Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde

Biologics in rheumatoid arthritis

Khalid Testas[1], Samy Slimani[2], Lamia Djeghader[1]

1. Service de Médecine, EPH Khroub, Constantine, Algérie
2. Département de Médecine, Université Hadj Lakhdar, Batna, Algérie

Correspondance à :
Dr. Khalid TESTAS
testaskhalid@yahoo.fr

DOI:https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1109

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License **(CC BY 4.0)**, qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La rémission ou le bas niveau d'activité de la maladie sont devenus le principal objectif de la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), grâce aux immunosuppresseurs et surtout à une classe thérapeutique ciblée et efficace appelée la biothérapie. Les biologiques utilisés dans la PR ont prouvé leur efficacité clinique et aussi sur la progression structurale de la maladie, et depuis ils font parties des recommandations de stratégie thérapeutique. Les anti TNF alpha avec leur cinq molécules constituent les bDMARDs les plus prescrits au monde dans la PR depuis sa commercialisation durant les années 1990, puis l'arsenal thérapeutique n'a cessé de s'enrichir en ciblant d'autres acteurs de l'inflammation rhumatoïde ; la cytokine IL1 (Anakinra), les CD20 des lymphocytes B (Rituximab), les molécules de costimulation des lymphocytes T (Abatacept), l'IL6 (Tocilizumab) et dernièrement les petites molécules intracellulaires (janus kinases), le Tofacitinib.

ABSTRACT

Remission of low disease activity have become main goals in the management of rheumatoid arthritis (RA), thanks to immunosuppressants but more importantly to a new emerging drug called biologics. Biologics used in RA have proved their efficacy on symptoms as well as radiographic progression, and they have been integrated into the recommendations for the management of RA. TNF alpha inhibitors with their five different molecules are the most prescribed bDMARDs in the world since their approval during the 1990s. Since then, more molecules were made available, targeting other compounds of the rheumatoid inflammation: IL1 (Anakinra), CD20 B cells (Rituximab), costimulation molecules of T cells (Abatacept), IL6 (Tocilizumab) and more recently small molecules inhibitors (janus kinases), Tofacitinib.

الملخص

ان تحسن أو انخفاض مستوى نشاط المرض اضحت الهدف الرئيسي للتكفل العلاجي لاتهاب المفاصل الروماتيزمي بفضل فئة العلاجية المثبطة للمناعة وخاصة فئة فعالة تسمى العناصر الحيوية. ان **العناصر الحيوية** المستخدمة في العلاج أثبتت فعاليتها السريرية وأيضا في التطور الهيكلي للمرض، وعليه فهي تشكل جزءا من الاستراتيجية العلاجية. ان مضادات عامل نخر الورم الفا :(anti TNF - alpha) الخمسة جزيئات هي الاكثر استعمالا في العالم منذ بدء العمل بها في 1990 ، ثم ان الترسانة العلاجية لم تتوقف عن التعززمن خلال استهداف عوامل اخرى مسؤولة عن التهاب المفاصل (سيتوكين IL1 و CD20 للخلايا اللمفاوية ب IL6' و مؤخرا الجزيئات داخل الخلية .(Tofacitinib

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie inflammatoire la plus fréquente, et qui a connu les plus grands progrès en matière de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Elle est caractérisée par une inflammation synoviale chronique, responsable d'une destruction progressive du cartilage et de l'os sous chondral. La rémission ou le niveau bas d'activité de la maladie sont devenus le principal objectif de la prise en charge thérapeutique grâce à des immunosuppresseurs et surtout à une classe thérapeutique ciblée et efficace : la biothérapie ou bDMARDs.

La biothérapie est un terme générique qui désigne « un traitement utilisant une molécule, des cellules ou des tissus » dont leur développement a été basé sur des concepts physiopathologiques de la maladie, en ciblant les principaux acteurs de l'inflammation (1). En rhumatologie et surtout pour la polyarthrite rhumatoïde, l'histoire de la biothérapie a commencée par la découverte du TNF alpha et et de l'IL1 comme des cytokines majeures de l'inflammation et qui a donnée par la suite la possibilité de les cibler par des anticorps monoclonaux, constituant ainsi un grand moment de l'histoire de la PR (2).

QUELS SONT LES ACTEURS DE L'INFLAMMATION RHUMATOÏDE CIBLÉS PAR LA BIOTHÉRAPIE ?

L'auto-immunité dans la PR constitue le model type dans la recherche des traitements ciblés par la biothérapie. La réaction inflammatoire est la résultante d'une cascade d'interactions cellulaires, dominées par l'immunité humorale, dont l'acteur principal est le lymphocyte B, et par l'immunité cellulaire représentée par les lymphocytes de la ligne T (3). Une grande partie d'interaction entre ces cellules est assurée par les cytokines pro-inflammatoires : TNF alpha, IL1, IL6, INF gamma qui ont un rôle d'amplificateur de la réaction inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde (4).

Le développement des anticorps monoclonaux d'une grande spécificité et affinité antigénique a donné la possibilité de moduler le processus inflammatoire en ciblant les éléments suivants :

- Cibles cellulaires : lymphocytes T et B.
- Cytokines : TNF alpha, IL6, IL1… (5).

Pour citer l'article :

Testas K, Slimani S, Djeghader L. Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde. Batna J Med Sci 2014;1(1):34-37. https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1109

- Une nouvelle cible a été récemment développée, ce sont les petites molécules intracellulaires impliquées dans la transduction des signaux de stress comme les janus kinase (JAK) (6).

PLACE DE LA BIOTHÉRAPIE DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

Les traitements de fond, appelés aussi DMARDs (*disease modifying antirheumatic drugs*), constituent la pierre angulaire de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. La biothérapie est une classe d'apparition récente qui fait partie d'une classification thérapeutique basée sur le mécanisme d'action de ces médicaments :

- **Les traitements synthétiques** (sDMARDs) : incluant des molécules classiques (csDMARDs) comme le méthotrexate, léflunomide et salazopyrine, et aussi une nouvelle sous-classe ; les synthétiques ciblés (tsDMARDs) incluant le tofacitinib.
- **Les biologiques** (bDMARDs) : avec ses molécules originales (boDMARDs) infliximab, adalimumab, rituximab et les autres, mais aussi les biosimilaires (bsDMARDs) (7).

BIOTHÉRAPIE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON LES RECOMMANDATIONS EULAR 2013

Ces recommandations sont faites par un groupe d'experts en rhumatologie et autres, dont le but est de standardiser et d'améliorer la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active (8). Constituées par 14 recommandations de stratégie thérapeutique dont la biothérapie est concernée par cinq d'entre elles (8-12) (9) :

- Un bDMARD peut être additionné à un csDMARD en cas d'inefficacité de ce dernier et en présence de facteurs de mauvais pronostic.
- Tout les bDMARDs peuvent être associés au méthotrexate sauf pour le tocilizumab qu'on peut l'utiliser seul ou en association.
- Si ce premier bDMARD est inefficace, on peut le substituer par un autre avec la même cible ou par un biologique de mécanisme d'action différent.
- Le tofacitinib qui n'est pas un biologique, peut être utilisé en cas d'inefficacité des bDMARDs.
- En cas de rémission prolongée, on peut faire une dégression des biologiques en baissant la dose ou en espaçant les prises. (9)

LES DIFFÉRENTES BIOTHÉRAPIES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les différents médicaments biologiques utilisées dans la PR peuvent être classées selon leurs cibles comme suit :

LES ANTICYTOKINES

Les principales cytokines ciblées par la biothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde sont le TNF alpha, IL1 et l'IL6.

Les anti-TNF alpha :

Le TNF alpha occupe une place importante dans le processus inflammatoire et l'immunité innée en se fixant sur l'un de ses récepteurs TNF R1 (P55), et le TNF R2(P75) (10).

Les anti TNF constituent l'une des plus grandes découvertes thérapeutiques du 20ème siècle, et c'est la biothérapie la plus prescrite au monde.

Bilan préthérapeutique :

Emanant du rôle physiologique du TNF alpha comme anti-infectieux et anti tumoral :

- Hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, transaminases, sérologies virales, anticorps anti nucléaires, intradermoréaction à la tuberculine et le Quantiferon (11).
- Recherche d'un foyer infectieux, des antécédents de tumeur, d'une insuffisance cardiaque et d'une maladie démyélinisante.
- Mise à jour du calendrier vaccinal (11).

Molécules :

Trois anti TNF sont actuellement disponibles en Algérie : infliximab, adalimumab et etanercept, tandis que deux autres ne sont pas encore commercialisés : golimumab et certolizumab. (Voir **Tableau 1**).

Effets secondaires et surveillance :

Emanant des registres nationaux et des méta-analyses (11) :

- Risque infectieux : tuberculose et réactivation virale.
- Risque tumoral : les anti TNF pourraient avoir un rôle facilitateur surtout pour les cancers des poumons, les lymphomes, et celui de la peau non mélanome.
- Réactions cutanées au point d'injection ou de perfusion.
- Induction des anticorps anti nucléaires.
- Maladie démyélinisante et insuffisance cardiaque.
- Les anti TNF sont contre indiqués en cas de grossesse ou allaitement, et la conception n'est possible qu'après 5 demi-vies de l'arrêt de l'anti TNF.

Indications :

Un anti TNF est indiqué en cas de réponse insuffisante au méthotrexate et/ou à un autre csDMARD, à pied d'égalité que les autres bDMARDs (sauf le rituximab) (9). Si réponse insuffisante ou échappement à un 1er anti TNF, on peut le changer (switcher) par un autre anti TNF ou par un autre bDMARD (9).

Anti-IL1 :

Un taux élevé d'IL1β a été retrouvé dans le plasma et le liquide synovial des patients souffrants d'une polyarthrite rhumatoïde (12). L'Anakinra (Kinetret®) est un antagoniste recombinant humain du récepteur de l'IL1, qui a prouvé son efficacité dans la PR, mais d'une façon modeste par rapport aux autres biologiques. Administré en sous cutané à raison de 100 mg/j (13). Les effets secondaires à surveiller sont les mêmes que sous anti TNF. Son indication est réservée aux cas résistants au méthotrexate ou à un autre csDMARD.

Anti-IL6 :

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire, dont le rôle dans la pathogénie de la PR est prouvé avec un tropisme systémique et articulaire (14,15). La première molécule développée (disponible en Algérie) est le Tocilizumab qui neutralise l'effet de l'IL6 en bloquant son récepteur membranaire. Son efficacité a été prouvée dans plusieurs études : OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION et LITHE (16). Administré par voie intra veineuse à raison de 8mg/kg chaque 4 semaines. Comme les autres biologiques, il faut surveiller le risque infectieux, le risque de cytolyse hépatique, de

Tableau 1 : caractéristiques et usage des cinq anti TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde.

Anti TNF	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab	Golimumab
Nom commercial	Remicade®	Humira®	Enbrel®	Cimzia®	Simponi®
Nature	Anticorps monoclonal chimérique	Anticorps monoclonal humanisé	Récepteur soluble du TNF alpha	Anticorps monoclonal à deux régions de liaison PEG	Infliximab complètement humanisé
Dose	3-5 mg/kg/ 8 semaines après induction	40 mg chaque 2 semaines	50 mg chaque semaine	200 mg chaque 2 semaines après induction	50 mg chaque mois
Demi-vie	8-10 jours	10-20 jours	4 jours	≈ 14 jours	7-20 jours
Administration	Intra veineuse	Sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée
Efficacité, études	ATTRACT ASPIRE	ARMADA DEO19 PREMIER	TEMPO ERA	GO-FORWARD GO-AFTER GO-BEFORE	RA-I RA-II

neutropénie et de thrombopénie et la perturbation du bilan lipidique (11). Il est réservé aux échecs ou intolérance au méthotrexate et/ou à un autre synthétique (9).

Anti-lymphocytes B :

Le rôle des lymphocytes B dans l'inflammation rhumatoïde est indiscutable par le biais des auto anticorps ou par stimulation des autres cellules immunocompétentes. Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui induit l'apoptose des lymphocytes B, en se fixant sur son récepteur membranaire CD20 (17). Il est approuvé dans plusieurs essais : MIRROR, REFLEX, SERENE et IMAGE (18,19). Le bilan pré thérapeutique consiste à la recherche des antécédents de maladie chronique, d'infection sévère, de cardiopathie, et un bilan similaire à celui des anti TNF avec un dosage pondéral des immunoglobulines (11). Le Rituximab (Mabthera®) est administré par voie intra veineuse à raison de 1000 mg en deux perfusions espacées de 15 jours (11). Il est réservé aux échecs et/ou intolérance à un anti TNF ou un autre bDMARD, et dans certaines situations (lymphome ou maladie démyélinisante) après échec au méthotrexate (9).

Anti-lymphocytes T :

L'abatacept est une protéine de fusion comportant le CTLA4 qui va inhiber l'interaction de CD28 (récepteur présent sur les lymphocytes T) et le complexe CD80/CD86 (présent sur les cellules présentatrices d'antigène) entravant ainsi la transduction des signaux stimulateurs (20). Il est indiqué en cas d'échec au méthotrexate ou un autre cs DMARD et aussi après inefficacité d'un anti TNF, à raison de 10 mg/kg chaque 4 semaines par voie intraveineuse et aussi en sous-cutané chaque semaine (9). Il n'est pas disponible en Algérie.

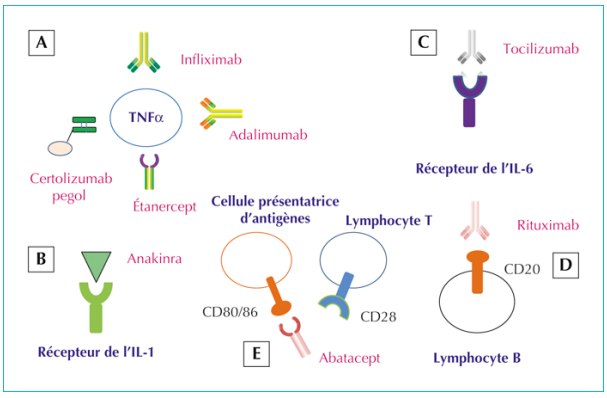

Figure 1 : schéma résumant les différentes biothérapies disponibles actuellement dans la PR, avec leurs cibles cellulaires ou moléculaires.

NOUVELLES CIBLES : LES PETITES MOLÉCULES INTRACELLULAIRES

Tofacitinib est la première molécule inhibant le JAK1 et JAK3 (janus kinase), qui a prouvé son efficacité clinique (cinq études) dans la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie de la sous-classe des synthétiques ciblés (stDMARD) (9), administré par voie orale à raison de 5mg deux fois par jour, et réservé en cas d'échec aux autres biologiques (21). Il a eu l'autorisation de mise sur le marché en Russie, Japon et aux USA, pour l'instant. La surveillance est principalement hépatique, hématologique et du risque infectieux. Le risque carcinologique ne semble pas plus important qu'avec les biologiques.

QUELLE BIOTHÉRAPIE POUR QUEL PATIENT ?

La révolution des biologiques nous a fourni un large panel de bDMARDs dont le choix est souvent difficile en l'absence des recommandations de stratégie basées sur des études face à face, ce qui nous amène à adopter le concept du choix personnalisé (22) basé sur les déterminants suivants :

- Le profil de la maladie : activité, degré de progression structurale et son retentissement fonctionnel.
- Le profil du malade : âge, mode de vie, comorbidités, ses habitudes et ses préférences.
- Pharmacologie de la biothérapie : sa nature chimérique ou humanisée, demi-vie, posologie, voie et rythme d'administration.
- Le cout annuel de la biothérapie par malade, surtout dans les petits centres hospitaliers où le budget est limité.
- Les données de la littérature, provenant des cohortes, des registres nationaux et des études de stratégie.
- Les recommandations des sociétés savantes, des groupes d'experts et les autorités de santé.
- L'expérience de chaque rhumatologue ou service de rhumatologie pour chaque biothérapie.

CONCLUSION, PERSPECTIVES

La polyarthrite rhumatoïde a changé de visage depuis l'arrivée des biothérapies, permettant d'atteindre l'objectif de la rémission de la maladie et de stopper la progression structurale. Les voies de la recherche fondamentale pour contrôler l'inflammation rhumatoïde sont de plus en plus importantes et prometteuses :

- Ciblage des autres voies de cytokines ou des facteurs intracellulaires comme les kinases.
- Exploitation du concept de vaccination en induisant la production des anticorps anti cytokines endogènes.

- Traitement à l'aide des cellules souches mésenchymateuses, en exploitant ses capacités inhibitrices et réparatrices.
- Immunothérapie cellulaire « adoptive » par injection des lymphocytes T éduquées à reconnaitre des antigènes bien déterminés.

L'aventure des traitements biologiques ne fait que commencer !

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

2. Loo L, Robinson MK, Adams GP. Antibody engineering principles and applications.Cancer J 2008;14:149-53.
3. Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases : is everything lack of homeostatic balance? 2009 Arthritis Res Ther 11 (5) : 246.
4. Stohl W, Looney RJ. B cell depletion therapy in systemic rheumatic diseases: Different strokes for different folks? Clin Immunol 2006;121:1-12.
5. Dayer JM. The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2002;69 : 123-32.
6. McInnes IB and Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nature Rev 2007;7: 429-42.
7. Kyttaris VC. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. Drug Des. Devel. Ther.2012 ; 6, 245–250.
8. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73:3–5.
9. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1004–9.
10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.
1. Tracey D, Klareskog L, Sasso E.H et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117: 244-79.
11. www.cri-net.com. Last accessed March 16th, 2014.
12. Dayer JM. The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Rev rhum 2002;69: 207-17.
13. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004;63: 1062-8.
14. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6 : from basic science to medicine. Arthritis Res 2004;4 (suppl 3): S233-S242.
15. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmunity reviews 2009;8: 538-42.
16. Fleischmann R, Burgos-vargas R, Alecock E et al. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progresion and improves physical function in rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) at 2 years with increasing clinical efficacy over time [abstract]. Arthritis Rheum 60 (Suppl) 2009;10 : 637.
17. Semerano L, Boissier MC. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. Med Sci 2009 ;25: 1108-12.
18. Rubbert-Roth A, Tak PP, Bombardieri S et al. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA : results of a phase III randomized study (MIRROR). Rheumatology 2010;49(9):1683-93.
19. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006;54: 2793-806.
20. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. J Clin Invest 1999;103: 1243-52.
21. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib monotherapy in Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 2012;367(6), 495–507.
22. Fautrel B, Guillemin F, Meyer O et al. Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. Arthritis Rheum 2009;61: 425-34.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :
- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com
ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com