



# Rhumatologie

## Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante



Rev Med Suisse 2008; 4: 67-71

**J. Dudler**  
**B. Aubry-Rozier**

Drs Jean Dudler et  
Berengère Aubry-Rozier  
Service de rhumatologie,  
médecine physique et réhabilitation  
Hôpital Nestlé, Avenue Pierre-Decker 5  
CHUV, 1011 Lausanne  
jean.dudler@chuv.ch  
Berengere.Aubry@chuv.ch

### Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – rheumatologic highlights 2007

The use of biological therapy is now firmly established in the management of inflammatory rheumatism. The anti-TNF $\alpha$  have rightly become agents of choice over the last 10 years, and the recent literature reminds us of their places and indications in ankylosing spondylitis. However, not all patients respond, and the availability of new treatments is certainly a welcome addition. Abatacept is a new treatment for rheumatoid arthritis with an innovative mode of action. It appears effective and safe, and some data as well as practical aspects on its use are presented. Nevertheless, we must still learn to integrate it into our therapeutic strategies, as we are presently doing with rituximab.

L'utilisation des traitements biologiques est maintenant solidement ancrée dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. Les anti-TNF $\alpha$  sont à juste titre devenus des agents de choix ces dix dernières années, et la littérature récente nous rappelle leurs places et indications dans la spondylarthrite ankylosante. Toutefois, tous les patients n'y répondent pas et la disponibilité de nouveaux traitements est certainement une addition bienvenue. L'abatacept est un nouveau traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec un mode d'action innovateur, qui paraît efficace et adéquatement sûr et pour lequel quelques données et aspects pratiques d'utilisation sont présentés. Nous devons néanmoins encore apprendre à l'intégrer dans des stratégies thérapeutiques, comme nous sommes en train de le faire avec le rituximab.

La rhumatologie couvre un vaste domaine, allant des rhumatismes inflammatoires à l'ostéoporose en passant par les douleurs musculo-squelettiques. Il est simplement impossible de résumer toutes les nouveautés thérapeutiques et cet article se limite, en raison des contraintes de place, à quelques données récentes sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Ce choix découle des intérêts personnels des auteurs, et du fait qu'il s'agit d'un domaine très actif que tout praticien se doit de connaître un peu, même s'il ne traite pas directement ce type de patient, l'impact de ces données sur les coûts de la santé et la prise en charge étant tellement important.

### POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

#### Résistance aux anti-TNF et MabThera

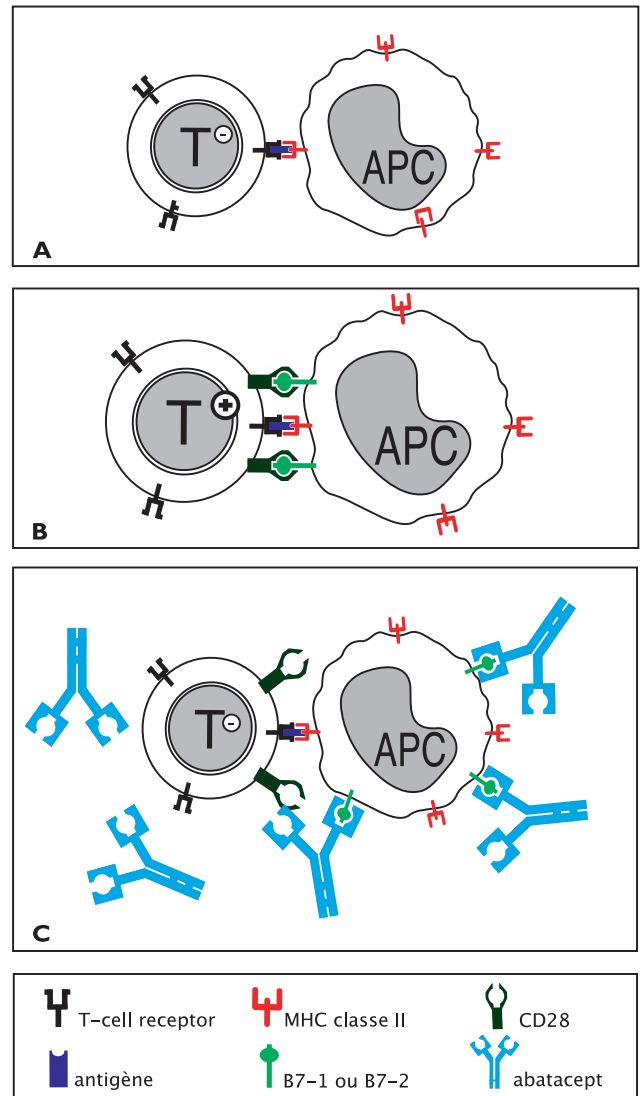
Le traitement de la PR s'est profondément modifié cette dernière décennie avec une attitude beaucoup plus proactive, des changements de traitement dictés par une évaluation standardisée de l'activité de la maladie et surtout la disponibilité des anti-TNF $\alpha$  (Enbrel, Remicade et Humira). Ceux-ci sont maintenant largement utilisés et ont démontré leur efficacité. Non seulement efficaces, mais avec un profil de sécurité tout à fait satisfaisant, ils sont à juste titre devenus des agents de choix ces dix dernières années.<sup>1</sup> Malheureusement, tous les patients ne répondent pas primordialement aux anti-TNF, alors que d'autres perdent secondairement toute réponse thérapeutique. Longtemps, la seule alternative a été d'essayer un deuxième, voire un troisième anti-TNF chez ces patients. La démonstration de l'efficacité des traitements ciblant le lymphocyte B<sup>2</sup> (MabThera) dans cette population ouvre la question de savoir s'il vaut mieux passer à un deuxième ou même un troisième anti-TNF ou plutôt essayer le MabThera. C'est une équipe suisse, sous l'impulsion du Dr Finckh de Genève, qui a pu apporter une réponse partielle à cette question pratique en utilisant les données collectées dans le cadre de l'étude de cohorte suisse SCQM.<sup>3</sup> Il semble, tenant compte des limitations de ce type d'étude, qu'une stratégie favorisant l'utilisation d'un biologique

avec un mécanisme d'action différent, dans le cas présent le MabThera, induit une plus grande amélioration du DAS28, indice validé d'activité de la maladie. En d'autres termes, cette stratégie a plus de chance d'améliorer les signes et les symptômes de la maladie, en tout cas pour un patient facteur rhumatoïde (FR) positif.

### Abatacept: une nouvelle approche de la PR

Tous les patients résistant à un premier anti-TNF ne sont pas FR positif, et ne répondent pas nécessairement à un changement d'anti-TNF $\alpha$  ou au MabThera. L'abatacept (Orencia) est un nouveau traitement biologique au mécanisme d'action novateur (figure 1).<sup>4</sup> L'abatacept agit sur la costimulation qui est le deuxième signal simultané et additionnel que doit recevoir un lymphocyte T en sus du signal résultant de la présentation de l'antigène, par l'intermédiaire d'une molécule de classe II, au récepteur T spécifique pour devenir actif. L'abatacept est une protéine de fusion entre le domaine constant d'une immunoglobuline G, comme dans l'Enbrel, et le domaine extracellulaire du récepteur CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4*), protéine qui interagit avec les récepteurs B7-1 et B7-2 (aussi connus sous le nom de CD80/CD86) présents sur les cellules présentatrices. Son affinité importante pour ces molécules déplace la liaison de ces dernières au CD28 présent sur le lymphocyte T, diminuant ainsi le deuxième signal d'activation de cette cellule clef dans la pathogenèse de la PR.

L'efficacité et la sécurité de l'abatacept dans le traitement de la PR ont été démontrées dans plusieurs études randomisées et contrôlées par placebo.<sup>4</sup> Les populations traitées dans les trois études clefs de phase III correspondent aux patients cibles et typiquement concernés par ce type de traitement, ce qui en augmente certainement la validité externe, avec respectivement des patients résistant au méthotrexate (MTX) dans l'étude AIM,<sup>5</sup> des patients résistant aux anti-TNF $\alpha$  pour l'étude ATAIN<sup>6</sup> et des patients insuffisamment contrôlés sous divers traitements de fond pour l'étude ASSURE qui est avant tout une étude de sécurité.<sup>7</sup> Ensemble, elles représentent un nombre significatif de patients et elles démontrent que l'abatacept réduit significativement l'activité de la PR, aussi bien chez les patients insuffisamment contrôlés par le MTX que par un anti-TNF $\alpha$  ou un autre agent traditionnel. Les résultats sont excellents, similaires à ce qu'on peut observer avec les autres traitements biologiques. On retrouve une réponse cliniquement tout à fait significative de type ACR70 chez environ 30% des patients résistant au MTX, et des chiffres à peine moins bons pour les échecs aux anti-TNF, mais encore une fois similaires à ce qu'on observe avec les autres traitements biologiques dans ce type de population. Pour le patient, cela veut dire qu'il a environ une chance sur trois de répondre merveilleusement bien, une chance sur trois de répondre partiellement mais de manière très satisfaisante, et une chance sur trois de ne pas répondre ou de manière insatisfaisante et nécessiter un changement de traitement. Finalement, comme tous les traitements biologiques, l'abatacept a démontré clairement une prévention des dommages structuraux, pour l'instant à deux ans, et une amélioration significative de la qualité de vie, que l'on utilise des outils spécifiques pour la PR ou génériques comme le SF 36.<sup>8,9</sup>



**Figure 1. Costimulation et mécanisme d'action de l'abatacept**

L'abatacept agit en inhibant la costimulation qui est le deuxième signal simultané et additionnel que doit recevoir un lymphocyte T (T) par une cellule spécialisée (APC) en sus du signal résultant de la présentation de l'antigène sur une molécule de classe II, au récepteur T spécifique pour devenir actif.

Si un antigène est présenté en l'absence d'un deuxième signal (panneau A), le lymphocyte T devient anergique ou est éliminé par apoptose. Dans le cas d'une réaction immunitaire normale, à un agent infectieux par exemple (panneau B), diverses cytokines présentes induisent l'expression de nouveaux récepteurs par la cellule présentatrice et le lymphocyte T. L'interaction entre ces récepteurs (B7-1 ou B7-2 sur la cellule présentatrice et CD28 sur le lymphocyte) fournit un deuxième signal qui fait que le lymphocyte T est activé (+). L'abatacept, qui est une protéine de fusion entre le domaine constant d'une immunoglobuline G et le domaine extracellulaire du récepteur CTLA-4, interagit avec B7-1 et B7-2 sur les cellules présentatrices et déplace la liaison de ces derniers au CD28 présent sur le lymphocyte T. On retrouve alors une situation inefficace avec un seul signal d'activation (panneau C).

La sécurité globale de ce produit est également excellente. Les perfusions sont bien supportées avec de très rares réactions (moins de 1% des cas) et seuls deux cas de



réaction anaphylactoïde décrits.<sup>4</sup> Les études cliniques n'ont pas démontré de différences significatives avec le placebo dans la survenue des effets secondaires banals et classiques type céphalées, vertiges et hypertension. Tout au plus, on note une discrète augmentation des complications infectieuses, comme avec tout biologique, mais pas d'infection inhabituelle ou opportunistique. De plus, la majorité de ces cas a surtout été observée dans des études où l'abatacept était utilisé concomitamment à d'autres traitements biologiques, ce qui est maintenant formellement contre-indiqué. De même, la fréquence observée de cancers sous traitement est similaire à celle de la population générale américaine pour tous les cancers majeurs, qu'ils soient cutané, solide ou hématologique. Une incidence un peu augmentée de lymphomes et de cancers pulmonaires a été rapportée par rapport à la population générale, incidences toutefois égales à celles observées chez les patients souffrants de PR où ce risque est bien reconnu. Finalement, on n'a pas noté de trouble immunologique grave comme des scléroses en plaques ou des lupus systémiques, contrairement à ce qui a été observé avec les anti-TNF $\alpha$ .<sup>4</sup>

En conclusion, l'abatacept est un nouveau traitement avec un mode d'action innovateur qui paraît efficace et adéquatement sûr. Il est certainement une addition bienvenue dans nos thérapies, en particulier pour les patients résistants aux anti-TNF $\alpha$ , toutefois comment allons-nous l'utiliser au quotidien ? Le dosage est basé sur le poids, 10 mg/kg, soit 500 mg chez les patients de moins de 60 kg, 750 mg pour ceux entre 60 et 100 kg et 1 g au-delà. Aucune prémédication n'est nécessaire ou n'a été utilisée dans les études cliniques, et la perfusion est rapide (100 ml sur 30 minutes), un protocole qui ne devrait pas poser de problèmes cardiovasculaires, le volume étant raisonnable. Les perfusions sont données mensuellement, avec une dose additionnelle de charge à la semaine 2. Une amélioration des symptômes peut être observée relativement rapidement, parfois déjà après quinze jours de traitement, bien que cela varie entre les patients. L'impression globale est que la réponse est un peu moins rapide avec l'abatacept qu'avec les anti-TNF $\alpha$ , mais certainement plus qu'avec le rituximab. A noter une particularité intéressante, à laquelle nous devons d'ailleurs nous habituer. Si, comme pour les autres traitements biologiques, un patient ne répond pas du tout après quatre à six mois, la probabilité d'une réponse est extrêmement faible après ce délai (la courbe de réponse minimale ACR20 est d'ailleurs tout à fait plate). On peut, dans ce cas, débiter un autre traitement sans la moindre arrière-pensée. Par contre, pour tous les patients répondant partiellement, il est peut-être sage d'attendre un peu plus. En effet, on note clairement avec l'abatacept une amélioration progressive du degré de réponse avec le temps. Le taux de réponse ACR70 continue à s'améliorer bien au-delà des six premiers mois et jusqu'à une année. De même, le taux de rémission (selon les critères EULAR) passe de 15% à six mois à près de 25% à un an.<sup>5</sup> Cette observation est vraie aussi bien pour les patients résistants au MTX<sup>5</sup> que pour les échecs aux anti-TNF,<sup>6</sup> et influencera certainement notre pratique actuelle qui préconise un changement de thérapie tous

les trois à quatre mois en l'absence d'une rémission ou d'une amélioration significative.

Finalement, qui bénéficie le plus de ce type de traitement ? Il s'agit bien sûr de patients souffrant de PR insuffisamment contrôlée par un traitement de fond conventionnel. L'abatacept est d'ailleurs enregistré pour les patients résistants au MTX et aux anti-TNF $\alpha$ , contrairement au MabThera qui n'est enregistré que pour les échecs aux anti-TNF $\alpha$ . De même, les sous-analyses n'ont pas démontré de groupe préférentiel. L'âge, le sexe, la durée de la PR, le nombre d'anti-TNF préalable, le poids ou la présence d'un FR positif ne semblent pas faire de différence, contrairement au rituximab où la positivité pour le FR ou les anticorps anti-CCP est très importante. Il reste bien sûr ouvert les problématiques liées à des comorbidités typiquement exclues des études cliniques, comme une hépatite chronique, une grossesse, de la chirurgie ou des antécédents oncologiques qui nécessitent une attitude prudente dans l'attente de plus de données.

## SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (SA)

Il n'y a malheureusement pas de nouveau traitement disponible pour les patients souffrant de SA résistants aux anti-TNF $\alpha$ . Toutefois, deux messages importants, qui doivent influencer notre pratique quotidienne et nos prescriptions médicamenteuses, ressortent de la littérature récente et méritent d'être soulignés.

Premièrement, les anti-TNF $\alpha$  ne préviennent malheureusement pas la progression de l'ankylose osseuse radiographique, du moins à court terme, et ils ne doivent pas être prescrits dans cette optique.<sup>10</sup> Par contre, ils sont extrêmement efficaces sur les signes et les symptômes de la maladie, ainsi que les atteintes associées comme les uvéites, le psoriasis, les atteintes inflammatoires digestives ou les enthésites rebelles.<sup>11</sup> Néanmoins, on hésite souvent à les prescrire en première intention dans ces indications pour de multiples raisons. On essaye, souvent, un ou plusieurs traitements de fond traditionnels préalablement. Deux études nous rappellent l'inefficacité du MTX<sup>12</sup> et de la salazopyrine<sup>13</sup> chez un patient souffrant d'une SA avec atteinte axiale résistante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, et ce dernier mérite un essai directement avec un anti-TNF sans passer par la case «traitement de fond conventionnel».

## CONCLUSION

A nouveau, l'année 2007 a été riche en nouveaux traitements pour la PR. La prise en charge des rhumatismes inflammatoires devient de plus en plus sophistiquée et le médecin de premier recours peut se demander quel est son intérêt à essayer d'intégrer toutes ces données pour des traitements qu'il ne prescrira probablement jamais lui-même. Toutefois, aussi bien la PR que la SA sont des maladies très fréquentes touchant environ 1% de la population chacune, et il est essentiel que le praticien ait des notions de base qui lui permettent de collaborer efficacement avec le spécialiste dans une prise en charge concertée et commune. ■



## Implications pratiques

- L'abatacept est un nouveau traitement de la polyarthrite rhumatoïde au mode d'action innovateur qui paraît efficace et adéquatement sûr. Il est certainement une addition bienvenue dans nos thérapies, en particulier pour les patients facteur rhumatoïde négatif résistant aux anti-TNF $\alpha$ .
- En cas d'échec d'un anti-TNF $\alpha$ , une stratégie favorisant un traitement biologique avec un mécanisme d'action différent semble sensée.
- Les anti-TNF $\alpha$  ne préviennent pas la progression de l'ankylose osseuse radiographique dans la spondylarthrite ankylosante, du moins à court terme, mais doivent être prescrits en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les atteintes axiales, les traitements de fond conventionnels étant inefficaces dans cette indication.

## Bibliographie

- 1 \* Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 3):iii2-15.
- 2 \* Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
- 3 Finckh A, Ciurea A, Brullhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
- 4 Todd DJ, Costenbader KH, Weinblatt ME. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 2007;61:494-500.
- 5 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;144:865-76.
- 6 Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- 7 Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
- 8 Westhovens R, Cole JC, Li T, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1238-46.
- 9 Emery P, Kosinski M, Li T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006;33:681-9.
- 10 Van der Heijde D, Landewe R, Deodhar A, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment not inhibited with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. 2):85.
- 11 \* Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
- 12 Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: A 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:419-21.
- 13 Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: A multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.

\* à lire

\*\* à lire absolument