

avancée thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde: stratégies pour les biothérapies

Nous rapportons ici des extraits de la communication faite, il y a quelques jours, par le Pr Bernard Combe (Département de rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier) devant l'Académie nationale française de médecine; une communication sur le thème des acquis des biothérapies dans le champ des rhumatismes inflammatoires. Ce spécialiste faisait à cette occasion le point sur le développement des thérapeutiques ciblées d'origine biologique.

Au cours des vingt-cinq dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans le domaine des

rhumatismes inflammatoires. Elles ouvrent actuellement «des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées». «A 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), a rappelé le Pr Combe. Quatre anti-TNF α sont actuellement commercialisés (infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab) et un autre le sera prochainement (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.» Le spécialiste souligne qu'ils ont également montré une certaine efficacité (mais aussi leur limite) dans d'autres maladies systémiques.

Dans la PR, des traitements biologiques ayant d'autres modes d'action que les anti-TNF ont secondairement été développés et commercialisés. «Les biothérapies représentent, dans ces rhumatismes inflammatoires, une avancée majeure qui a permis de revoir complètement la stratégie thérapeutique, souligne-t-il. En raison de certains doutes sur leur tolérance à moyen et long termes et de leur coût très élevé, les biothérapies ne doivent être proposées 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.»

montré une supériorité par rapport au traitement classique (par méthotrexate seul) 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. Pour le Pr Combe, ces résultats avec les traitements intensifs ont été retrouvés à l'échelon de groupes dans des essais thérapeutiques. «Mais quand on regarde à l'échelon individuel,

... Les biothérapies représentent une avancée majeure qui a permis de revoir la stratégie thérapeutique ...

on s'aperçoit qu'un petit nombre de patients seulement bénéficie du traitement intensif par rapport au traitement classique, assure-t-il. 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. Les recommandations internationales estiment que l'induction d'emblée par un traitement intensif (comme une biothérapie ciblée, associée à du méthotrexate) doit être réservée à des patients ayant des marqueurs pronostiques de sévérité. Cette population de patients à haut risque peut être identifiée par des marqueurs pronostiques: principalement l'érosion précoce et la forte activité de la maladie, surtout si ceci se combine avec des auto-anticorps. 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. Ces recommandations proposent en alternative au méthotrexate d'autres traitements de fond de synthèse, comme le léflunomide ou la sulfasalazine.

Chez des patients atteints de PR avec 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, dès lors que l'objectif thérapeutique n'est pas atteint. Ici plusieurs études montrent que le remplacement d'un premier traitement de fond de synthèse par d'autres traitements de fond de synthèse ou leur addition peut être envisagé chez des patients à faible risque de progression (chez les patients ayant peu de marqueurs de mauvais pronostic). En revanche, chez les patients ayant des mauvais marqueurs de pronostic (ceux ayant des érosions et ceux restant en activité modérée ou sévère), on pro-

pose de prescrire une thérapie ciblée tout en maintenant le méthotrexate surtout s'il est bien toléré.

Aujourd'hui, trois types de traitements biologiques ont une 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. 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 sont recommandés en première ligne de biothérapie sauf contre-indication.

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 ont montré à ce jour une efficacité clinique relativement similaire ne permettant pas de les différencier. Compte tenu du mode d'administration sous-cutané et de l'expérience de plus de dix ans d'utilisation des anti-TNF, de nombreux rhumatologues prescrivent souvent un autre anti-TNF en deuxième intention. Il semble néanmoins que cette stratégie soit moins efficace quand il s'agit d'une intolérance primaire 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 (et tout particulièrement des comorbidités), des souhaits du patient et des caractéristiques de la maladie.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

Qu'en est-il des stratégies thérapeutiques ?

Dans la PR débutante

La stratégie de prise en charge des polyarthrites débutantes a fait l'objet de premières recommandations européennes en 2007. «Dans cette population, la qualité de la prise en charge détermine souvent l'évolution ultérieure. Il est fondamental de proposer un traitement efficace le plus tôt possible, 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'est pas optimale, précise le Pr Combe. 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 traitements intensifs (et notamment l'association biothérapie plus méthotrexate) ont

