

EULAR 2018
LE RENDEZ-VOUS DU CONGRÈS EUROPÉEN
EN RHUMATOLOGIE
INNOVATIONS ET PERSPECTIVES

DOSSIER DE PRESSE JUIN 2018

Avec le soutien institutionnel de Lilly France

Contacts presse – Agence PRPA

Damien Maillard | damien.maillard@prpa.fr | 01 46 99 69 61 | 06 80 28 47 70
Danielle Maloubier | danielle.maloubier@prpa.fr | 06 24 26 57 90 | 01 77 35 60 93

INNOVATIONS ET PERSPECTIVES EN RHUMATOLOGIE

Les rhumatismes atteignent les os, cartilages, muscles, tendons ou encore ligaments. Ces maladies de l'appareil locomoteur touchent plus de 12 millions de Français, dont 9 millions souffrent d'arthrose, et 600 000 de rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite)¹. Ces douleurs articulaires impactent fortement le quotidien, notamment la qualité du sommeil et la capacité à pratiquer des activités sportives ou de loisirs, mais aussi la vie professionnelle et la vie familiale.

Le congrès européen en rhumatologie EULAR est un rendez-vous incontournable des professionnels de santé pour comprendre et anticiper les innovations thérapeutiques, les modifications dans la prise en charge et l'accompagnement des patients.



De retour du congrès de l'EULAR, trois rhumatologues universitaires, praticiens et experts dans leur domaine vous proposent un décryptage des temps forts et des actualités de ce rendez-vous incontournable de la recherche médicale et scientifique en rhumatologie.

Pr Bernard Combe (CHU de Montpellier, rédacteur en chef de *La Lettre du Rhumatologue* et *RMD Open*, revue de l'EULAR)

Pr Bruno Fautrel (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris)

Pr Corinne Miceli-Richard (hôpital Cochin, AP-HP, Paris)

- ⇒ Importance de l'activité physique dans les maladies rhumatologiques
- ⇒ Arthrose – Retrouver du mouvement
- ⇒ Nouvelles stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde
- ⇒ Perspectives dans le lupus systémique
- ⇒ Quelles nouveautés dans la prise en charge de la spondyloarthrite axiale et du rhumatisme psoriasique ?

¹ Données INSERM. <https://presse.inserm.fr/1-francais-sur-2-souffre-de-douleurs-articulaires/25303/>

IMPORTANCE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LES MALADIES RHUMATOLOGIQUES

La douleur, l'inflammation et la diminution d'activité physique qui en résulte limitent les déplacements quotidiens des patients et réduit leur vie sociale. La gestion quotidienne des symptômes des patients atteints de maladies rhumatologiques doit intégrer l'activité physique et les exercices, qui ont des effets à court et à long terme.



En 2018, l'EULAR² a mis en avant l'importance de l'activité physique dans les maladies rhumatologiques. Une place particulière a été réservée à toutes les communications portant sur ce thème.

Une méta-analyse³ des études publiées sur ce sujet incluant 44 essais cliniques randomisés et contrôlés, et représentant 3 469 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondyloarthrite et d'arthrose a permis de démontrer l'efficacité des activités physiques sur la force musculaire et la bonne santé cardiovasculaire.

Deux autres publications ont souligné l'importance d'individualiser ces conseils d'activité physique :

- en considérant les besoins de chaque patient et la promotion de ces activités par le système de santé⁴,
- en mettant en regard les besoins en activité physique et le risque cardiovasculaire du patient⁵.

À retenir : Du simple conseil, l'activité physique devient un élément à part entière de la prise en charge. Les professionnels de santé mettent en place désormais un véritable coaching du patient autour de cette activité physique.

Une étude⁶ sur 150 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a d'ailleurs permis de montrer que les patients coachés au bout de 18 mois présentaient des critères biologiques meilleurs que ceux du groupe témoin.

Une autre publication⁷ a détaillé la construction d'un MOOC (enseignement à distance) pour une mise en place facilitée de ce coaching pour des patients atteints d'arthrite rhumatoïde.

² EULAR 2018 – D'après MD Iversen, abstr. SP0084, actualisé.

³ EULAR 2018 – D'après AK Rausch, abstr. SP0085, actualisé.

⁴ EULAR 2018 – D'après K Niedermann, abstr. SP0086, actualisé.

⁵ EULAR 2018 – D'après M Nurmohamed, abstr. SP0087, actualisé.

⁶ EULAR 2018 – D'après T Thomsen *et al.*, abstr. OP0219-HPR, actualisé.

⁷ EULAR 2018 – D'après S Trope *et al.*, abstr. OP0012-HPR, actualisé.

ARTHROSE – RETROUVER DU MOUVEMENT

Pathologie articulaire très fréquente : l'arthrose toucherait plus de 35 % des individus de plus de 75 ans. Elle résulte de la dégradation naturelle du cartilage avec l'âge et le temps. Tissu souple et élastique, le cartilage recouvre les extrémités des os, il est essentiel à la fonctionnalité de l'articulation. L'arthrose peut toucher diverses articulations : l'épaule, la main, la hanche... L'arthrose du genou, également appelée gonarthrose, peut être favorisée par de nombreux facteurs : la génétique, les blessures, les surpoids, le métabolisme, etc. Elle peut entraîner des difficultés à la marche et à la pratique de certains sports, et retentir sur l'autonomie des patients.

Le retour au mouvement est l'objectif principal de la prise en charge. Afin de réduire les contraintes de pression au niveau du genou et d'assurer un contrôle neuromusculaire des membres inférieurs, des chaussures biomécaniques ont été testées. Sous la semelle, deux « pods » convexes étaient ajustés pour chaque patient en fonction de l'analyse posturale statique et dynamique des jambes.



L'étude⁸ portait sur 220 patients ayant une gonarthrose de stade Kellgren-Lawrence supérieure à 2 accompagnée de douleurs persistantes depuis 6 mois. Les chaussures devaient être portées initialement 30 minutes par jour, puis progressivement jusqu'à 5 heures par jour.

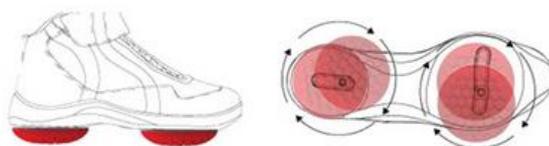
À 24 semaines, les patients avec les chaussures à « pods » convexes avaient une diminution plus importante de la douleur, de la raideur et de la fonction du genou arthrosique sur l'échelle du WOMAC. La tolérance de la chaussure était bonne.

À retenir : Les traitements médicamenteux de l'arthrose n'ont pour l'instant pas été à la hauteur des espérances des patients et des professionnels de santé. Des actions biomécaniques peuvent aujourd'hui avoir un effet réel sur la diminution des douleurs et la reprise du mouvement.

Dispositif de chaussure biomécanique



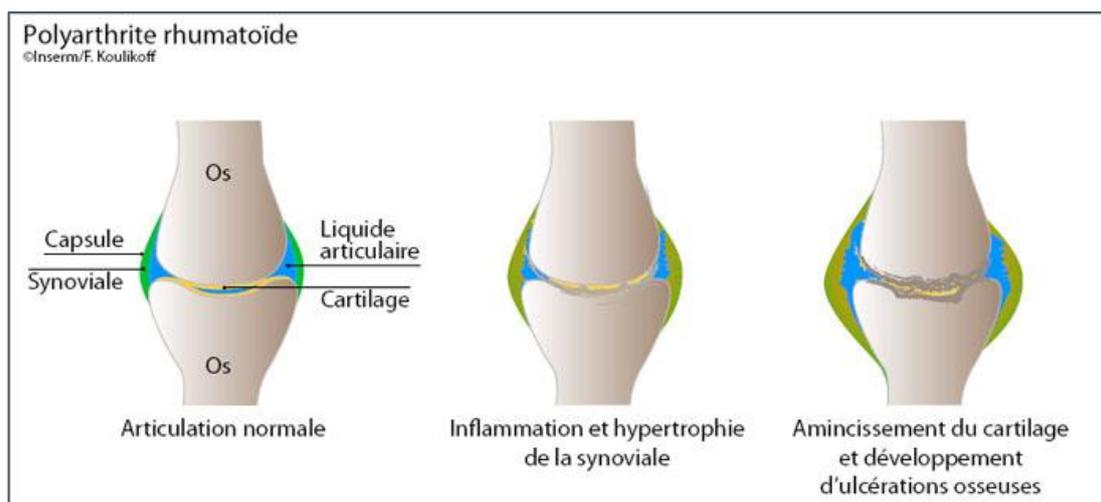
- Deux *pods* convexes avec différents degrés de convexité et de diamètre sous le talon et l'avant-pied



⁸ EULAR 2018 – D'après Reichenbach S et al., abstr. LB0002, actualisé.

NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fait partie de la famille des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)⁹. C'est une maladie auto-immune caractérisée par l'inflammation et la destruction progressive des articulations¹⁰. L'inflammation (ou réaction inflammatoire) est le système qui permet à notre organisme de nous défendre contre les agressions (chimiques, toxiques, microbiennes...). Dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde, la réaction immunitaire est dérégulée, exagérée et stimulée en permanence, ce qui conduit à une inflammation chronique qui est néfaste au niveau articulaire et qui entraîne des lésions de l'articulation¹¹.



La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées inflammatoires qui sont variables en durée et en intensité. Des complications le plus souvent articulaires apparaissent ; les articulations s'abîment, ce qui peut entraîner des difficultés dans les gestes de la vie courante. Dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde active, les patients rapportent des douleurs intenses et des gonflements de plusieurs articulations, un long déverrouillage matinal qui peut concerner toutes les articulations mais surtout les mains et les pieds, des réveils nocturnes. La polyarthrite rhumatoïde s'accompagne le plus souvent d'une grande fatigue¹².

Plus de 23 millions de personnes dans le monde souffrent de cette maladie¹³, qui touche trois à quatre fois plus de femmes que d'hommes. En France, la polyarthrite rhumatoïde touche 0,35 %¹⁴ de la population, soit plus de 200 000 personnes.

⁹ Site web SFR: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>

¹⁰ American College of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis, http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/ra.asp. Accessed Dec 05, 2016.
Hand Clinics, Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135413/pdf/nihms305780.pdf>. Accessed Dec 05, 2016.

¹¹ site web SFR: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>

¹² site web SFR: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>

¹³ WHO Global Burden of Disease Report, (table 7, page 32) 2004, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed Dec 05, 2016.

¹⁴ Fautrel B, et al. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35%. Joint Bone Spine (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.05.010>

Les vingt dernières années ont connu un essor considérable des biothérapies, avec notamment les anti-TNF, permettant dans la plupart des cas une amélioration notable des symptômes et même, plus rarement, une rémission complète prolongée.

Tout savoir sur les biothérapies anti-TNF

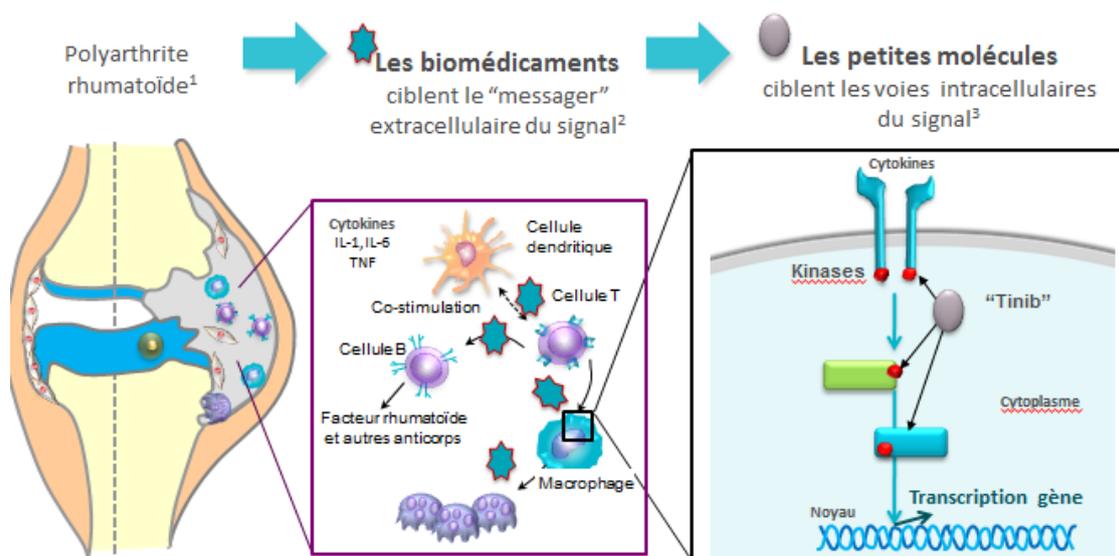
Le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) est une cytokine (protéine) sécrétée par certains types de globules blancs qui interviennent dans les réactions immunitaires et le processus inflammatoire.

Les biothérapies anti-TNF sont des anticorps ou des récepteurs solubles qui reconnaissent la protéine TNF, se fixent sur cette protéine et stoppent ainsi son action. Ce qui permet une diminution de l'inflammation des tissus. Les symptômes sont améliorés et ces médicaments ralentissent les érosions osseuses, et donc le handicap associé.

Ces biothérapies sont efficaces, elles s'administrent par voie injectable, si possible en association avec le méthotrexate (MTX). Actuellement, une dizaine de biothérapies sont à la disposition des rhumatologues.



Plusieurs études présentées au congrès EULAR 2018 démontrent l'intérêt de petites molécules (dont deux disponibles depuis ces derniers mois en France : le tofacitinib et le baricitinib), avec un nouveau mode d'action (inhibiteur de certaines enzymes intracellulaires, des kinases) dans le traitement de la PR. Une nouvelle molécule a été présentée à l'EULAR.



Ces inhibiteurs enzymatiques s'administrent par voie orale, avec ou sans méthotrexate, avec une bonne tolérance. Parmi ces inhibiteurs : l'upadacitinib, un inhibiteur de JAK 1 (Janus Kinase 1). Les JAK sont des enzymes présentes dans les tissus inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde.

Étude SELECT-MONOTHÉRAPIE¹⁵ sur l'upadacitinib, menée chez 648 patients, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib en monothérapie chez des patients insuffisamment répondeurs au méthotrexate. À la fin des 14 semaines, les pourcentages de patients en rémission étaient de 8 % dans le groupe MTX, de 28 % dans le groupe upadacitinib 15 mg/j et de 41 % dans le groupe upadacitinib 30 mg/j.

Par ailleurs, l'upadacitinib était significativement plus efficace que le méthotrexate quel que soit le critère de jugement.

À retenir : Les inhibiteurs enzymatiques peuvent donc être utilisés en monothérapie, ce qui est particulièrement intéressant pour les patients qui ne supportent pas le méthotrexate.

Risque infectieux postopératoire des biothérapies

Les questions posées à l'EULAR concernaient également le risque infectieux des biothérapies, puisqu'elles agissent en modulant le système immunitaire.

Une étude rétrospective¹⁶ de deux bases de données américaines sur la période 2006-2015 a permis d'analyser le risque infectieux postopératoire sur 11 021 prothèses de genou ou de hanche.

Au total, 860 (7,8 %) infections sévères dans les 30 jours postopératoires ont été identifiées, et 246 dans l'année postopératoire, sans différence entre les biothérapies. Par contre, les corticoïdes augmentent ce risque infectieux et ce, de manière dose-dépendante.

À retenir : Il est donc important d'indiquer aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de limiter l'utilisation de la cortisone en cas d'opérations.

Conclusion sur l'évolution des traitements dans la polyarthrite rhumatoïde

Après la révolution des biothérapies dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, la nouvelle approche par inhibiteurs enzymatiques démontre son efficacité confirmée par les résultats présentés à l'EULAR. Ces nouveaux traitements vont prendre une place de plus en plus grande dans l'arsenal thérapeutique à disposition des professionnels de santé.

¹⁵ EULAR 2018 - D'après Smolen J et al., abstr. OP0035, actualisé.

¹⁶ EULAR 2018 - D'après George M et al., abstr. OP0228, actualisé.

Diminution ou arrêt des biothérapies pour des patients en rémission

Lorsque les patients sont en rémission, peut-on diminuer, voire stopper leur traitement ? Des données ont été publiées lors de l'EULAR 2018.

Une étude¹⁷ sur 143 patients en rémission issus du registre DANBIO ont été suivis pendant deux ans. Si 38 % d'entre eux étaient toujours sous pleine dose, 62 % ont pu faire une décroissance de la biothérapie, parmi lesquels 16 % ont pu l'arrêter.

À retenir : À 2 ans, 62 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en rémission ont pu diminuer leur biothérapie et 16 %, l'arrêter.

Autre publication remarquable à l'EULAR 2018, afin d'identifier les patients chez lesquels cette rémission sans traitement est possible, une équipe a défini un biomarqueur composé de trois éléments chez 44 patients :

- critères cliniques de rémission de l'American College of Rheumatology (ACR) et de l'EULAR,
- un taux circulant d'une cytokine, l'IL-27 (interleukine 27),
- l'expression de 3 gènes des lymphocytes T CD4+.

En associant ces trois éléments, l'équipe a obtenu un « set » de biomarqueurs (algorithme) permettant d'identifier les patients pouvant potentiellement arrêter leur traitement, avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 95 %.

À retenir : Dans les années à venir, on peut espérer que des algorithmes validés combinant plusieurs biomarqueurs pourront permettre d'identifier des patients chez qui les traitements peuvent être diminués, voire arrêtés.

L'auto-immunité est-elle associée à une augmentation de la mortalité ?

De nombreux anticorps, produits par l'organisme, associés à la polyarthrite rhumatoïde, ont été décrits. Une équipe a analysé les données de patients PR de deux bases américaines, en mettant en regard la présence de deux anticorps et les décès.

- FR facteur rhumatoïde : anticorps dirigé contre la fraction constante des immunoglobulines G. La production de FR est liée aux processus inflammatoires.
- ACPA (*Anti-Citrullinated Proteines/Peptides Antibodies*) : anticorps dirigé contre la filagrine. Il permet de réaliser un diagnostic précoce de la PR et qui est un facteur prédictif des formes agressives de la maladie.

Cette étude¹⁸ portant sur plus de 40 000 patients a permis de démontrer que la présence d'auto-anticorps est associée à une augmentation de la mortalité.

¹⁷ EULAR 2018 - D'après Brahe CH et al., abstr. OP0038, actualisé.

¹⁸ EULAR 2018 - D'après Alemao E et al., abstr. OP0195, actualisé.

PERSPECTIVES DANS LE LUPUS SYSTÉMIQUE

Les résultats obtenus sur le lupus et présentés au congrès EULAR 2018 ont reçu beaucoup d'attention de la part des rhumatologues.

Le lupus érythémateux disséminé (LED)¹⁹, également appelé lupus érythémateux systémique (LES) ou lupus systémique (LS), est une maladie chronique auto-immune dite systémique car elle atteint plusieurs organes. Le lupus se traduit par des manifestations cliniques variables, diversement associées d'une personne à l'autre, et par des anomalies biologiques avec, notamment, la présence d'anticorps antinucléaires (anticorps dirigés contre certains constituants du noyau des cellules, en particulier contre l'ADN natif). Le terme de lupus évoque un symptôme caractéristique de cette affection : une éruption cutanée sur le visage, en forme de masque appelé loup (du latin *lupus*). La maladie peut aussi toucher d'autres parties du corps : les articulations, les reins, les enveloppes du cœur (péricarde), le système nerveux et les poumons (plèvre), le sang...

Le lupus survient chez la femme dans 90 % des cas et débute le plus souvent entre la puberté et la ménopause avec un pic de fréquence entre 30 et 39 ans. En France métropolitaine, on estime que 41 personnes sur 100 000 souffrent d'un lupus érythémateux disséminé.

Le Lupus systémique est une maladie potentiellement sévère, d'autant qu'il atteint surtout la femme jeune. Son traitement comporte essentiellement les antipaludéens de synthèse, les corticoïdes et les immunosuppresseurs classiques (cyclophosphamide, azathioprine), et n'a malheureusement que très peu progressé depuis plusieurs décennies.



Deux nouveaux traitements, qui sont en développement clinique, ont été présentés à l'EULAR 2018.

Le baricitinib, un inhibiteur sélectif oral de Janus kinase 1 et 2 (JAK1/JAK2), a été approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde dans l'UE et au Japon. Des études présentées à l'EULAR 2018 ont suggéré le potentiel du baricitinib dans le traitement du lupus.

Une étude de phase 2²⁰ portant sur 314 patients a montré qu'à la 24^e semaine, une proportion significativement plus élevée de patients du groupe baricitinib 4 mg par rapport au groupe placebo a obtenu une résolution de l'arthrite ou de l'éruption cutanée SLEDAI (67 % versus 53%, $p < 0,05$) et une réponse SRI-4 (64 % versus 48 %, $p < 0,05$). La proportion de patients parvenant à réduire les poussées (*SELENA-SLEDAI Flare Index [SFI]*), l'état d'activité de la maladie (LLDAS) et le changement du nombre d'articulations douloureuses par rapport à la ligne de base ont également été significativement améliorés pour baricitinib 4 mg par rapport au placebo.

¹⁹ <https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/comprendre-definition-facteurs-favorisants>

²⁰ EULAR 2018 - D'après Wallace DJ et al., abstr. OP0019, actualisé.

Chez les patients atteints de lupus recevant un traitement de fond standard, le baricitinib 4 mg par voie orale en prise unique quotidienne a été associé à des améliorations cliniques significatives par rapport au placebo et à un profil avantages/risques acceptable.

À retenir : Ces résultats confortent la poursuite de l'étude de baricitinib 4 mg comme traitement potentiel pour les patients atteints de lupus. La phase III est lancée.

L'ustékinumab, qui inhibe les interleukines 12 et 23, est également en essai clinique, de phase 2, dans le traitement du lupus. Ces 2 cytokines ont été impliquées dans la pathogénie du lupus systémique.

- L'IL-12 participe au développement de la population lymphocytaire Th1 et à la fonction et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.
- L'IL-23 permet l'augmentation et la prolifération des lymphocytes Th17, responsables d'une inflammation tissulaire.

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui bloque la sous-unité p40 partagée par l'IL-12 et l'IL-23. Cette molécule est déjà commercialisée dans le psoriasis modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique actif et la maladie de Crohn modérée à sévère.

Cent deux patients lupiques²¹ ont été randomisés dans 2 groupes : placebo (n = 42) ou ustékinumab (n = 60), la 1^{re} administration par voie intraveineuse (6 mg/kg), suivie d'une injection s.c. de 90 mg toutes les 8 semaines. Dans les 2 groupes, le traitement standard du lupus était poursuivi. À la 2^e semaine, 60 % des patients du bras ustékinumab obtenaient une réponse SRI-4, tandis que seuls 31 % des patients du bras placebo atteignaient cette réponse (p = 0,0046). La différence en faveur de l'ustékinumab était observée dès la 12^e semaine.

À retenir : Ces résultats suggèrent une efficacité clinique de ce médicament dans le lupus.

Conclusion

Ces résultats encore préliminaires (phase 2) laissent espérer – d'autant que d'autres molécules sont aussi en développement – des perspectives thérapeutiques efficaces dans le traitement du lupus, comme ceci a été le cas il y a 20 ans dans la PR.

²¹ EULAR 2018 – D'après van Vollenhoven R et al., abstr. FRI0303.

QUELLES NOUVEAUTÉS DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE ET LE RHUMATISME PSORIASIQUE ?

La spondylarthrite est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent touchant 0,3 %²² de la population générale et concernant autant les hommes que les femmes. Les patients souffrant de ce rhumatisme présentent des douleurs de la colonne vertébrale (spondyloarthrite axiale) et/ou des articulations (spondyloarthrite périphérique ou rhumatisme psoriasique) occasionnant des réveils nocturnes.

Les douleurs, lorsqu'elles ne sont pas contrôlées par les traitements, peuvent générer un handicap fonctionnel important gênant la vie personnelle et professionnelle des patients. Dans les formes les plus sévères de ce rhumatisme sont observées des ossifications de la colonne vertébrale conduisant à une limitation importante de la mobilité. Les mécanismes qui conduisent à ces ossifications sont actuellement incomplètement compris, mais partiellement expliqués par les phénomènes inflammatoires observés sur le rachis, visualisés par IRM.

Les traitements actuellement proposés pour soulager les symptômes de la maladie ont bénéficié de progrès considérables avec l'arrivée des biothérapies. À ce jour, trois options : les anti-TNF, les anti-IL-17 et les anti-IL-23. Ces trois types de traitement ciblent des protéines de l'inflammation impliquées dans le rhumatisme. En général, un anti-TNF est utilisé car c'est le traitement pour lequel il y a le plus de recul (plus de 20 ans). Mais les anti-IL-17 et anti-IL-23 ont par ailleurs une efficacité remarquable sur le psoriasis cutané. En cas d'association à une atteinte cutanée importante, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces 2 dernières classes thérapeutiques peut s'avérer nécessaire.

De nouvelles approches thérapeutiques

Pour mémoire, à ce jour le sécukinumab et l'ixékizumab sont les inhibiteurs de l'IL-17 ciblant tous les deux l'IL-17A. Le sécukinumab peut être utilisé dans la forme axiale ou périphérique de spondyloarthrite, l'ixékizumab, uniquement dans la forme périphérique.



Lors du congrès EULAR 2018, deux nouvelles approches thérapeutiques ont été présentées : un nouvel anti-IL-17, le bimékizumab et un nouvel anti-IL-23, le rizankizumab.

Le **bimékizumab** est un anticorps monoclonal qui inhibe les interleukines IL-17A et IL-17F. Au plan physiopathogénique, il est très difficile actuellement de savoir si le blocage de l'IL-17A et de l'IL-17F par rapport au blocage isolé de l'IL-17A (avec les molécules actuellement disponibles) apportera un bénéfice particulier ou induira des profils de tolérance différents. Nous pouvons le considérer pour le moment comme une alternative thérapeutique future avec des résultats de phase 2 présentés au congrès EULAR 2018²³ convaincants : l'étude portait sur 303 patients ayant une forme axiale

²² Saraux et al. ARD 2004

²³ EULAR 2018 - D'après Van der Heijde D et al., abstr. LB0001, actualisé.

radiographique de spondyloarthrite (spondylarthrite ankylosante). Cette étude rapporte environ 45 % de répondeurs ASAS40 avec les dosages les plus élevés de cette nouvelle molécule (160 et 320 mg toutes les 4 semaines) contre seulement 13 % dans le groupe placebo. Cette différence est très significative, démontrant l'efficacité du bimékizumab dans la spondylarthrite ankylosante. Les profils de tolérance étaient conformes à ce qui est observé dans cette classe thérapeutique.

Le rizankizumab est un anticorps monoclonal qui bloque la sous-unité p19 spécifique de l'IL-23. Une étude de phase 2²⁴ menée dans le rhumatisme psoriasique démontre son efficacité dans cette indication à travers 185 patients inclus. La meilleure efficacité était observée pour le dosage de 150 mg où 59 % des patients étaient répondeurs ACR 20 contre 31 % seulement dans le groupe placebo. Une efficacité structurale était démontrée par rapport au groupe placebo pour ce même dosage. Les profils de tolérance étaient là encore conformes à ce qui est observé dans cette classe thérapeutique.

À retenir : Démonstration d'une efficacité du bimékizumab au cours de la spondylarthrite ankylosante et du rizankizumab au cours du rhumatisme psoriasique. L'arsenal thérapeutique au cours des spondyloarthrites axiales et périphériques s'élargit...

Quel impact des biothérapies sur la progression radiologique du rhumatisme ?

Une présentation très attendue à ce congrès EULAR a montré l'effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens combinés aux anti-TNF pour réduire la formation des ossifications sur le rachis. Cette étude américaine s'est intéressée à plus de 500 patients suivis sur une durée moyenne de 4 ans avec pour objectif d'observer la progression structurale au rachis des patients en fonction de leur traitement : soit des anti-TNF seuls, soit des anti-inflammatoires seuls, soit la combinaison des deux.

Les résultats de cette étude montrent que la progression structurale est significativement plus faible lorsque les patients étaient traités à la fois par anti-TNF et par anti-inflammatoires. L'effet synergique observé ne semble pas s'appliquer à tous les anti-inflammatoires mais à une sous-classe bien spécifique. Ces résultats seront à confirmer ultérieurement par des études complémentaires avant de conduire à une application pratique pour les patients.

Ce rhumatisme peut également toucher les articulations périphériques comme les genoux ou la hanche, par exemple. Le problème, ici, n'est pas l'excès de construction osseuse mais au contraire le risque de destruction de l'articulation avec, là encore, des conséquences fonctionnelles majeures pour les patients dans cette situation. Il est donc capital de pouvoir démontrer que les traitements utilisés actuellement dans cette forme de rhumatisme permettent de bloquer la destruction articulaire.

Cette démonstration avait déjà été faite antérieurement pour les anti-TNF mais, pour les traitements plus récemment arrivés dans l'arsenal thérapeutique comme les anti-IL-17, cette démonstration n'était pas encore disponible, notamment pour les dosages du médicament utilisés en pratique quotidienne.

La présentation des résultats de l'étude FUTURE 5 a permis de montrer que les patients traités par anti-IL-17 (sécukinumab) observaient non seulement une amélioration très significative des

²⁴ EULAR 2018 - D'après Mease PJ et al., abstr. OP0307, actualisé.

symptômes de la maladie mais également une réduction de la destruction articulaire induite par le rhumatisme pour les patients jamais traités par un anti-TNF auparavant.

À retenir : La présentation des résultats de l'étude FUTURE 5 a permis de montrer que les patients traités par anti-IL-17 (sécukinumab) observaient non seulement une amélioration très significative des symptômes de la maladie mais également une réduction de la destruction articulaire induite par le rhumatisme (pour les patients jamais traités par un anti-TNF auparavant). Cette observation conforte l'intérêt de ces nouveaux traitements dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

Comment prédire une réponse aux biothérapies ?

Il n'existe pas à l'heure actuelle de moyen simple de prédire la réponse aux biothérapies dans la spondyloarthrite. Quelques caractéristiques des patients correspondent à un profil de meilleure réponse aux anti-TNF mais ces caractéristiques sont aussi celles associées au diagnostic de la maladie ou à son activité et ne sont donc pas très discriminantes entre patients : l'âge (jeune), le sexe masculin, la présence du HLA-B27, les non-fumeurs, les patients avec une maladie active se traduisant par une inflammation biologique ou observée en IRM.

Plusieurs présentations au congrès de l'EULAR se sont intéressées à définir certains facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies.

Une étude a eu pour objectif de répondre à cette question, souvent posée par les patients. Cette étude²⁵ a porté sur 236 patients de la cohorte DESIR, cohorte de patients ayant des lombalgies inflammatoires récentes – depuis plus de 3 mois et moins de 3 ans – compatibles avec une spondyloarthrite et suivis sur une période de 10 ans.

Sur ces 236 patients, chez 34 d'entre eux, les anti-inflammatoires prescrits initialement n'étaient pas efficaces. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe « répondeur » et le groupe « non répondeur » en termes de réponse ultérieure aux anti-TNF.

À retenir : Les patients peuvent se rassurer, ce n'est pas parce qu'un patient ne répond pas aux anti-inflammatoires qu'il ne va pas répondre aux anti-TNF.

Prédire la réponse aux biothérapies par l'analyse du microbiote intestinal ?

L'identification de facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies est capitale dans un objectif de médecine personnalisée où le bon traitement serait donné d'emblée au bon patient. Pour environ un tiers des patients, les biothérapies sont inefficaces. Comment identifier ces patients non répondeurs ?

L'analyse du microbiote intestinal est actuellement réalisée dans de nombreuses affections chroniques. En cancérologie, ce type d'analyse a mis en évidence que certaines espèces bactériennes présentes dans la flore digestive pouvaient prédire la réponse à certains traitements anticancéreux (chimiothérapies ou immunothérapies).

²⁵ EULAR 2018 - D'après Couvaras L et al., abstr. OP0022, actualisé

Cette analyse de la flore bactérienne digestive est-elle capable de prédire la réponse aux anti-TNF (et donc des biothérapies) dans les spondyloarthrites ? À l'EULAR 2018, une équipe de l'Institut Pasteur Lille a montré que les paramètres impactant le plus la composition de la flore bactérienne digestive avant une biothérapie était le tabagisme actif et le terrain génétique (présence ou non du HLA-B27) et que la présence de certaines espèces bactériennes avant traitement permettait de discriminer significativement les futurs répondeurs des non-répondeurs aux anti-TNF²⁶.

À retenir : Prédire la réponse aux traitements est essentiel pour choisir le traitement efficace très rapidement et optimiser la prise en charge de chaque patient. L'analyse du microbiote intestinal pourrait être une piste.



²⁶ EULAR 2018 - D'après Vallier M et al., abstr. SAT0265, actualisé.