 20 years, including the identification of precise targets of joint inflammation, led to the development of biologic targeted therapies. TNF inhibitors were the first such agents to be approved in rheumatoid arthritis, followed by ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Later, rituximab, an anti-CD20 B lymphocyte antibody ; abatacept, which inhibits the T cell co-stimulatory CD28-CD80 pathway ; and tocilizumab, an interleukin-6 receptor inhibitor, were launched in rheumatoid arthritis. These biologics have dramatically changed the management and mid- to long-term outcomes of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Current therapeutic strategies are based on disease activity and severity. International societies such as EULAR and ASAS have published precise recommendations for routine management of these patients.

INTRODUCTION

Au cours des vingt-cinq dernières années, les connaissances immuno-pathologiques ont fait des progrès considérables dans le domaine des rhumatismes inflammatoires ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées) [1-4]. À partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments biologiques développés initialement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cinq anti-TNF α sont actuellement commercialisés (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab). En dehors de la PR active, ils sont également indiqués dans les formes actives de la spondylarthrite ankylosante (SA), du rhumatisme psoriasique (RPso), des arthrites juvéniles idiopathiques, et dans certaines formes de maladie de Crohn ou de psoriasis cutané. Leur efficacité a également été suggérée dans d'autres maladies systémiques mais reste partielle et controversée. Dans la PR des traitements biologiques avec d'autres modes d'action que les anti-TNF ont secondairement été développés et commercialisés. Il en est ainsi des anticorps anti-CD20 du lymphocyte B, tel que le rituximab, de l'abatacept, inhibiteur des voies de co-stimulation CD28-CD80/86, et du tocilizumab, inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6. Les biothérapies représentent dans ces rhumatismes inflammatoires, une avancée thérapeutique majeure qui a permis de revoir complètement la stratégie thérapeutique. En raison de certains doutes sur leur tolérance à moyen et long terme et de leur coût très élevé, les biothérapies ne doivent être proposés que chez les patients sélectionnés en particulier sur des critères d'activité et de sévérité de la maladie et d'échec d'autres traitements plus classiques. Nous n'envisagerons ici que les biothérapies dans la PR et les spondylarthrites.

LES BIOTHÉRAPIES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Un nombre important de cellules et de médiateurs solubles jouent un rôle clé dans la pathogénie de la PR mais aussi de la SA et du RPso [2, 5]. L'identification de ces

acteurs a permis avec succès le développement de thérapeutiques ciblées qui par leur effet sur l'inflammation articulaire et les mécanismes de destruction articulaire, ont transformé la prise en charge et l'évolution de ces maladies.

La modulation des cytokines pro-inflammatoires

Les anti-TNF α

La modulation du TNF α par des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) ou par un récepteur soluble (etanercept) a été le progrès majeur dans le traitement de la PR au cours des quinze dernières années. Le traitement par anti-TNF α a permis d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation traduit par une amélioration clinique, parfois spectaculaire et par une diminution également rapide dès la deuxième semaine des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP) [6-8]. Cette amélioration clinique a été renforcée par l'utilisation concomitante du methotrexate dont l'association aux anti-TNF est actuellement la stratégie thérapeutique la plus efficace dans la PR. Outre l'amélioration des patients, elle a permis d'obtenir un pourcentage élevé de rémission (DAS28) pouvant atteindre 50 % dans les PR récentes. Parallèlement à cette amélioration clinique, l'efficacité des anti-TNF permet une amélioration des paramètres de qualité de vie, une amélioration du handicap et des capacités de travail, une réduction fréquente voire un arrêt de la corticothérapie et probablement une diminution du risque cardiovasculaire de la PR. Surtout, l'utilisation des anti-TNF α a permis pour la première fois, de prévenir la destruction articulaire engendrée par le processus pathogénique de la PR [3, 7]. L'effet préventif de la destruction articulaire porte à la fois sur la prévention des érosions osseuses et sur la prévention de la chondrolyse. Des phénomènes de réparation articulaire ont même été notés dans les meilleurs cas.

Le rationnel d'inhibition du TNF α dans les SA semble a priori moins clair que dans la PR. Cette cytokine joue un rôle central dans le processus inflammatoire en régulant d'autres cytokines pro-inflammatoires et de nombreux mécanismes et médiateurs de l'inflammation et de l'angiogénèse, impliqués dans les anomalies physiopathologiques des SpA. Des arguments plus directs suggèrent l'importance du TNF dans les lésions des SpA [5, 9]. Des taux élevés de TNF ont été détectés dans le sérum des patients atteints de spondylarthrites ankylosantes (SA) ou dans le liquide synovial de patients atteints de rhumatismes psoriasique (RPs). Certains modèles murins transgéniques pour le TNF α développent non seulement des lésions articulaires destructrices mais aussi ankylosantes [9]. Chez les patients atteints de SA, les infiltrats inflammatoires des sacro-iliaques contiennent en quantité abondante des lymphocytes, des macrophages et des ARN messagers du TNF et de sa protéine [5]. À côté de ces arguments physiopathologiques, l'efficacité spectaculaire du TNF α , dans les formes actives et sévères de PR et surtout de maladies de Crohn ont été des arguments forts pour envisager l'inhibition du TNF dans le traitement des spondyloarthrites.

L'utilisation maintenant à long terme de ces traitements biologiques a permis de rassurer sur la tolérance [10]. Globalement, celle-ci est bonne mais il convient d'être vigilant quant au risque de développement d'infections bactériennes sévères (Risque Relatif proche de 2) ou d'infections opportunistes comme la tuberculose (essentiellement avec les anticorps monoclonaux) [11]. Le risque néoplasique (et de lymphome) qui avait été craint au début de l'utilisation des anti-TNF et des biothérapies en général paraît actuellement pouvoir être écarté, compte-tenu des données disponibles dans les registres internationaux. La seule exception concerne les tumeurs cutanées dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous anti-TNF.

L'inhibition de l'IL1

L'anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL1 a également montré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiographique chez les patients atteints de PR. Cependant, cette efficacité est moins spectaculaire que celle obtenue avec les anti-TNF. D'autres mécanismes d'inhibition de l'IL1 ont été évalués ou sont actuellement en cours de développement, mais aucun n'a trouvé à ce jour, une réelle place dans la stratégie thérapeutique de la maladie, faisant s'interroger parallèlement sur le réel rôle de cette cytokine dans la pathogénie de la PR.

L'inhibition de l'IL6

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé, inhibant le récepteur de l'interleukine 6 [12]. Cette nouvelle biothérapie a montré des effets cliniques très intéressants chez les patients atteints de PR, et une normalisation très rapide dans les premières semaines des paramètres biologiques tels que la CRP. Plusieurs études concordantes confirment la très bonne efficacité clinique du tocilizumab en monothérapie ou en combinaison au méthotrèxate et son efficacité radiographique pour ralentir la destruction articulaire [12-14]. Il est nécessaire par ailleurs de documenter et rassurer sur sa tolérance (infections, hyperlipémie, élévation des transaminases, neutropénies, ...) et de disposer d'une administration sous-cutanée avant de mieux situer cette molécule dans la stratégie thérapeutique de la PR. Des anticorps monoclonaux dirigés directement contre la cytokine IL 6 elle-même sont en développement avec des résultats préliminaires très encourageants. L'inhibition de l'IL6 est par contre décevante dans la SA.

L'inhibition d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL15, IL17, IL18, ...)

Des inhibiteurs d'autres cytokines pro-inflammatoires ont été développés et particulièrement deux anticorps monoclonaux anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) et un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL17. Des résultats initiaux de phase 2 sont positifs dans la PR et dans la SA [15].

La modulation des cytokines B

Le rôle majeur des lymphocytes B dans la pathogénie de la PR a été montré et soutenu par l'efficacité du rituximab. La modulation des cytokines favorisant la

survie des lymphocytes B (BAFFou BlyS) où la prolifération des lymphocytes B (APRIL) ou de leurs récepteurs spécifiques est donc une voie d'immunothérapie ciblée potentiellement intéressante actuellement en évaluation.

Modulation de l'immunité acquise

Les interventions thérapeutiques portent surtout sur les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déjà utilisé dans le traitement des lymphomes B et qui a démontré son efficacité dans plusieurs maladies auto-immunes et surtout dans la PR. L'efficacité clinique dans la PR a été bien démontrée dans plusieurs études [16-17]. Elle est relativement retardée de quelques semaines à quelques mois. Deux études ont également démontré la capacité du rituximab à diminuer la progression radiographique de la PR sans cependant semble-t-il d'inhibition complète. Le traitement par rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B sérique pratiquement complète et qui est prolongée au minimum six mois. Les retraitements par rituximab (tous les six à douze mois) sont actuellement proposés et semblent tout-à-fait efficaces. L'efficacité du rituximab paraît meilleure lorsqu'il est associé au methotrexate qu'en monothérapie et meilleurs pour les patients seropositifs pour le facteur rhumatoïde et/ou les anticorps anti peptides citrullinés. Comme les anti-TNF, il expose aux risques infectieux bactériens et probablement viraux mais semble t'il pas aux infections opportunistes. Les retraitements s'accompagnent d'une baisse des taux d'IgG et IgM qui paraît corrélée au risque infectieux.

D'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 et d'autres voies de modulation des lymphocytes B tels que la modulation des cytokines B ou de leurs récepteurs (BAFF-R, TACI, BCMA) sont actuellement en développement.

L'inhibition des lymphocytes T

De nombreuses études d'inhibition des lymphocytes T ont été testées dans la PR sans beaucoup d'efficacité jusqu'à l'introduction de l'abatacept qui est un inhibiteur d'une voie de co-stimulation entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T [18]. L'abatacept est une molécule de fusion entre le CTLA4 et un fragment FC d'une immunoglobuline. Il inhibe par compétition la liaison entre CD80/CD86 et CD28, entraînant une inhibition de l'activation lymphocytaire T. L'abatacept a montré une efficacité clinique significative dans la PR [18-20]. Cette efficacité porte sur différents paramètres d'activité clinique et biologique et est également renforcée en cas de co-administration avec le methotrexate. L'abatacept a également démontré une capacité à diminuer la progression radiographique dans la PR, sans semble-t-il pas non plus d'inhibition complète. La tolérance de l'abatacept est satisfaisante mais expose aussi aux risques infectieux.

La modulation des voies de signalisation

L'inhibition des voies de signalisation conduisant en particulier à l'inflammation est un objectif thérapeutique déjà depuis plusieurs années. Cette inhibition peut se faire par l'utilisation de petites molécules synthétiques (et non biologiques), administrables par voie orale. Des inhibiteurs de la voie des MAP-kinases et de NF κ B ont déjà été testés en clinique, mais sans beaucoup de succès à ce jour. L'utilisation de cette immunomodulation est probablement compliquée par le fait qu'elle n'est pas très spécifique et expose en particulier à des effets collatéraux inducteurs d'effets indésirables cliniques.

Récemment certaines molécules en phase 3 de développement ont montré une efficacité certaine dans le traitement de la PR avec un assez bon profil de tolérance. C'est le cas notamment du fostamatinib (inhibiteur de Syk kinase) [21], baricitinib (inhibiteur des voies JAK1 et JAK2) et surtout du tofacitinib (inhibiteur des voies Jak3 et Jak1). Le tofacitinib qui est actuellement en cours d'enregistrement en Europe et aux États-Unis, a montré une efficacité importante, clinique et radiographique dans les populations de patients atteints de PR en insuffisance de réponse au méthotrexate et/ou à un anti-TNF [22, 23]. Le profil de tolérance de ces molécules reste encore à préciser avec de façon claire, une augmentation du risque infectieux qui paraît globalement du même ordre que celui des traitements biologiques, un risque oncogène à moyen terme qui reste à éliminer et quelques soucis généraux de tolérance à préciser (hyperlipémie, élévation des transaminases, lymphopénie, neutropénie, effets cardiovasculaires, ...). Le développement de ces molécules dans la SA et le RPso est en cours.

En conclusion, les rhumatismes inflammatoires et surtout la PR sont un exemple type où les progrès dans la connaissance de l'immuno-pathologie de la maladie a conduit au développement de thérapeutiques immuno-modulantes ciblées conduisant à des progrès majeurs pour la prise en charge des patients.

PLACE DES BIOTHÉRAPIES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Objectifs thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires notamment dans la PR, ont profondément changé au cours des dernières années [3, 24]. Ceci est dû à la mise à disposition des nouveaux outils thérapeutiques que nous avons vus et dans la PR à la démonstration scientifique de nouveaux concepts tels que la nécessité d'une identification précoce d'une PR débutante, la nécessité d'un traitement efficace très dès les premières semaines de la maladie, la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité clinique fondé sur des indices objectifs afin d'adapter au plus vite la stratégie, un contrôle régulier de la progression radiographique, la supériorité

d'un traitement intensif. Ces nouveaux outils thérapeutiques et ces nouveaux concepts ont permis d'être plus ambitieux sur les objectifs thérapeutiques.

Dans la PR, l'objectif recommandé actuellement est d'essayer d'atteindre la rémission clinique, notamment dans la PR débutante, ou au moins la faible activité (LDA) (concept Treat To Target) dans le but de prévenir les complications à moyen et long terme de la maladie que sont la destruction articulaire authentifiée par des radiographies, le handicap fonctionnel, l'altération de la qualité de vie et les complications générales notamment cardiovasculaires et osseuses [25, 26]. La stratégie thérapeutique quel que soit le stade de la PR va se fonder sur l'activité de la maladie à un moment donné, la sévérité actuelle ou potentielle de la PR ainsi que le patient, ses souhaits et ses co-morbidités. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a développé en 2007 des recommandations de prise charge de la PR débutante et à la phase d'état (HAS-sante.fr), qui sont proches des recommandations européennes de l'EULAR.

Les recommandations dans la SA et le RPso sont moins formelles mais tendent à suivre celles de la PR.

Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante

La stratégie de prise en charge des polyarthrites débutantes a fait l'objet de premières recommandations de l'EULAR en 2007, puis en France du 1^{er} volet des recommandations professionnelles de la HAS [25]. Très récemment, diverses recommandations ont été rédigées notamment celles de l'initiative « Treat to Target » [26] et surtout les recommandations 2010 de prise en charge thérapeutique de la PR par l'EULAR [27, 28]. Dans cette population extrêmement importante puisque la qualité de la prise en charge détermine souvent l'évolution ultérieure, nous avons vu qu'il était fondamental de proposer un traitement efficace le plus tôt possible et d'effectuer un contrôle étroit de l'activité et de l'évolution de la maladie et d'adapter au plus tôt la stratégie thérapeutique si la réponse n'était pas optimale. Quand on parle de réponse thérapeutique optimale dans la PR débutante, on envisage la rémission qui peut être obtenue maintenant chez un nombre important de patients.

Les stratégies de traitements « intensifs » d'emblée ont fourni des résultats globalement meilleurs que les traitements standards (traitement de fond en monothérapie), que ce soient des associations de traitements de fond synthétiques associés à des corticoïdes, ou le plus souvent, d'un traitement biologique associé au méthotrexate. Les traitements intensifs, notamment l'association biothérapie plus méthotrexate ont montré une supériorité par rapport au traitement classique par méthotrexate pour l'obtention de la rémission clinique et pour prévenir la progression radiographique mais également pour prévenir le handicap, améliorer la qualité de vie et la productivité au travail. Ces résultats avec les traitements intensifs ont été retrouvés à l'échelon de groupe dans des essais thérapeutiques mais quand on regarde à l'échelon individuel on s'aperçoit qu'un petit nombre de patients seulement bénéficie du traitement intensif par rapport au traitement classique. Le problème est donc

d'identifier les patients les plus à risques qui sont les seuls à réellement bénéficier d'emblée d'un traitement intensif. C'est la raison pour laquelle toutes les recommandations nationales et internationales proposent de traiter les patients atteints de PR débutante par du méthotrexate à doses optimales (jusqu'à 25 mg/sem.) combiné éventuellement à une faible dose de corticoïdes qui devra ensuite être arrêtée le plus tôt possible. L'EULAR, le Collège Américain de rhumatologie (ACR) comme la Société Française de Rhumatologie ne recommandent que chez les patients ayant des marqueurs pronostics de sévérité, de considérer l'introduction d'emblée d'un traitement intensif tel qu'une biothérapie ciblée, associée à du méthotrexate [28, 29]. Cette population de patients à haut risque peut être identifiée par des marqueurs pronostics que sont principalement l'érosion précoce et la forte activité de la maladie, surtout si ceci se combine avec des autoanticorps. Dans ce cas, le choix de la biothérapie sera un anti-TNF qui est le seul traitement biologique indiqué chez les patients atteints de PR naïve n'ayant jamais reçu de méthotrexate. Surtout, les recommandations préconisent de suivre les patients au début de leur maladie de façon régulière, tous les un à trois mois afin d'adapter la stratégie thérapeutique si la réponse n'est pas optimale. À noter que ces recommandations proposent en alternative au méthotrexate d'autres traitements de fond de synthèse, tels que le léflunomide ou la sulfasalazine (Figure 1).

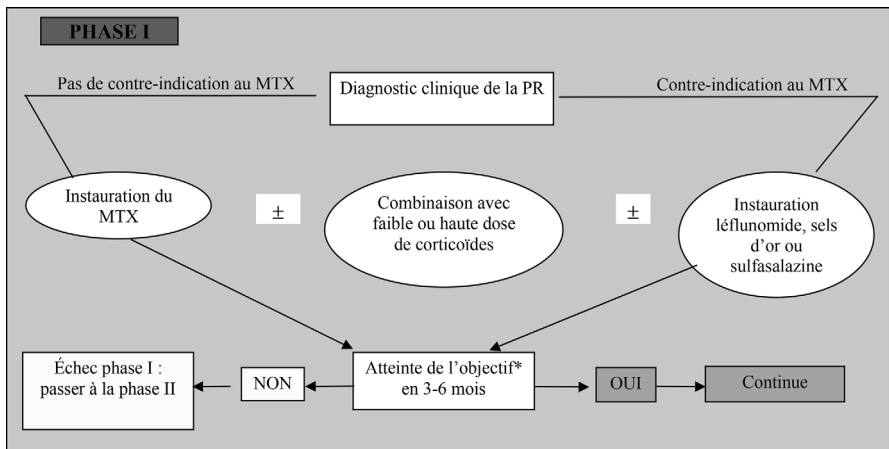


FIG. 1. — Stratégies thérapeutique dans la PR débutante — EULAR 2010 [28]

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de PR en insuffisance de réponse au méthotrexate

Les recommandations internationales proposent de réviser la stratégie thérapeutique entre trois et six mois après l'introduction du traitement initial, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint (rémission clinique ou au moins faible niveau

d'activité). Dans cette population, plusieurs études montrent que le remplacement d'un premier traitement de fond synthétique par d'autres traitements de fond de synthèse ou leur addition peut être envisagée chez des patients à faible risque de progression, c'est-à-dire chez les patients ayant peu de marqueurs de mauvais pronostic. Par contre, chez les patients ayant des mauvais marqueurs de pronostic, en particulier ceux ayant des érosions précoces ou dont les érosions ont progressé malgré le traitement et ceux restant en activité modérée ou sévère, l'EULAR propose de prescrire une thérapie ciblée tout en maintenant le méthotrexate surtout s'il est bien toléré [28]. Actuellement, trois types de traitements biologiques ont l'indication en Europe après insuffisance de réponse au méthotrexate ; il s'agit des anti-TNF, de l'abatacept et du tocilizumab. Aucune étude ne suggère la supériorité d'un traitement biologique par rapport à un autre dans cette indication [27]. Néanmoins, compte-tenu de l'ancienneté de leur utilisation, et donc de la très bonne connaissance de leur tolérance, du nombre de patients traités dans le monde et de leur effet consistant d'une étude à une autre sur la progression radiographique, les anti-TNF qui sont devenus une référence dans le traitement de la PR sont recommandés en première ligne de biothérapie sauf contre-indication (Figure 2). Les anti-TNF actuellement disponibles sont : adalimumab (Humira®, forme SC, 40 mg/toutes les 2 sem.) ; etanercept (Enbrel®, forme SC, 50 mg/sem.) ; infliximab (Remicade®, perfusions IV, 3 à 7.5 mg/kg/perf. à S0, S2, S6 puis toutes les 8 sem. (peut être diminué parfois toutes les 6 sem.) ; certolizumab (Cimzia®, forme SC, 400 mg toutes les 2 semaines pendant 4 semaines puis 200 mg toutes les 2 sem.) ; golimumab (Simponi®, forme SC, 50 mg toutes les 4 sem.).

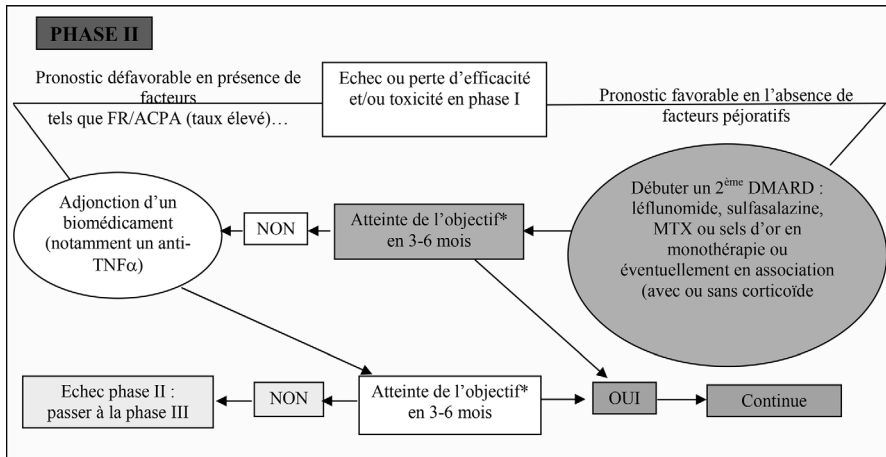


FIG. 2. — Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse au méthotrexate [28]

Parmi les anti-TNF, il n'y a pas de critères de choix particulier car nous ne disposons d'aucune étude comparative. Néanmoins, du fait d'un bon profil de tolérance et d'un taux de maintien thérapeutique favorable, l'etanercept est souvent le premier produit choisi.

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de PR en insuffisance de réponse aux anti-TNF

Dans cette population de patients, il y a une durée de la maladie souvent plus importante, une maladie plus sévère et plus réfractaire. Les différentes biothérapies, anti-TNF, abatacept (Orencia®, perf IV, 10mg/KG/perf, J0, J15, J30 puis tous les mois), rituximab (Mabthera®, perf IV 1g J0 et J15 ; à renouveler éventuellement après 6 mois), tocilizumab (RoActemra®, perf IV 8mg/kg/perf), ont montré à ce jour une efficacité clinique relativement similaire ne permettant pas de les différencier [13, 17, 19, 30]. Compte-tenu du mode d'administration sous-cutané et l'expérience de plus de 10 ans d'utilisation des anti-TNF, de nombreux rhumatologues prescrivent souvent en 2^e intention, un autre anti-TNF. Il semble néanmoins que cette stratégie soit moins efficace quand il s'agit d'une intolérance primaire (échec d'emblée), au premier anti-TNF que lorsqu'il s'agit d'un échappement à moyen terme ou d'un effet indésirable à ce premier anti-TNF. Les recommandations internationales ne tranchent pas et préconisent après insuffisance de réponse à un premier anti-TNF, l'utilisation d'une autre de ces biothérapies sans qu'il y ait d'indication sur un choix particulier qui va dépendre du profil (co-morbidités++) et des souhaits du patient et des caractéristiques de la maladie (Figure 3).

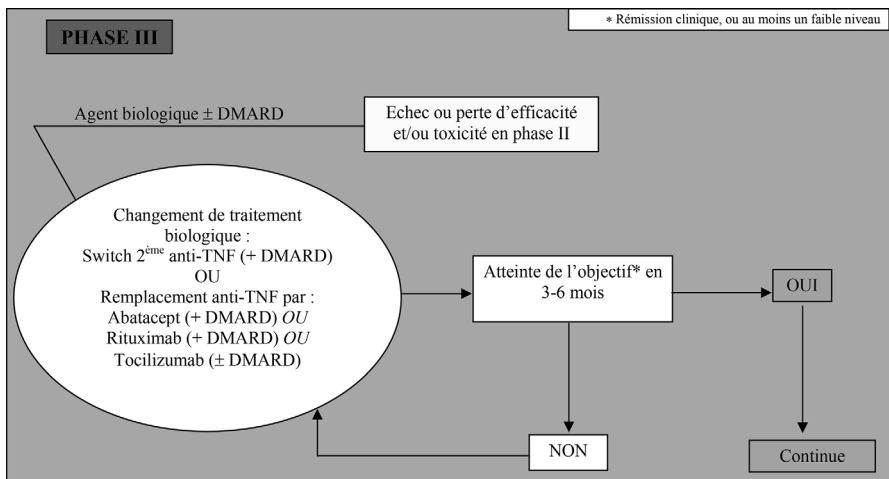


FIG. 3. — Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse à un anti-TNF-EULAR 2010 [28]

Stratégies thérapeutiques chez des patients atteints de SA et RPso

Seuls les anti-TNF ont démontré leur efficacité et sont commercialisés dans ces indications. L'efficacité est clairement démontrée sur les symptômes articulaires axiaux et périphériques mais également sur certains signes extra-articulaires tels que les uvéites, le psoriasis et les enthésiopathies et pour les anticorps monoclonaux sur les entérocolopathies inflammatoires [31-36].

Pour les mêmes raisons que dans la PR, il est devenu nécessaire d'uniformiser les pratiques d'utilisation de ces médicaments aussi bien pour leurs indications que pour leur suivi ou leur arrêt. Le groupe international ASAS et l'EULAR [37-39], ont proposé des recommandations dans la SA et le RPso. Trois points essentiels, en dehors du respect des contre-indications et précautions d'emploi, ont été proposés par l'ASAS [37] pour retenir l'indication d'un anti-TNF dans la SA :

- un diagnostic formel d'AS, en se fondant sur les critères de New-York modifiés ou sur les critères ASAS ;
- une SA réfractaire c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés sur une période d'au moins trois mois. En cas d'atteinte périphérique, l'échec de sulfasalazine à dose de 3g/jour sur une période d'au moins quatre mois et en cas d'oligoarthrite ou d'enthésiopathies symptomatique, une insuffisance de réponse à au moins deux injections locales de corticoïdes ont également été retenus ;
- une SA active pendant au moins les quatre semaines précédentes. L'activité de la SA a été définie par un index BASDAI supérieur à quatre associé à une opinion d'expert rhumatologue fondée sur des critères objectifs cliniques, biologique (CRP ou vitesse de sédimentation), des signes inflammatoires sur l'IRM des sacro-iliaques et/ou du rachis ou une progression radiologique sur les clichés standards. Le groupe ASAS a également émis des recommandations de suivi et d'arrêt des anti-TNF. Une bonne réponse doit comporter une amélioration du BASDAI de plus de 50 % (ou de 2 sur une échelle de 10 points) associée à une opinion d'expert sur des critères objectifs. En l'absence de réponse à douze semaines, le traitement anti-TNF doit être arrêté.

La SFR [38] a apporté quelques précisions et a surtout fourni des recommandations d'indication des anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique :

- pour le diagnostic, il a été retenu que le diagnostic de RPso devait se référer aux critères internationaux (CASPAR notamment) ;
- Le caractère de SA réfractaire a été défini par un échec à moins trois AINS prescrits à dose maximale recommandée ou tolérée, sauf contre-indication pendant une période totale de 3 mois et en cas d'atteinte périphérique, échec à un traitement de fond comprenant MTX, leflunomide ou sulfasalazine, prescrit à dose optimale pendant au moins quatre mois ;
- Les critères de jugement objectifs par l'expert d'une AS active comprennent : coxite active, synovite et/ou enthésite active, uvéite active ou récidivante, VS ou

CRP élevée, inflammation du rachis ou des sacro-iliaques en IRM, progression radiologique articulaire périphérique. En cas de RPs, l'activité est jugée à partir de trois articulations douloureuses et trois articulations gonflées associées à un jugement objectif de l'expert. Comme pour le groupe ASAS, des critères d'arrêt ont été proposés ; ils sont similaires pour l'atteinte axiale et en cas d'atteinte périphérique, il est nécessaire de constater une amélioration du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations gonflées d'au moins 30 %.

CONCLUSION

L'amélioration très importante des connaissances sur la pathogénie des rhumatismes inflammatoires au cours des vingt dernières années et l'identification de cibles précises impliquées dans l'inflammation articulaire, a permis de développer des thérapeutiques ciblées pour le moment essentiellement d'origine biologique, mais certains produits de synthèse sont très avancés dans leur développement (inhibiteur des voies de signalisation). Ces thérapeutiques ciblées ont transformé la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite et l'évolution de la maladie à moyen et long terme. Les stratégies de prise en charge des patients sont actuellement bien définies en fonction des critères d'activité et de sévérité de la maladie. Les sociétés internationales comme l'EULAR et l'ASAS ont émis des recommandations de stratégies extrêmement précises et utiles pour la pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] COMBE B. — Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur. 2006, 14-220-A-220.
- [2] McINNES I.B., SCHEFF G. — The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2011, 365, 2205-19.
- [3] SMOLEN J.S., ALETAHA D., KOELLER M. *et al.* — New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007, 370, 1861-74.
- [4] COMBE B., MOREL J. — Les anti-TNF dans les maladies systémiques. In : GUILLEVIN L., Meyer O., Sibilia J. — Maladies systémiques. 5^e éd. Paris : Flammarion, 2008, 1343-56.
- [5] BRAUN J., BOLLOU M., NEURE L. *et al.* — Use of immunohistologic and *in situ* hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 499-505.
- [6] ACKERMANN C., KAVANAUGH A. — Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert. Opin. Ther. Targets.*, 2007, 11, 1369-84.
- [7] KLARESKOG L., VAN DER HEIJDE D., DE JAGER J.P. *et al.* — Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 675-681.

- [8] BREEDVELD FC, WEISMAN MH, KAVANAUGH AF *et al.* — The Premier study : A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(1), 26-37.
- [9] CREW M.D., EFFROS R.B., WALFORD R.L. *et al.* — Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF α gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J. Interferon and Cytokine Res.*, 1998, 18(4), 219-25.
- [10] SPINGH JA, WELLS GA, CHRISTENSEN R *et al.* — Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011, CD008794.
- [11] FURST DE, KEYSTONE EC, BRAUN J. *et al.* — Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis.*, 2011 Mar, 70 Suppl 1 : i2-36
- [12] SMOLEN J. — Consensus Statement on blocking the effects of interleukin-6 in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid Arthritis and related diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 (*in press*).
- [13] EMERY P, KEYSTONE E, TONY HP *et al.* — IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(11), 1516-23. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(2), 296.
- [14] SMOLEN JS, BEAULIEU A, RUBBERT-ROTH A *et al.*, OPTION Investigators. — Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2008, 371(9617), 987-97.
- [15] GENOVESE MC, DUREZ P, RICHARDS HB *et al.* — Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis : a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Annals of the rheumatic diseases.* *Ann. Rheum. Dis.*, 2012 jun 23. [Epub ahead of print]
- [16] BUCH MH, SMOLEN JS, BETTERIDGE N *et al.* — Rituximab. Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 909-20.
- [17] COHEN SB, EMERY P, GREENWALD MW *et al.* — Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2793-806.
- [18] STRAND V. — Selective T-cell costimulation modulation: a new approach to treating rheumatoid arthritis. *Am. J. Orthop.*, 2007, 36(3 Suppl), 13-4.
- [19] GENOVESE MC, BECKER JC, SCHIFF M *et al.* — Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(11), 1114-23. Erratum in: *N Engl. J. Med.* 2005, 353(21), 2311.
- [20] KREMER JM, GENANT HK, MORELAND LW *et al.* — Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2006 Jun 20, 144(12), 865-76.
- [21] GENOVESE MC, KAVANAUGH A, WEINBLATT ME *et al.* — An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63, 337-45.
- [22] KREMER JM, BLOOM BJ, BREEDVELD FC *et al.* — The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase

- Ia trial of three dosagelevels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 1895-905.
- [23] KREMER JM, COHEN S, WILKINSON BE *et al.* — A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.*, 2012, 64, 970-81.
- [24] MCINNES IB, O'DELL JR. — State-of-the-art : rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69, 1898-906. Review. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 399.
- [25] COMBE B., LANDEWE R., LUKAS C *et al.* — EULAR evidence based recommendations for the management of early rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2007, 66, 34-45.
- [26] SMOLEN JS, ALETAHA D, BIJLSMA JW *et al.* — T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69, 631-40.
- [27] NAM JL, WINTHROP KL, VAN VOLLENHOVEN RF *et al.* — 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, 976-86.
- [28] SMOLEN JS, LANDEWÉ R, BREEDVELD FC *et al.* — EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69, 964-75.
- [29] FAUTREL B, PHAM T, MOUTERDE G *et al.* — Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 627-37.
- [30] SMOLEN JS, KAY J, DOYLE MK *et al.* ; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*, 2009, 374, 210-21.
- [31] ANTONI C, KRUEGER GG, DE VLAM K *et al.* — Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1150-57.
- [32] DAVIS J, VAN DER HEIJDE D, BRAUN J *et al.* — Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 557-62.
- [33] MEASE P, KIVITZ A, BURCH F *et al.* — Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 2264-72.
- [34] MEASE PJ, ORY P, SHARP JT *et al.* — Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, 702-9.
- [35] VAN DER HEIJDE D, DIJKMANS B, GEUSENS P *et al.* — Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 582-591.
- [36] VAN DER HEIJDE, KIVITZ A., SCHIFF MH *et al.* — Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2136-46.
- [37] BRAUN J, VAN DEN BERG R, BARALIAKOS X *et al.* — 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 896-904.
- [38] PHAM T, FAUTREL B, DERNIS E., *et al.* — Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 638-4.
- [39] GOSSEC L, SMOLEN JS, GAUJOUX-VIALA C., *et al.* — European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71, 4-12.

DISCUSSION

M. Yves CHAPUIS

Dans quelle mesure les lésions articulaires inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique font-elles le lit de lésions dégénératives arthrosiques, avec quelle fréquence et peut-on les prévenir ? Sur quels critères biologiques peut-on prévoir la reprise évolutive de la polyarthrite et recourir aux anti-TNF alpha ?

Les lésions articulaires des rhumatismes articulaires chroniques peuvent évoluer soit vers des destructions articulaires rapides, soit si les phénomènes sont plus lents, vers des lésions dégénératives de type arthrosique. À ce jour, les biothérapies et notamment les anti-TNF sont les meilleurs traitements pour prévenir et limiter ce risque de progression structurale. La reprise évolutive de la polyarthrite rhumatoïde s'évalue biologiquement sur les paramètres de la phase aiguë de l'inflammation et pratiquement uniquement sur la vitesse de sédimentation et la C-reactive protéine.

M. François-Bernard MICHEL

Le risque infectieux, l'avez-vous constaté vous-même dans votre pratique ? Cette question pour justifier les investigations, voire les traitements imposés aux malades avant traitement.

Le risque infectieux est augmenté, dans la pratique quotidienne, entre 1,5 et 2 fois par rapport aux patients ne prenant pas de traitement biologique. Cette augmentation du risque infectieux survient surtout dans les six premiers mois de traitement et justifie pour en réduire le risque, d'une part un bilan pré-thérapeutique strict et d'autre part une information du malade et une surveillance clinique régulière.

M. Charles-Joël MENKÈS

Quelle est votre attitude vis-à-vis des anti TNF, en cas de rémission complète de la PR ?

En cas de rémission complète et prolongée chez un patient atteint de PR et traité par anti-TNF, on recommande d'abord d'arrêter tout traitement symptomatique antalgique et AINS mais aussi les corticoïdes en diminuant progressivement leur posologie. Dans un second temps, si la rémission est maintenue (au moins six mois), on envisage une réduction de la posologie de l'anti-TNF ou mieux un espacement progressif des injections, variable en fonction du produit utilisé. Si la posologie devient très minime et que la rémission est maintenue, on envisage l'arrêt du traitement. Parallèlement, on peut aussi réduire la posologie du traitement de fond synthétique tel que le methotrexate fréquemment associé à l'anti-TNF.