

## ***10 questions sur les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde au Dr Pierre Le Sourd, Président du Leem Recherche et Président du Leem***

***1/ L'histoire du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est marquée par de grandes étapes. La dernière est l'arrivée des biothérapies. Quel est leur principe au juste ?***

Pour soigner la crise douloureuse et l'inflammation, les patients disposaient jusqu'alors de traitements à visée symptomatique : antidouleurs classiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), coxibs (une nouvelle classe d'AINS), corticoïdes sous toutes les formes, y compris en infiltrations. Puis, il y a eu les traitements de fond pour ralentir l'évolution de la maladie. Avec les années 90, le Methotrexate®, d'abord utilisé dans le traitement de certains cancers, est devenu le traitement de fond de référence de la P.R.

Dans les années 2000, l'arrivée des anti-TNF-alpha a constitué une révolution thérapeutique dans la mesure où, pour la première fois, on était capable de stopper l'évolution de la maladie. Le TNF alpha ou Tumor Necrosis Facteur (encore appelé facteur de nécrose tumorale) est une substance qui joue un rôle prépondérant dans l'inflammation et les lésions des tissus articulaires. Les anti-TNFalpha bloquent son action nocive. Ces produits sont très efficaces sur les formes sévères de la maladie, tant au plan clinique (le patient va mieux, il ne souffre plus, il est moins fatigué, il a plus de facilité dans les gestes de la vie de tous les jours, il peut reprendre le travail) que sur les plans biologiques et radiographiques (la maladie ne progresse plus).

***2/ Sous quels noms puis-je trouver ces nouveaux médicaments et comment s'utilisent-ils ?***

On dispose actuellement de plusieurs anti-TNF alpha :

Le premier a été commercialisé en France en 2000 sous le nom de Remicade® (laboratoire Schering Plough). Il est utilisé uniquement à l'hôpital, sous forme de perfusion intraveineuse lente qui nécessite une surveillance. Enbrel® est commercialisé par le laboratoire Wyeth. Il s'utilise par voie sous cutanée à raison de deux injections par semaine qui peuvent être effectuées au domicile du malade. Enfin Humira® a été développé par le laboratoire Abbott. Il s'utilise de la même manière que le précédent, mais son rythme d'administration est différent. Il ne nécessite pas d'hospitalisation non plus.

Ces trois produits n'ont pas exactement les mêmes mécanismes d'action, ce qui explique que certains conviennent mieux à un patient plutôt qu'à un autre. Seul le spécialiste peut en juger.

***3/ Quel est l'intérêt thérapeutique de ces traitements hightech par rapport aux traitements existant déjà dans la polyarthrite rhumatoïde ?***

Les anti-TNF alpha sont des médicaments qui agissent spécifiquement sur les médiateurs biologiques de l'inflammation directement impliqués dans le processus pathologique de la P.R. Leur action est puissante et apporte notamment une diminution très nette des destructions articulaires, voire un arrêt de la progression de la maladie. Mais cet effet ne dure que tant que les médicaments sont pris. Quelques semaines après l'arrêt des anti-TNF, la maladie reprend habituellement son évolution.

Le méthotrexate est un immunosuppresseur qui n'agit pas spécifiquement sur les composantes de l'inflammation retrouvées dans la P.R. Il est moins ciblé et donc moins efficace.

***4/ Connait-on maintenant les effets secondaires de ces biomédicaments à court terme et à plus long terme ?***

A court terme, lors de l'injection ou de la perfusion, il peut y avoir des réactions locales, des frissons ou de la fièvre, qui disparaissent rapidement.. A moyen et long terme, on observe un taux accru d'infections cutanées, urinaires, ORL et autres ; on observe également une augmentation de l'incidence des tuberculoses. Cependant le sujet est encore à l'étude afin d'en préciser la nature et l'ampleur. Comment expliquer ces troubles ? Les produits sont puissamment anti-inflammatoires et mettent le système immunitaire au repos. Le revers de la médaille, ce sont les infections. Le risque de lymphome à plus long terme n'est pas confirmé pour l'instant mais reste sous surveillance.

**5/ Les biomédicaments sont particulièrement onéreux. Qu'est-ce qui explique leur prix élevé ?**

Les coûts s'expliquent en grande partie par une recherche coûteuse et des modes de production très complexes avec des mesures de sécurité encore plus draconiennes. Cette fois, il ne s'agit plus de fabriquer des médicaments à partir de substances actives isolées dans la nature ou imitées grâce à la chimie. Avec les biomédicaments, le principe actif vient d'une cellule humaine, et ce sont des micro-organismes vivants qui vont le fabriquer dans une usine ultra-sophistiquée de l'ordre de 2 milliards de dollars (prix de la dernière réalisée en Irlande). Avantages du procédé : l'absence de contamination possible, la possibilité de produire autant de produit que nécessaire, celle de fabriquer des traitements plus ciblés, quasiment « à la carte ».

Les anti-TNF alpha coûtent environ 300 € pour une semaine de traitement, et la thérapie dure environ 12 semaines, (à renouveler si nécessaire et si l'intérêt thérapeutique a été démontré). Les AINS reviennent à 0,5 € /jour ; et les coxib à 1,50 € / jour, le méthothrexate 0,15€/jour. C'est donc vrai que les coûts sont élevés mais pas davantage que ceux d'une trithérapie du Sida ou du traitement d'une hépatite B, ou encore ceux de la prise en charge d'une dialyse pour insuffisance rénale chronique. Par ailleurs, ils permettent de faire des économies en évitant ou limitant des arrêts de travail répétés, des invalidités, des interventions chirurgicales. Toutefois, ces prix pourraient baisser à terme, avec l'arrivée de produits similaires, lorsque les médicaments ne seront plus protégés par un brevet.

**7/ Combien de patients pourraient bénéficier de ces traitements révolutionnaires ?**

Sur les 240000 malades souffrant d'une PR, environ 50% bénéficient d'un traitement par méthothrexate avec malheureusement un échec pour 18% d'entre eux. La population susceptible de bénéficier d'un traitement par anti-TNF alpha représente donc environ 22000 personnes.

**8/ Combien en bénéficient vraiment ?**

Toutes les personnes qui sont susceptibles de recevoir ces anti TNF alpha les reçoivent à priori. Les produits sont fabriqués en volume suffisant et les médecins le prescrivent quand ils sont persuadés de leur intérêt pour le malade. Les patients présentant des contre-indications sont bien sûr exclus de cette thérapeutique. Les contre indications sont peu nombreuses ; on peut citer notamment les processus infectieux graves évolutifs, en particulier les tuberculoses.

**9/ Si mon médecin ne me parle pas de ces nouveaux médicaments, est ce à dire que je suis mal soigné(e) ?**

Non. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très contrastée. Le plus souvent, elle est relativement peu gênante et peut même guérir spontanément. Cependant, dans 30% des cas, elle évolue vers une déformation des articulations puis leur destruction. Et dans 10% des cas environ, l'évolution est rapide. Le médecin tient compte de tous ces facteurs pour prescrire les anti TNFalpha et réserve la prescription aux patients qui en ont réellement l'utilité : ceux qui ont une polyarthrite rapidement évolutive ( même en l'absence de traitement préalable par le méthotrexate ) ; ceux qui sont en échec avec le traitement de fond, ceux qui ne peuvent recevoir celui-ci ( à cause des allergies ou des contre-indications).

***10/ On m'a parlé d' une autre famille de produits très innovante dans le traitement de la P.R. Un médicament de ce type est-il déjà commercialisé ?***

On dispose en effet d'un autre biomédicament, c'est l'Anakinra ( basé sur un principe actif totalement différent de celui des anti TNF-alpha ; il agit sur l'interleukine 1, un autre médiateur de l'inflammation en cause dans la P.R). Il est développé sous le nom de Kineret® par les laboratoires Amgen. Il s'utilise en injections sous cutanées . Les radios montrent qu'il freine effectivement l'évolution des lésions osseuses, mais il serait moins anti-inflammatoire que les agents anti-TNF.