

Association Boulonnaise pour la Formation Médicale Continue

Jeudi 29 mars 2001

Stratégie thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde

Nouveaux traitements

Pr René-Marc Flipo

Service de rhumatologie, hôpital Roger Salengro, CHU Lille

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est considérée comme le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence en France se situe probablement entre 0,25 et 0,50 de la population adulte. Elle se déclare le plus souvent à la ménopause. Prédominante chez la femme, la PR n'est pas exceptionnelle chez l'homme avec un sex-ratio qui se rapproche de 1 chez les sujets âgés.

Si la PR n'est pas à proprement parlé une maladie génétique, par contre il existe une prédisposition comme en témoignent la présence de cas familiaux et la fréquence élevée de certains antigènes notamment HLA de classe II, de type DR1 et surtout DR4. La physiopathologie de cette maladie multifactorielle reste partiellement méconnue, mais les progrès effectués ces dernières années ont permis la conception de nouveaux médicaments, notamment dirigés contre les lymphocytes T et certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 et le TNFa.

¶ Principaux objectifs généraux du traitement de la PR débutante

Les objectifs classiques du traitement de la PR sont de réduire la douleur et d'améliorer la fonction qui passe notamment par la prévention des déformations. Ces dernières années on a insisté sur l'amélioration de la qualité de vie, la démonstration d'une moindre progression des signes radiologiques de destruction et, in fine, le rétablissement d'une espérance de vie normale.

Les points cardinaux de la stratégie thérapeutique de la PR débutante sont actuellement :

- insister sur la place de l'information et de l'éducation du patient
- insister sur l'intérêt de l'introduction précoce d'un traitement de fond
- évaluer le rapport risque/bénéfice de la mise en route précoce d'une corticothérapie
- évaluer le rapport risque/bénéfice des thérapies combinées versus monothérapies

En termes de stratégie thérapeutique, d'importantes études ont été consacrées ces dernières années à la place des traitements dits de fond, et on met en avant la notion de prise en charge globale, multidisciplinaire susceptible de faire bénéficier aux malades de l'ensemble des compétences du corps médical et paramédical (d'où le développement de ce que l'on appelle communément les « centres de prise en charge » de la PR).

En ce qui concerne les traitements, on peut rappeler la place qui reste prédominante aujourd'hui du méthotrexate utilisé chez près d'un malade sur deux. Le méthotrexate constitue par ailleurs la véritable pierre angulaire des stratégies de combinaison thérapeutique. Les modalités de prescription et de surveillance sont actuellement bien codifiées (avec quelques réserves notamment en ce qui concerne la coprescription systématique ou non d'une supplémentation par folates...).

Sur le plan symptomatique, on peut souligner la mise sur le marché des coxibs et notamment du célécoxib (Célébrex(k), premier AINS de cette classe à être commercialisé dans la PR avec une efficacité démontrée comme comparable à celle notamment du naproxène dans la PR en poussée, et du diclofénac dans la PR au long cours. Avec une efficacité comparable, l'inhibition spécifique de la Cox2 conduit à une amélioration de la tolérance digestive et notamment une fréquence des ulcères endoscopiques comparable à celle d'un placebo et une réduction de moitié des accidents digestifs graves (or il est estimé que 1 à 2 % des PR décèdent d'une complication digestive grave des AINS classiques).

Au cours de l'année 2000, trois thérapeutiques nouvelles de fond ont été proposées

- **Le léflunomide (Arava*)**

Le léflunomide est une molécule originale et représente le premier immunomodulateur spécifique développé dans le traitement de la PR. Son mécanisme d'action principal passe par le blocage de la réplication des lymphocytes T activés. Trois études dites « pilote » ont conduit à la mise sur le marché de ce médicament.

La première a comparé le léflunomide au méthotrexate et à un placebo, la seconde le léflunomide à la sulfasalazine et à un placebo, et la troisième le léflunomide au méthotrexate. Ces trois études ont confirmé l'efficacité du léflunomide sur les paramètres cliniques et biologiques de la maladie et ce sans différence significative par rapport aux drogues de référence. Notons toutefois un délai d'action un peu plus rapide du léflunomide (significatif dès

la 4^{ème} semaine) et une amélioration supérieure des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie.

Un atout important du léflunomide réside en sa potentielle action sur les signes radiologiques de la maladie. La Food and Drug Administration a reconnu que le léflunomide était capable de retarder les dégâts structurels. En ce qui concerne l'étude léflunomide versus sulfasalazine, les résultats avec un recul de 6 mois sont en faveur d'une significative moindre progression des signes radiologiques dans le groupe léflunomide. En ce qui concerne la comparaison entre le léflunomide et le méthotrexate, il y a une différence à la limite de la significativité en faveur du léflunomide (étude avec bras placebo). Par contre, dans l'étude contre méthotrexate seul, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

En termes de tolérance, la diarrhée et la chute accélérée des cheveux sont les effets indésirables mineurs les plus fréquents. Sur le plan biologique, il existe comme pour le méthotrexate un risque de cytolyse hépatique. Dans les études de développement, le léflunomide n'a été responsable d'aucun effet indésirable grave. Il s'agit toutefois d'un produit particulièrement tératogène et contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir à court terme (contraception obligatoire - il existe une procédure d'élimination accélérée du produit si nécessaire). Depuis sa mise sur le marché, notre attention a été attirée par la possibilité d'accidents hématologiques (d'où l'absence de coprescription en Europe avec le méthotrexate). Enfin, très récemment ont été signalés quelques cas de toxicité hépatique parfois grave voire fatale. Les règles de surveillance de l'hépatotoxicité du léflunomide ont ainsi été précisées. Le léflunomide est donc un nouveau traitement de fond de la PR indiqué chez tout malade ayant une PR active, c'est-à-dire soit comme traitement de fond de première intention, soit secondairement et ce quelle que soit la forme clinique de la maladie. Le léflunomide est disponible en France depuis le mois de septembre 2000.

Schéma de surveillance biologique recommandé chez un malade traité par Arava®

Tous les 15 jours pendant les 6 premiers mois, puis tous les mois -
hémogramme, plaquettes - transaminases
- VS, CRP (évaluation de l'efficacité)

Le traitement doit être interrompu en cas de leuconéutropénie et d'augmentation des transaminases (TGP) à plus de 3 fois la normale supérieure du laboratoire.

En cas d'anomalie biologique plus modérée, il faut envisager une réduction de posologie (passe 10 mg/j).

L'Arava est un produit qui ne peut être prescrit que par un spécialiste en rhumatologie ou en médecine interne. La posologie est de 100 mg/jour les trois premiers jours (dose de charge), puis de 20 mg/jour en traitement d'entretien (utilisation possible à 10 mg/jour en cas notamment d'effets indésirables mineurs).

• Les biothérapies anti-TNF α

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire particulièrement délétère et il était logique de concevoir des stratégies thérapeutiques dirigées contre cette cytokine. Nous disposons depuis quelques mois soit d'un antagoniste naturel en l'occurrence le récepteur soluble de 75 Kd (étanercept – Enbrel[®]), soit d'un premier anticorps monoclonal chimérique anti-TNF α (infliximab -Remieade[®]).

- L'étanercept (Enbref)

L'étanercept est utilisé aux Etats-Unis depuis 1998 dans le traitement de la PR. Son efficacité a été démontrée en monothérapie, y compris dans le cadre de PR dites réfractaires mais les résultats les plus récents ont concerné l'intérêt d'un traitement combiné par adjonction de l'étanercept au méthotrexate. Dans le cadre de son utilisation précoce, l'étanercept a été signalé plus efficace que le méthotrexate, ceci sur le plan clinique mais aussi sur le plan radiologique. Avec une efficacité parfois spectaculaire, l'étanercept est actuellement en France réservé aux PR sévères particulièrement réfractaires (ou aux formes chroniques d'arthrites juvéniles) et ce uniquement par le biais d'une autorisation transitoire d'utilisation (procédure d'ATU nominative). La tolérance de ce traitement est habituellement excellente, à l'exception de réactions au point d'injection (le traitement s'administre à raison de 2 injections hebdomadaires en sous-cutané à 25 mg). Sur le plan théorique, le TNF intervient dans les processus de lutte anti-infectieuse mais aussi anti-tumorale. Il existe aussi sous étanercept une augmentation de certaines pathologies infectieuses habituellement bénignes mais on a déjà constaté une augmentation importante d'infections virales notamment herpétiques. Par contre, il n'y a pas d'élément en faveur d'une incidence plus élevée de pathologies néoplasiques. Les éléments les plus récents de pharmacovigilance ont attiré notre attention sur l'existence de possibles cas de toxicité hématologique (mais il s'agit le plus souvent de coprescriptions au méthotrexate...) et de rares cas d'affections démyélinisantes de type sclérose en plaques...

L'étanercept reste peu utilisé en France en raison principalement de l'absence de disponibilité de ce

produit. Administré en ambulatoire, le coût direct est néanmoins très élevé, estimé en moyenne à 85000 F/an par patient.

Actuellement l'éтанercept est donc prescrit par un rhumatologue ou un interniste hospitalier après examen du dossier du malade par l'agence avec délivrance d'une ATU nominative par une commission d'experts.

-Anticorps monoclonal anti-TNF α : l'infliximab (Remicade[®])

L'infliximab est un anticorps chimérique de type IgG anti-TNF α , essentiellement utilisé en tant que traitement de fond associé au méthotrexate chez les malades partiellement répondeurs à ce dernier traitement. Une importante étude dénommée ATTRACT a démontré contre placebo l'efficacité de l'adjonction du Remicade[®] au méthotrexate. A partir de 428 malades, 28

remplissent à 30 semaines les critères d'amélioration de 50 % de l'ACR. Les effets indésirables sont habituellement mineurs, le plus souvent à type de réaction au point d'injection. Le Remicade[®] est disponible en France depuis l'été 2000 à la posologie d'une injection intraveineuse de 3 mg/kg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien. Il s'agit donc d'un produit réservé à l'usage hospitalier, pour un coût direct qui est tout aussi élevé que celui de l'éтанercept (en moyenne 85 000 F/patient par an).

Les études les plus récentes ont conduit la FDA à admettre que le Remicade était susceptible de stopper toute progression des signes radiologiques de la maladie. Comme pour l'éтанercept, les risques principaux sont de nature infectieuse avec une incidence non négligeable de tuberculose. Il n'y a pas d'augmentation des affections néoplasiques pour ce produit qui est par ailleurs utilisé dans le traitement de certaines maladies de Crohn.

La principale difficulté actuelle concernant le Remicade[®] est l'obtention d'une enveloppe financière susceptible de prendre en charge les malades devant bénéficier de ce traitement. En ce qui concerne la région Nord-Pas de Calais, un réseau a été constitué entre les différents services de rhumatologie hospitaliers de la région. Ce réseau hospitalier a signé en août 2000 un contrat d'objectif et de moyen avec l'Agence Régionale pour l'Hospitalisation (et obtention ainsi du financement de ce traitement pour environ 70 patients).

¶ Le futur immédiat

A très court terme, nous devrions probablement disposer de nouvelles thérapeutiques particulièrement efficace, notamment d'autres anticorps monoclonaux anti-TNF α en particulier

un anticorps monoclonal totalement humain (D2E7). mais aussi une thérapie anticytokinique de type anti-IL 1 (IL 1 Ra). Certes en 1996, la possibilité d'une thérapie génique par IL.1 Ra a été évoquée chez l'animal avec un an plus tard une étude de faisabilité et de sécurité chez l'homme mais depuis aucun résultat convaincant chez l'homme. Par ailleurs,voilà une dizaine d'années qu'ont été mentionnées les premières études de tentative de vaccination par peptides du récepteur du lymphocyte T ou peptides HLA (les tout premiers résultats ne semblent pas illustrer d'efficacité significative). Enfin mentionnons les résultats parfois spectaculaires après auto- ou allogreffe de moelle osseuse.Il s'agit en fait d'une immunosuppression majeure suivie d'une autogreffe après mobilisation des cellules souches hématopoïétiques avec sélection positive CD3 4. Cette procédure est réservée aux PR sévères réfractaires dans le cadre d'un protocole français multicentrique.