

# L'arrivée des biomédicaments

## LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

### PRÉCURSEUR



On entend régulièrement que les biomédicaments ont "révolutionné" la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et profondément changé le visage de la maladie. Avec 20 ans de recul, ces traitements sont aujourd'hui couramment prescrits et leur rapport bénéfice/risque est bien connu. Mais comment les rhumatologues ont-ils commencé à prescrire ces traitements innovants dans les années 2000 ?

Retour sur 20 ans de biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde et perspectives d'avenir avec le **Professeur Bruno Fautrel, chef du service de rhumatologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.**

#### Pouvez-vous nous raconter comment les rhumatologues ont prescrit les premières biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ?

« Les premières biothérapies, des anti-TNF alpha, ont été prescrites dans les années 1999-2000 chez des patients qui avaient des formes réfractaires de PR, des maladies évoluées avec des déformations. Nous disposions déjà du méthotrexate (MTX), qui était efficace mais qui était notre traitement "de la dernière chance".

Lorsque les anti-TNF sont arrivés, on a découvert qu'on pouvait dépasser l'efficacité du MTX. Chez les patients qui ne répondaient pas bien au MTX, notre seule option était la cortisone.

Après quelques années, la rémission est devenue un objectif thérapeutique atteignable alors qu'auparavant, l'objectif était de "calmer" la maladie, soulager les patients et reculer autant que possible l'échéance de la pose de prothèses.

Lorsque j'ai fait mon internat dans les années 90, les rhumatologues conseillaient aux patients atteints de PR d'avoir une vie calme et régulière, une vie au ralenti en quelque sorte. Il ne fallait pas forcer sur les articulations, on parlait d'économie articulaire, c'est-à-dire économiser ses articulations pour ne pas les abîmer trop vite. Le sport était globalement déconseillé. Il était possible de continuer à travailler mais tout en se ménageant. Concernant la grossesse, nous savions que c'était une période où la maladie était plutôt plus calme (contrairement au lupus qui s'exacerbe pendant la grossesse, une PR a tendance à se calmer), mais nous savions aussi que cela pouvait être compliqué, amener à l'aggravation de certaines lésions et que la gestion d'un bébé avec une polyarthrite n'était pas forcément simple, du fait des déformations des mains notamment.

L'annonce d'une polyarthrite correspondait de ce fait à un bouleversement dans les organisations de vie des patients. Aujourd'hui, nous encourageons les patients à avoir des projets, à être actifs, à essayer d'avoir une vie "normale".

#### Quelle a été la place du méthotrexate après l'arrivée des anti-TNF ?

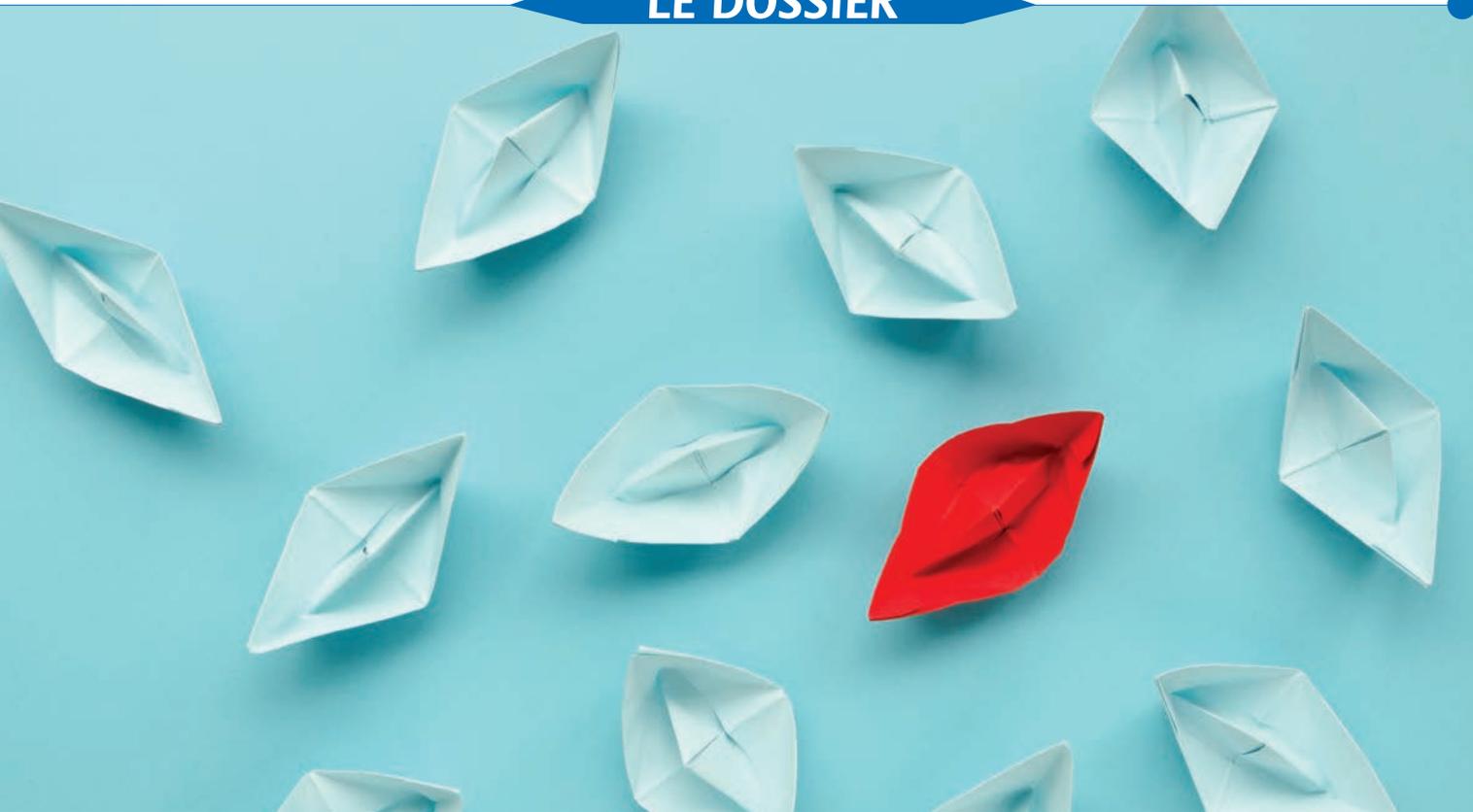
Le méthotrexate est passé du traitement de dernière ligne au traitement de référence, le premier traitement d'accroche. Et c'est probablement là le principal bénéfice de l'arrivée des biothérapies ! La prescription de MTX dès le début de la maladie a très nettement amélioré la prise en charge des patients et le pronostic de la maladie.

Dans cette nouvelle stratégie, on a rapidement intégré la notion de "treat to target" c'est-à-dire de traitement dynamique : on augmente les traitements si cela ne va pas, et on peut éventuellement les baisser lorsque cela va mieux de façon durable. Les anti-TNF sont devenus le traitement de la dernière chance. Puis d'autres molécules sont arrivées grâce à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans la PR : le rituximab (2006), l'abatcept (2007), puis le tocilizumab (2009) ont rapidement montré leur efficacité.

#### Que savaient les rhumatologues sur les anti-TNF au départ ? Quels étaient leurs craintes et leurs espoirs ?

Beaucoup d'études avaient été faites sur les anti-TNF alpha et les rhumatologues étaient bien informés grâce aux nombreux programmes de formation qui se sont développés, aux enseignements post-universitaires (EPU), aux fiches du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI, [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com))...

Rhumatologues hospitaliers et libéraux échangeaient beaucoup sur leurs pratiques lors de formations telles que les Rencontres d'Experts en Rhumatologie, mises



*Auparavant traitement de la dernière chance, le méthotrexate est devenu le traitement de référence, et c'est probablement là le principal bénéfice de l'arrivée des biothérapies !*

en place par le Pr Dougados. Lors de ces échanges, nous avons énormément appris sur la gestion de ces nouveaux traitements.

Lorsque nous avons commencé à prescrire les anti-TNF, nous étions très inquiets du risque infectieux de ces traitements. Nous recherchions les contre-indications et étions très prudents pour les patients avec des facteurs de risque d'infection sévère, pour lesquels nous assurions une surveillance accrue. Nous connaissons aujourd'hui bien ce risque et savons le gérer, ce qui nous permet de les prescrire beaucoup plus sereinement.

Notre principal espoir avec l'arrivée des biothérapies était d'arriver à stopper la progression structurale de la PR, ce qui a été possible. À la fin des années 2000, on a pu constater une réduction du nombre de prothèses posées. Le recours à la chirurgie corrective est devenu plus rare. On ne s'attendait pas à un tel impact de ces traitements, surtout aussi rapidement !

#### **Avec de tels résultats, avez-vous envisagé la guérison de la PR ?**

À la fin des années 2000, certains patients étaient en rémission de façon stable, et nous avons commencé à envisager l'arrêt des traitements. Le processus pathogénique avait été cassé : les patients n'avaient plus besoin d'anti-TNF, car ils n'avaient plus de TNF qui circulait. La notion de décroissance thérapeutique est apparue, avec la réalisation de plusieurs essais. Les résultats de ces essais, 10 ans plus tard, montrent

que la proportion de patients chez qui on peut arrêter complètement les traitements reste limitée, de l'ordre de 10 à 15 %. Clairement, les biomédicaments n'ont pas permis de guérir la PR. Ils ne permettent "que" de mettre la maladie en rémission durable, ce qui est déjà très bien.

Par le passé, nous avons beaucoup travaillé sur les mécanismes de la maladie et comment obtenir la rémission. Aujourd'hui plusieurs questions restent posées : comment maintenir cette rémission ? La poursuite du traitement est-elle la seule solution ? D'autres mécanismes entrent-ils en jeu lorsque la maladie redémarre ? Si oui, pourrait-on traiter ces patients autrement ?

#### **L'accès aux biothérapies était-il garanti pour tous les polyarthritiques qui en avaient besoin ?**

Au départ, la capacité de prescription était limitée en raison de l'enveloppe budgétaire publique globale mise à disposition pour ces traitements, de façon variable selon les régions. Il pouvait arriver qu'en fin d'année, l'enveloppe budgétaire ne permette pas d'initier un nouveau traitement par anti-TNF chez un patient. Les rhumatologues étudiaient le rapport bénéfice/risque : étant donné que les risques de ces traitements étaient perçus comme assez élevés (risque d'infection, de lymphome), le rhumatologue évaluait si la gravité de la polyarthrite justifiait le recours à ces médicaments "risqués". ►

### Existe-t-il encore des problèmes d'accès aux biomédicaments en France aujourd'hui ?

À ma connaissance, il n'y a pas de problème d'accès pour des raisons financières, mais éventuellement pour les patients qui n'ont pas facilement accès à un rhumatologue : dans les déserts médicaux en rhumatologie, pour les populations marginales ou immigrées ne maîtrisant pas la langue française... On parle aujourd'hui de "*health literacy*" (littératie en santé), c'est-à-dire la capacité des personnes à accéder et à comprendre l'information en santé pour être acteurs de leur prise en charge. Sans aide du médecin traitant, sans la possibilité de s'informer sur internet..., certains patients peuvent avoir des retards de diagnostic ou de prise en charge parce qu'ils n'ont pas été capables de s'orienter seuls dans le système de santé.

### Peut-on dire que la PR a été précurseur et a ouvert la voie à la prescription des biothérapies dans d'autres domaines ?

Oui ! La polyarthrite rhumatoïde a été la première des maladies inflammatoires auto-immunes à bénéficier de ce type de traitement. Pourquoi ? Parce qu'il existait des modèles animaux qui ont permis d'identifier des cibles thérapeutiques. Également parce que c'était une maladie suffisamment fréquente (un "marché" capable de susciter l'intérêt d'investisseurs industriels), et parce qu'à l'époque, il y avait eu un effort de standardisation des critères de jugement pour les essais thérapeutiques.

En pratique, les anti-TNF sont arrivés grâce aux chercheurs académiques qui ont identifié le rôle du TNF dans l'inflammation, puis trouvé la possibilité de

bloquer ce TNF par les anticorps monoclonaux dans les années 1990. L'industrie pharmaceutique s'est ensuite engagée dans la voie thérapeutique qui avait été ouverte.

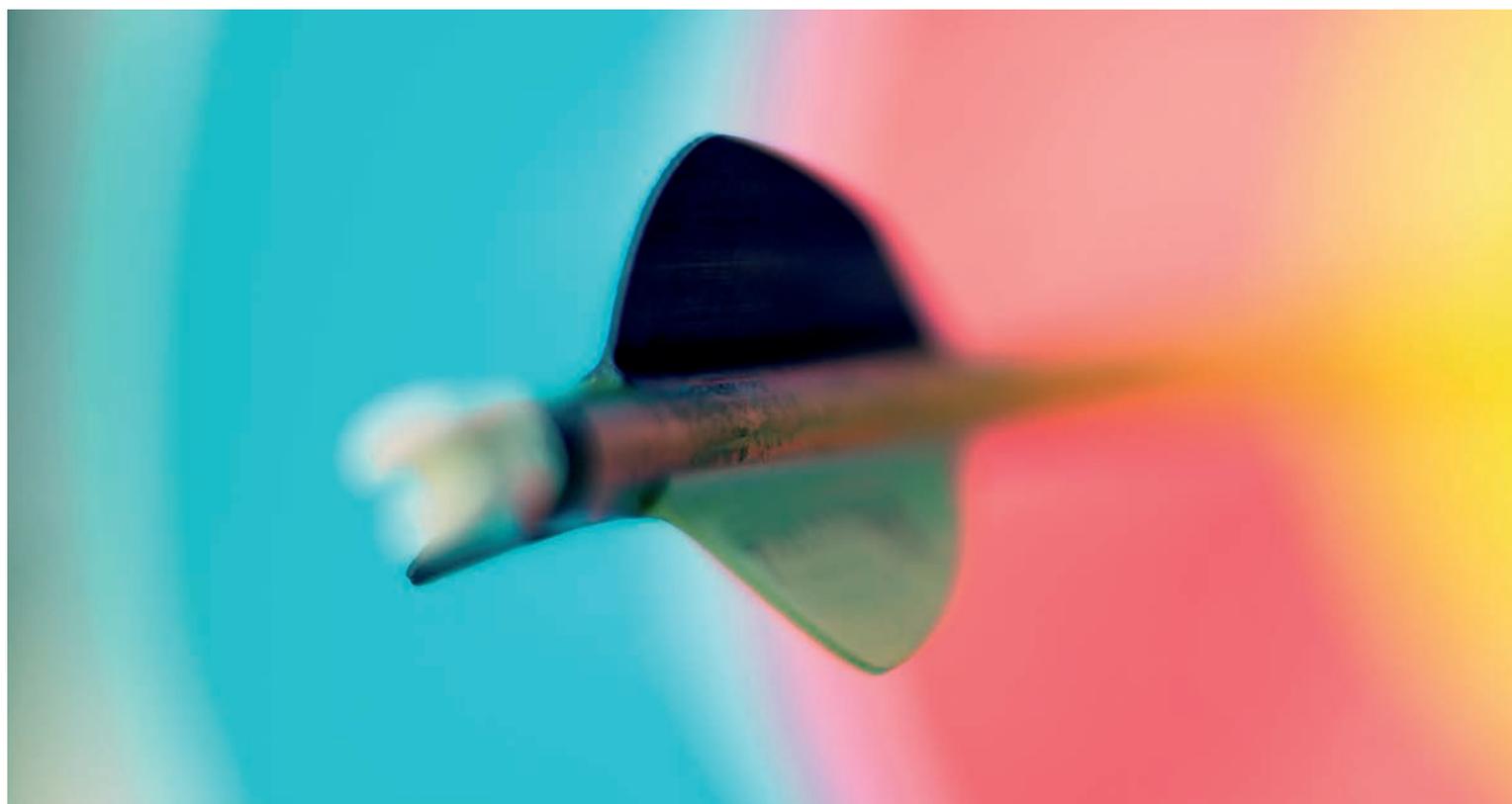
L'utilisation des anti-TNF dans la PR a sans doute permis de faire évoluer les pratiques : dans les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), les anti-TNF n'étaient prescrits au départ qu'au moment des crises. Avec le recul et la pratique dans la PR, notamment concernant le risque infectieux, les gastro-entérologues ont ensuite traité leurs patients de façon prolongée avec ces médicaments.

Les anti-TNF sont aujourd'hui prescrits en rhumatologie, en gastro-entérologie, en dermatologie et en médecine interne, le TNF alpha intervenant dans le mécanisme de nombreuses maladies.

### Que sait-on aujourd'hui sur les biomédicaments que l'on ne savait pas il y a 20 ans ?

Nous savons que ce sont des traitements suspensifs des rhumatismes qui permettent de changer le profil évolutif de la maladie avec moins d'inflammation, moins de dégâts structuraux, moins de complications en termes de comorbidités, notamment sur le plan cardiovasculaire.

Les biomédicaments permettent de moduler le système immunitaire plutôt que de le bloquer complètement, ce qui permet d'avoir un bon rapport bénéfice/risque. Un point important, que l'on ne connaissait pas il y a 20 ans, c'est le lien entre maladies inflammatoires et risque cardiovasculaire. En traitant efficacement la maladie inflammatoire, on constate une nette réduction du risque cardiovasculaire.



## Les traitements ciblés de la PR

Les traitements dits ciblés ont été développés lorsqu'on a pu identifier une cible dans le mécanisme de la maladie.

- **Les biothérapies ou biomédicaments** sont des traitements biologiques. Il s'agit soit d'anticorps monoclonaux, soit de récepteurs solubles. Environ 30 % des patients atteints de PR sont traités par biomédicaments.
  - Certains ciblent des cytokines qui jouent un rôle dans le processus inflammatoire : le TNF alpha, l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 1 (IL1). Des recherches sont en cours sur l'interleukine 2, qui aurait une action pour renforcer les lymphocytes régulateurs de l'organisme.
  - D'autres agissent sur les lymphocytes pour éviter l'emballement du processus inflammatoire : l'abatacept empêche la stimulation des lymphocytes T en bloquant le contact entre les cellules, et le rituximab agit sur les lymphocytes B en se fixant sur le récepteur CD20.
- **Les inhibiteurs de JAK** sont des traitements ciblés synthétiques. Trois sont actuellement sur le marché pour la PR et d'autres sont en cours de développement.

### Peut-on imaginer que d'autres cibles vont encore être identifiées dans la PR, avec le développement de nouveaux traitements ?

Oui bien sûr, la recherche est toujours très active. Aujourd'hui, des études sont menées sur les polyarthrites, des personnes qui ont des auto-anticorps de la PR (facteur rhumatoïde et anti-CCP) mais n'ont pas encore développé la maladie. Il serait intéressant de traiter ces personnes pour éviter qu'elles ne développent la maladie, mais probablement pas avec les mêmes médicaments que la PR active (il ne sert à rien de donner un anti-TNF à une personne qui n'en produit probablement que peu). Il y a peut-être moyen

de cibler d'autres mécanismes qui sont en cause, entre le moment où une personne commence à développer des auto-anticorps et le moment où la maladie clinique s'installe.

De même, pour les patients en rémission prolongée, qui n'ont plus besoin d'un traitement anti-inflammatoire ou immunomodulateur, il serait intéressant de trouver un traitement "anti-rechute". Des études sont en cours sur le sujet, pour identifier des marqueurs qui permettraient d'identifier une rechute pré-clinique, c'est-à-dire de prédire la rechute qui va arriver dans les semaines qui suivent, et ainsi de développer un traitement ciblé pour bloquer la reprise évolutive de la maladie.

La polyarthrite rhumatoïde n'est plus considérée comme une maladie unique mais comme une maladie qui a différentes séquences. Parallèlement à la recherche de nouveaux traitements pour bloquer certaines enzymes ou cytokines de l'inflammation, des études tentent de trouver des traitements ciblés en fonction des différentes séquences évolutives de la maladie.

### Pour conclure, souhaitez-vous adresser un message à nos lecteurs ?

En 20 ans, nous avons connu d'énormes progrès thérapeutiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Pour autant, nous ne savons toujours pas guérir cette maladie et si nous disposons de médicaments très efficaces, la place du rhumatologue reste essentielle pour accompagner les patients, assurer une surveillance, une gestion des éventuels effets indésirables. Les médicaments n'ont pas remplacé les médecins et les aspects humains de la médecine. ■



*Aujourd'hui, des études tentent de trouver des traitements ciblés en fonction des différentes séquences évolutives de la maladie.*