

LES BIOTHÉRAPIES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE: QUOI DE NEUF ?

Le traitement classique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) concerne les corticoïdes, les anti-inflammatoires non- stéroïdiens (AINS), certains immunosuppresseurs cytotoxiques tel que le Méthotrexate et des anti-paludéens.

Par opposition à ces substances chimiques dont l'action est systémique et non- spécifique, les biothérapies utilisent des substances biologiques produites par recombinaisons génétiques, et ciblant de manière spécifique différents éléments de la réponse immunitaire, qui dans la PR est pathologiquement dirigée contre les membranes synoviales et cellules de l'articulation.

Incidence et pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une connectivite systémique de nature auto-immune se développant sur un terrain génétiquement prédisposé, et qui avec une prévalence de 0,8 à 1% de la population générale constitue la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. Elle peut apparaître à tout âge, de l'enfant au vieillard, et affecte 4 fois plus de femmes que d'hommes.

On observe cependant chez l'adulte deux pics d'incidence, l'un vers l'âge de 30 ans et l'autre aux environs de la pré- ménopause.

Il s'agit d'une arthropathie inflammatoire évolutive, entraînant des érosions osseuses avec destruction progressive des cartilages articulaires, et s'installant après une phase prodromique de durée variable. La réaction inflammatoire initialement localisée aux niveaux des articulations peut s'étendre par la suite à d'autres organes



tels que reins, poumons et cœur. Le principal élément de susceptibilité génétique est représenté par l'allèle HLA-DR4 du système majeur d'histocompatibilité (HLA) dont la présence chez les malades avec PR est significativement plus fréquente par rapport à la population générale.

La réponse immunitaire en cas de PR est caractérisée par une production excessive et incontrôlée de diverses cytokines pro- inflammatoires, dont principalement TNF- α , IL-1 β et IL-6, qui activent les cellules de la membrane synoviale et stimulent la formation locale de nouveaux vaisseaux sanguins (néo angiogenèse).

Les principales cellules synoviales ciblées par la réponse auto immune sont les synoviocytes, les chondrocytes et les ostéoclastes.

Sous l'action du TNF- α et d'IL-6, une sous population de synoviocytes entame une prolifération anarchique (pannus), alors que les chondrocytes sécrètent des enzymes protéolytiques tels que les métallo protéinases, responsables de la destruction progressive du cartilage articulaire (chondrolyse).

La différenciation des précurseurs des ostéoclastes (pro ostéoclastes) en ostéoclastes matures nécessite l'expression à leur membrane des récepteurs RANK et l'activation de ces derniers par leur ligand naturel RANK L présent au niveau des fibroblastes, ostéoblastes, cellules endothéliales et lymphocytes T. En augmentant la synthèse de RANK L par ces cellules, TNF- α et IL-6 favorisent la maturation et l'expansion des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse et des lésions irréversibles de la PR.

Biothérapies ciblant les cytokines pro-inflammatoires

Plusieurs anticorps monoclonaux (ACM) dirigés contre TNF- α (Infliximab, Adalimumab, etc.), de même que la forme soluble du récepteur pour cette cytokine (Etanercept) sont actuellement utilisés et ont constitué un progrès majeur dans le traitement de la PR au cours des 10 dernières années. Ce type de biothérapie a permis un contrôle rapide et durable de l'inflammation, ainsi qu'une amélioration clinique, et cette efficacité est renforcée par l'administration concomitante de Méthotrexate. La tolérance est très satisfaisante, avec toutefois un risque légèrement accru d'infections bactériennes ou opportunistes.

Une autre approche concerne l'inhibition de IL-1 β par administration d'un antagoniste de son récepteur spécifique dont le nom commercial est Anakinra, et qui a également démontré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiologique chez les patients avec PR, mais de façon toutefois moins spectaculaire que celle obtenue avec les anti-TNF- α . L'association avec le méthotrexate est également recommandée pour augmenter la réponse thérapeutique à Anakinra.

L'inhibition de IL-6 est obtenue par un ACM humanisé (Tocilizumab), dirigé contre son récepteur spécifique et à action antagoniste. Cette approche s'est révélée prometteuse sur les plans clinique et radiologique, surtout en association avec le méthotrexate, même si des études complémentaires sont encore souhaitées pour confirmer ces résultats et mieux documenter les aspects de tolérance du produit.

Biothérapies ciblant les lymphocytes

Rituximab (Mabthera®) est un ACM humanisé, dirigé contre les molécules de surface CD20 qui sont des marqueurs spécifiques et exclusifs des cellules de la lignée des lymphocytes B à l'exception des plasmocytes, et qui est actuellement utilisé dans le traitement de lymphomes et de la leucémie lymphocytaire chronique, de même que dans certaines maladies auto-immunes. L'efficacité de Mabthera® a été démontrée dans la PR, avec toutefois une réponse retardée nécessitant quelques semaines à quelques mois. En ciblant tous les lymphocytes B y compris les cellules B mémoires, cet ACM entraîne leur déplétion et supprime la production d'auto-Acs.

Une protéine recombinante de fusion a été construite, entre le récepteur inhibiteur CTLA-4 des lymphocytes T et le domaine constant d'une IgG. Cette protéine

nommée Abatacept a été testée avec succès dans certains rejets de greffes d'organes, et quelques maladies auto-immunes dont la PR, où son efficacité clinique est augmentée par l'administration conjointe de méthotrexate.

Biothérapies ciblant les cellules de l'articulation

L'ostéoprotégérine (OPG) est la forme soluble du récepteur RANK indispensable à la maturation et expansion des ostéoclastes. En neutralisant le ligand naturel RANK L des récepteurs, l'OPG supprime la résorption osseuse résultant de l'activité des ostéoclastes, et est actuellement principalement indiquée dans l'ostéoporose.

L'OPG de même qu'un ACM ciblant RANK L sont actuellement à l'étude dans la PR.

Rédaction : Dr Marcel Delire