

Apport et prise en charge des biomédicaments chez atteints de rhumatismes in



Par le Pr Bernard Combe
Département de rhumatologie
CHU Lapeyronie
Université de Montpellier
Montpellier France

Les biomédicaments ont transformé la prise en charge, l'évolution et le pronostic des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, que ce soit la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les spondyloarthrites (SpA).

Ces biomédicaments sont des anticorps monoclonaux, ou des protéines de fusion (etanercept, abatacept). Leurs cibles dans les mécanismes de

l'inflammation sont soit des cytokines qui sont des petits facteurs solubles interagissant avec les cellules, soit les cellules elles-mêmes (lymphocytes B et lymphocytes T) (**fig. 1**). Parmi ces biomédicaments, certains sont indiqués à la fois dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthrites (SpA), c'est le cas des anti-TNF. D'autres sont uniquement indiqués dans la PR (rituximab, tocilizumab, abatacept, anakinra) ; pour le moment, un seul est uniquement indiqué dans le rhumatisme psoriasique (ustekinumab) et d'autres ciblant l'interleukine 17 devraient être prochainement commercialisés dans les spondyloarthrites. Le développement de ces biomédicaments a permis de revoir

complètement les objectifs et les stratégies thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Dans tous ces rhumatismes, l'objectif est maintenant d'obtenir la rémission clinique et de la maintenir. Dans la PR par exemple, il est démontré que pour prévenir les complications à moyen et long terme que sont la progression structurale (évolution visible à la radiographie), le handicap fonctionnel irréversible et les complications générales, notamment pulmonaires et osseuses, le meilleur moyen était de réduire au maximum l'activité clinique et si possible, d'induire la rémission.

Quelle efficacité des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Les anti-TNF ont été les premiers biomédicaments à être mis à disposition dans la PR et les SpA. Dans la PR, il a été démontré tout d'abord une efficacité clinique de l'infliximab, de l'etanercept, puis des autres anti-TNF par rapport au placebo. Surtout, on a montré la capacité des anti-TNF à induire la rémission clinique et à prévenir ou à stopper la progression radiographique de la maladie. Ceci a été montré par exemple dans l'étude TEMPO avec l'etanercept où l'association méthotrexate/etanercept induit la rémission chez 35 % des patients à 1 an contre seulement 13 % pour les patients recevant du méthotrexate seul (**1-2**). Chez les patients recevant méthotrexate et etanercept, la progression radiographique est complètement bloquée, ce qui n'est pas le cas chez ceux recevant du méthotrexate uniquement. Dans les SpA, on n'a pas à ce jour, montré d'effet structural des

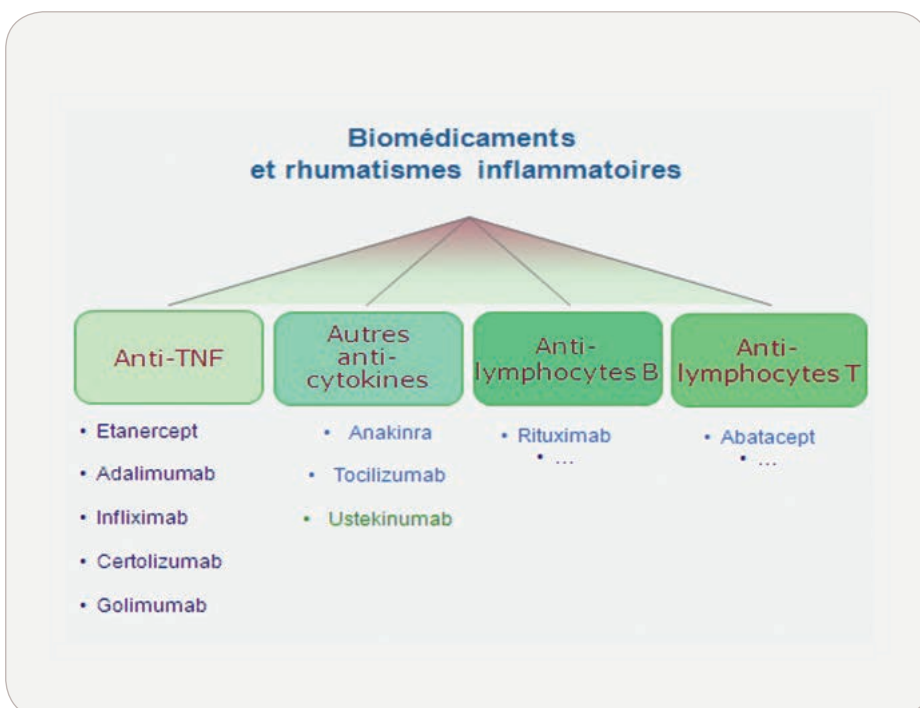


Figure 1

La pratique des patients inflammatoires



biomédicaments, par contre l'effet clinique est important permettant d'aller vers la rémission et même de contrôler l'inflammation sur l'IRM (3).

Dans tous ces rhumatismes inflammatoires, on a aussi montré l'efficacité sur le handicap fonctionnel et les scores de qualité de vie. Enfin, plus récemment, on a montré la capacité des biomédicaments mais surtout des anti-TNF à diminuer le risque cardiovasculaire dans la polyarthrite rhumatoïde (4).

Comparer l'efficacité des biomédicaments entre eux

Dans la PR, seule l'étude AMPLE compare 2 biomédicaments dans de bonnes conditions, l'abatacept et l'adalimumab tous les 2 associés au méthotrexate et conclue à la similarité de leur efficacité sur 2 ans (5). Plusieurs méta-analyses (analyse globale d'une série d'études scientifiques indépendantes) ont essayé également des comparaisons indirectes entre les biomédicaments et ont conclu à une similarité de l'effet notamment dans la PR que ce soit entre les anti-TNF ou entre l'ensemble des biomédicaments (6).

Toutes les études sont également concordantes pour montrer la supériorité de l'ensemble des biomédicaments lors de leur association au méthotrexate par rapport aux biomédicaments utilisés seuls en monothérapie. Il est donc recommandé par la Société Française de Rhumatologie, comme par l'EULAR (Ligue médicale européenne contre les rhumatismes), de combiner les biomédicaments au méthotrexate le plus souvent pos-

sible, sauf en cas de problème de tolérance. Plusieurs études ont montré qu'une dose minimale de 10 mg de méthotrexate par semaine était a priori suffisante, en association à un biomédicament (7).

Quelle tolérance pour les biomédicaments ?

Ce sont des médicaments globalement très bien tolérés qui posent peu de problèmes au quotidien. Il peut y avoir des réactions lors des injections intraveineuses ou sous-cutanées mais qui posent rarement des problèmes en pratique courante. Le problème principal avec les biomédicaments est l'augmentation du risque infectieux et une méta-analyse récente a montré que l'augmentation du risque était d'environ de 30 % dans la PR par rapport à l'utilisation d'un traitement de fond conventionnel (8). Cette augmentation du risque infectieux porte surtout sur les infections sévères notamment bactériennes et également sur l'augmentation du risque viral (zona), des infections opportunistes (dont la tuberculose). Là aussi, on a cherché des différences de tolérance entre les biomédicaments. Globalement, elle est très comparable d'un biomédicament à un autre. Néanmoins, la plupart des méta-analyses font ressortir que l'etanercept et l'abatacept ont un profil de tolérance plutôt meilleur que les autres biomédicaments mais cette différence est relativement minime (8).

Ceci a conduit les sociétés savantes et les autorités de santé à faire des recommandations avant la mise en place des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires. Un bi-

lan pré-thérapeutique minimal est nécessaire visant surtout le risque infectieux mais également les antécédents de cancer même si l'on considère actuellement que le risque d'induire des cancers avec ces biomédicaments est nul ou extrêmement minime.

Pour mieux refléter l'efficacité et la tolérance des biomédicaments, des registres se sont intéressés au maintien thérapeutique de ces traitements. Ce maintien a surtout été évalué avec les anti-TNF et l'on considère globalement que le maintien thérapeutique est d'environ 50 % à 5 ans d'utilisation, ce qui traduit un certain taux d'échappement thérapeutique avec le temps.

Quelles sont les recommandations d'utilisation des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

La Société Française de Rhumatologie (SFR) et les sociétés internationales dont l'EULAR ont édité des recommandations très précises d'utilisation des biomédicaments dans la PR. L'EULAR et la SFR recommandent de prescrire un biomédicament après échec d'un premier traitement de fond conventionnel, notamment le méthotrexate chez des patients ayant des facteurs de risque de sévérité (lésions radiologiques précoces, forte activité clinique ou biologique, présence à titre élevé de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-CCP). Dans ce cas, il n'y a pas de recommandations précises entre les biomédicaments compte-tenu de leur efficacité et tolérance très comparable. Le recul dont on dispose et le bon rapport efficacité/tolérance fait que les

anti-TNF restent le plus souvent prescrits en première intention dans la PR (fig. 2) et le rhumatisme psoriasique et ils sont à ce jour les seuls commercialisés dans la SpA axiale.

Les sociétés savantes se sont également intéressées à la gestion de la rémission et les recommandations actuelles sont, lorsqu'un patient atteint la rémission, d'arrêter les traitements symptomatiques (anti-inflammatoires et glucocorticoïdes) et si la rémission se maintient, de diminuer progressivement les biomédicaments soit en diminuant la posologie, soit en augmentant l'intervalle des injections.

Perspectives thérapeutiques

De nouvelles molécules sont en développement et certaines seront commercialisées prochainement. Ceci concerne dans les SpA, essentiellement des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 17 et dans la

PR, des petites molécules de synthèse ciblées mais qui ne sont pas des traitements biologiques ; ce sont des inhibiteurs des voies de signalisation JAK qui auront l'avantage d'être administrables par voie orale avec probablement les mêmes profils d'efficacité et de tolérance que les biomédicaments.

En conclusion, les biomédicaments ont représenté une révolution thérapeutique réelle dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques en apportant :

- Une efficacité clinique pouvant aller jusqu'à la rémission
- Un arrêt de la progression radiographique documenté dans la PR et le rhumatisme psoriasique
- Une amélioration du handicap et de la qualité de vie
- Un effet général sur le plan cardiovasculaire et sur la mortalité, documenté uniquement actuellement pour les anti-TNF
- Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Pour l'efficacité, il faut rappeler que tous les biomédicaments sont re-

commandés en utilisation associée au méthotrexate.

En parallèle, ces biomédicaments ont un bon profil de tolérance mais il faut rester vigilants sur le risque infectieux et n'omettant pas la prévention (dépistage des sujets à risque, vaccination).

BIBLIOGRAPHIE

1. Klareskog L 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;363:675-81
2. van der Heijde D et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3928-39.
3. Klareskog L 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;363:675-81
4. Ljung et al. The risk of acute coronary syndrom in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R127
5. Schiff M, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 86-94.
6. Nam JL, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516-28
7. Burmester GR et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1037-44.
8. Singh JA et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.

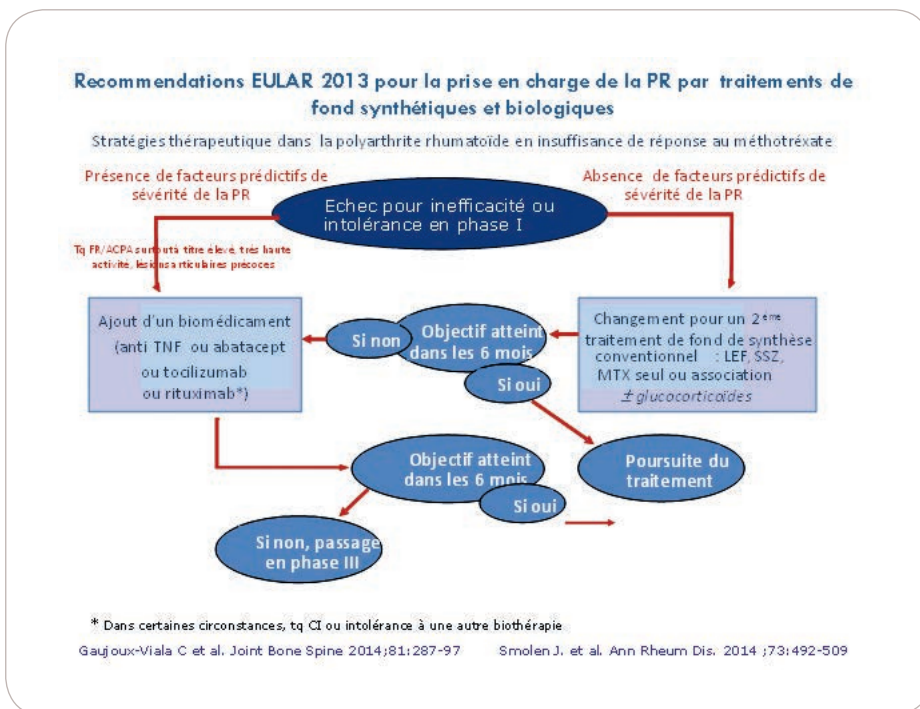


Figure 2