

La rémission : un objectif réalisable

Jusqu'à tout récemment, l'idée d'inclure la rémission aux objectifs d'un plan de traitement semblait aussi impossible qu'irréaliste pour ceux d'entre nous souffrant d'arthrite inflammatoire. Mais les temps changent.

Des avancées récentes de la science en ce domaine ont mené à une meilleure compréhension du processus d'évolution de l'arthrite inflammatoire et au traitement efficace de la plupart de ses formes les plus répandues. Elles ont aussi contribué à la mise au point de nouveaux médicaments et au développement d'approches novatrices dans le traitement de la maladie. Fini le « attendre voir » comme schéma posologique. Aujourd'hui et particulièrement dans le cas de l'arthrite inflammatoire, la notion d'un traitement

Ce numéro du Mensuel JointHealth traite de la rémission comme objectif d'un plan de traitement, des décisions à prendre concernant les médicaments et de nouveaux médicaments ciblés, actuellement en développement pour le traitement de l'arthrite.

Ce numéro du mensuel JointHealth est disponible en format papier ou en ligne, dans les versions anglaise et française.



1228 Hamilton Street, Bureau 200 B
Vancouver, C.-B. V6B 6L2
t: 604.974.1366 f: 604.974.1377
tf: 1.866.974.1366

e: feedback@jointhealth.org
www.jointhealth.org

ACE ne fait jamais la promotion de marques, de produits ou de programmes dans sa documentation ou son site Web ni au cours de ses programmes ou activités de formation.

précoce et agressif freinant la progression de la maladie, prévenant les dommages articulaires et augmentant les chances de rémission est largement acceptée.

La recherche a démontré que différents médicaments administrés seuls ou en association augmentent les chances de rémission. Par

Qu'est-ce que la rémission ?

La rémission se définit par « la suppression quasi complète du processus inflammatoire ou l'absence évidente d'activité de la maladie ».

Bien qu'il existe des différences dans les critères de base définissant la rémission, l'American College of Rheumatology (ACR), la FDA (Federal Drug Agency des É.-U.) et la Ligue européenne contre le rhumatisme ont adopté des critères relativement similaires :

- Absence de douleur articulaire
- Raideur matinale pendant 15 minutes ou moins
- VS inférieure à 30 mm pour une femme et à 20 mm pour un homme
- CRP (protéine C-réactive) normale

exemple, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) dont le plan de traitement plus conventionnel opte pour un seul antirhumatisme modificateur de la maladie (ARMM) ont moins de chances de rémission que ceux dont le plan comprend plus d'un ARMM en association ou de la méthotrexate associée à un modificateur de la réponse biologique (MRB).

En plus des médicaments, d'autres facteurs entrent en ligne de compte : âge plus avancé, masse corporelle moins élevée, absence de tabagisme, épisodes de symptômes plus courts et faible vitesse de sédimentation (VS – une analyse sanguine mesurant le niveau d'inflammation). Une étude récente a également démontré que la rémission est plus fréquente chez l'homme (30 %) que chez la femme (17 %). ◀

- Absence d'inflammation de l'articulation ou de la gaine tendineuse
- Absence de sensibilité articulaire
- Une combinaison de tests et de mesures comme la cote d'activité de la maladie (DAS, DAS 28).

À ces critères s'ajoutent les technologies par imagerie (radiographie, examen IRM, tomographie) de plus en plus utilisées pour confirmer ou non la rémission, des outils particulièrement importants puisque la recherche a démontré que même chez un patient présentant tous les critères de rémission, la maladie peut résister et continuer à ravager la structure articulaire. ◀

Être en rémission : le traitement des affections sous-jacentes

En grande partie, la rémission est le résultat du bon médicament, administré au bon moment et au bon patient. S'attaquer à l'affection sous-jacente est l'un des aspects clés d'un schéma thérapeutique efficace. Étant donné que les formes d'arthrite inflammatoire comme la PR, l'arthrite psoriasique (APs) et la spondylarthrite ankylosante (SA) sont des maladies auto-immunes, les médicaments constituant la « règle d'or » ciblent certains aspects spécifiques de l'évolution de la maladie.

Antirhumatismaux à action lente (ARAL)

Médicaments à action lente, leur effet se fait sentir généralement après 3 mois, parfois plus. Ils comprennent :

- la méthotrexate (usage le plus fréquent)
- l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)
- la sulfasalazine (Azulfidine®)
- la leflunomide (Arava®)
- l'azathioprine (Imuran®)

Pour la plupart des formes d'arthrite rhumatoïde, la classe des ARAL constitue le choix de traitement de première ligne conventionnel. Toutefois, la recherche a démontré un taux de rémission plus faible (moins du quart des patients traités) dans le cas d'utilisation d'un ARAL en administration unique.

C'est pour cette raison qu'aujourd'hui les ARAL sont administrés en association dès que le diagnostic est établi chez un patient, augmentant ainsi ses chances de rémission. Des études ont démontré que chez les patients dont le plan de traitement comprend des ARAL en association, le taux de rémission varie de 10 % à 65 %, la fourchette la plus élevée étant obtenue par un monitoring attentif avec ajustements ciblant la plus faible cote d'activité possible de la maladie.

Toutefois, lorsqu'un patient démontre une réponse inadéquate à un ou plusieurs ARAL (seuls ou en association) et que la maladie n'est toujours pas sous contrôle, un MRB peut alors être recommandé.

Modificateurs de la réponse biologique (biologique)

Il s'agit de la classe des médicaments les plus récents, utilisés dans le traitement des formes d'arthrite inflammatoire les plus répandues. Plus rapide (de 2 à 12 semaines), l'action des biologiques cible des aspects spécifiques de l'évolution de la maladie. Les patients peuvent alors constater l'efficacité du médicament dans les trois premiers mois d'utilisation et même chez certains, des bénéfices spectaculaires dans les premiers jours et premières semaines d'utilisation.

Au Canada, six biologiques sont actuellement disponibles pour le traitement de formes variées d'arthrite inflammatoire :

• abatacept (Orencia®)

L'un des biologiques les plus récents est un modulateur sélectif de costimulation dont l'action cible les lymphocytes T, bloquant leur activation. L'importance est de taille puisque les lymphocytes T sont les cellules immunitaires typiques responsables de l'inflammation des articulations causant des dommages articulaires chez les personnes atteintes d'arthrite inflammatoire. Administré en dose de départ en trois perfusions à intervalle de deux semaines, puis une perfusion aux quatre semaines par la suite. D'une durée de 30 minutes, la perfusion peut être administrée par une infirmière, à domicile.

• adalimumab (Humira®)

Anti-TNF, son action bloque la cytokine, le facteur nécrosant des tumeurs qui cause l'inflammation, réduisant ainsi la douleur et la progression de la maladie. Administré par injection, à intervalle de deux semaines.

• anakinra (Kineret®)

Ce médicament cible l'interleukine 1 (IL 1), une cytokine causant l'inflammation. En bloquant l'IL-1, le médicament réduit la douleur, l'inflammation et ralentit la progression de la maladie. Administré par injection, une fois par jour.

• étanercept (Enbrel®)

Anti-TNF, son action bloque la cytokine, le facteur nécrosant des tumeurs qui cause l'inflammation, réduisant ainsi la douleur, l'inflammation et la progression de la maladie. Administré par injection, une fois par semaine.

• infliximab (Remicade®)

Anti-TNF, son action bloque la cytokine, le facteur nécrosant des tumeurs qui cause l'inflammation, réduisant ainsi la douleur, l'inflammation et la progression de la maladie. Administré par perfusion tous les deux mois, toujours en association avec la méthotrexate. La perfusion, d'une durée de quelques heures, doit être administrée en clinique ou à l'hôpital.

• rituximab (Rituxan®)

Également parmi les biologiques les plus récents, il cible spécifiquement les lymphocytes B, des cellules immunitaires, réduisant leur activité. Bien que les scientifiques n'aient pas encore totalement compris le fonctionnement de ce médicament dans l'organisme, le résultat est la réduction prolongée de l'inflammation. Administré par intraveineuse, à deux semaines d'intervalle, puis environ 9 mois plus tard. La perfusion dure plusieurs heures et doit être administrée en clinique ou à l'hôpital.

La recherche a démontré que l'utilisation de biologiques, en association avec un ARAL (généralement la méthotrexate), augmente les chances de rémission du patient. Par exemple, des études ont démontré un taux de rémission

variant de 21 % à 49 % chez les patients recevant un anti-TNF en association avec la méthotrexate.

Bien que les médicaments actuels offrent une bonne valeur aux patients atteints d'arthrite inflammatoire, il existe encore beaucoup de besoins à combler par de nouveaux médicaments. La recherche a démontré que :

- De 28 % à 58 % des patients atteints de PR ne répondent pas adéquatement au traitement par anti-TNF.
- Certains patients atteints de PR finissent par développer une résistance aux anti-TNF avec le temps.
- Près de 60 % des personnes atteintes de PR ayant reçu un ou plusieurs biologiques actuellement disponibles ont démontré une réponse inadéquate (ou non suffisamment adéquate).
- En d'autres mots, les biologiques actuellement disponibles ne soulagent pas les symptômes chez plus de la moitié des patients atteints d'arthrite inflammatoire.

Il est important que les patients et leurs professionnels traitants puissent avoir accès à un grand éventail de médicaments. La recherche a permis de découvrir que l'inflammation, un symptôme dévastateur de l'arthrite inflammatoire, peut être causée ou favorisée par plusieurs molécules différentes.

Cela étant dit, deux personnes atteintes de PR peuvent répondre différemment au même cocktail de médicaments. Dans cet ordre d'idée, bien qu'il soit utile de « comparer vos notes » avec d'autres patients atteints de PR, il ne faut pas perdre de vue que la réponse au même médicament peut être différente pour vous.

Risques et effets indésirables

La prise de tout médicament, y compris ceux utilisés dans le traitement de l'arthrite, a son lot de risques et d'effets indésirables. Bien qu'il y ait des différences entre les médicaments, les céphalées, dérangements d'estomac, risque accru d'infection, démangeaisons, diarrhées et nausées sont les risques et effets indésirables généralement associés aux ARAL. Quant aux biologiques, on mentionne le plus souvent : réaction au point d'injection ou de perfusion, céphalées, étourdissements, possibilité de risque accru de lymphome, risque accru d'infection grave, modifications de la vision et autres.

Pour plus d'info sur les médicaments et les listes de médicaments remboursables par les provinces/territoires, consultez le http://www.jointhealth.org/pdfs/MedicationChart_E_web.pdf

Passer d'un biologique à une autre. Est-ce la bonne décision ?

Être atteint d'arthrite inflammatoire implique quantité de décisions à prendre quant à son plan de traitement. De plus en plus, le type de décision le plus fréquent est le passage d'un biologique à un autre, soit par manque de réponse au traitement ou parce que l'on s'efforce de trouver le cocktail de médicaments le plus efficace.

De même, les gouvernements et les assureurs privés doivent régulièrement prendre des décisions quant aux critères de remboursement des médicaments. Ces critères sont souvent établis de façon à rendre obligatoire, dans le cas des biologiques, les « essais de qualification » par le patient. Certains régimes provinciaux

requièrent que le patient démontre une réponse inadéquate à deux anti-TNF avant d'obtenir la « permission » d'essayer un troisième biologique.

Étant donné que les différents régimes privés et publics varient considérablement d'une province à l'autre, il est essentiel d'examiner de plus près la justification d'une telle obligation lorsque le patient ne répond pas au traitement d'un premier anti-TNF.

- Chez les personnes atteintes de PR, l'utilisation pour la première fois d'un anti-TNF est relativement efficace. La recherche a démontré une bonne réponse au traitement anti-TNF chez 42 % des patients et une réponse modérée chez 33 % des patients.

- Par contre, le passage d'un anti-TNF à un autre est généralement moins efficace. Selon les résultats d'une étude, l'essai d'un deuxième anti-TNF a entraîné une bonne réponse chez seulement 20 % des patients, une réponse modérée chez 27 % d'entre eux et aucune réponse chez 53 % des patients.
- La recherche a démontré également que dans le cas d'arrêt d'utilisation d'un premier anti-TNF pour cause d'effets indésirables, le passage à un deuxième anti-TNF entraînera un pourcentage plus élevé d'arrêts de traitement chez les patients, pour la même raison. ☹

De nouvelles cibles dans le collimateur

Plusieurs types de nouveaux médicaments contre la PR et d'autres formes d'arthrite inflammatoire comme l'APs, la SA et le lupus, en sont encore à l'étape du développement. Certains de ces médicaments ont des cibles moléculaires similaires à celles de médicaments déjà sur le marché alors que d'autres médicaments à l'étude sont axés sur de nouvelles cibles ou des aspects différents de la maladie. Tous ces médicaments sont à différentes étapes de leur développement. Certains ont récemment été approuvés par la FDA alors que les autres sont actuellement dans les phases II et III des essais cliniques.

Anti-TNF

Le facteur nécrosant des tumeurs est une cytokine (protéine) causant l'inflammation dans l'organisme, ce qui contribue à la douleur et à la progression de la maladie.

• golimumab (CINTO 148®)

Anti-TNF. Administré par injection sous-cutanée aux quatre semaines. Présenté pour approbation par la FDA aux États-Unis, le médicament est actuellement à l'étude.

• certolizumab (Cimzia®)

Anti-TNF. Par injection sous-cutanée. Deux doses d'attaque de 400 mg chacune, suivies d'une administration de 200 à 400 mg aux deux semaines. Actuellement en Phase III des essais cliniques pour le traitement de la PA.

Interleukine

Il s'agit d'un groupe de cytokines chargées de faire circuler l'information entre les cellules, jouant ainsi un rôle immunitaire essentiel et portant une responsabilité dans la propagation de l'inflammation. Bien qu'il existe plusieurs types d'interleukines, deux en particulier ont été identifiées comme cibles importantes dans

le développement de médicaments contre des formes d'arthrite inflammatoire telles que la PR, l'APs et le lupus : l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 15 (IL-15).

• tocilizumab (Actemra®)

Ce médicament cible en particulier l'interleukine 6 (IL-6), une cytokine que l'on retrouve en surnombre dans les articulations des patients atteints de PR. Cette surproduction contribue à l'inflammation, au gonflement et aux dommages articulaires,



et possiblement au développement d'autres problèmes tels que l'anémie et l'augmentation des plaquettes. Le médicament bloque les effets des IL-6. Administré par perfusion à intervalle de quatre semaines. Ce médicament a été recommandé pour approbation aux États-Unis par le comité consultatif de l'arthrite de la FDA. Cependant, la FDA a demandé des renseignements supplémentaires et l'approbation est toujours en attente. Au Canada, actuellement à l'étude dans le traitement de la PR.

Lymphocytes B (anti CD20)

Grâce à la recherche, nous connaissons

maintenant le rôle important joué par les cellules B ou lymphocytes B dans les formes d'arthrite inflammatoire, dont la PR et le lupus érythémateux systémique (LES), en favorisant l'émission de cytokines pro-inflammatoires (dont celles du facteur nécrosant des tumeurs), ce qui crée un facteur rhumatoïde et déclenche des autoanticorps et active les lymphocytes T. Deux nouveaux médicaments de ce type sont actuellement à l'étude :

- ocrelizumab : en phase III des essais cliniques pour le traitement de la PR et de la néphrite lupique.
- ofatumumab (HuMax-CD20) : en phase III des essais cliniques pour le traitement de la PR.

Autres cibles

- Ligand RANK : protéine contribuant au développement de l'érosion osseuse, l'un des éléments symptomatiques de la PR. Actuellement à l'étude pour le traitement de la PR et de l'ostéoporose.
- Petites molécules : inhibiteurs de la kinase, pour leur rôle important dans certains aspects de la réaction immunitaire de l'organisme.
- Profil génétique : permettrait de mieux comprendre le processus de réponse d'un patient au médicament. Le rhumatologue serait alors en mesure d'adapter le plan de traitement selon le profil génétique de son patient.

En plus de ces nouveaux médicaments ciblés, plusieurs des biologiques actuellement disponibles pour le traitement de la PR sont également à l'étude pour le traitement d'autres formes d'arthrite inflammatoire comme le lupus, la SA et l'AIJ. Pour plus d'info sur les essais cliniques, consultez le <http://clinicaltrials.gov> ☹

Arthritis Consumer Experts (ACE)

Qui nous sommes

Arthritis Consumer Experts (ACE) offre aux Canadiens et Canadiennes atteints d'arthrite une formation fondée sur la recherche, une formation en sensibilisation à l'arthrite, un lobby influent et de l'information. Nous aidons les personnes vivant avec n'importe quelle forme d'arthrite à prendre en charge leur maladie et à prendre part au processus décisionnel concernant la recherche et les soins de santé. Les activités d'ACE sont orientées par les membres et dirigées par des personnes atteintes d'arthrite, d'éminents professionnels de la santé et le Conseil consultatif d'ACE. Pour en savoir plus sur ACE, rendez-vous à www.jointhealth.org

Principes directeurs et reconnaissance de financement

Les soins de santé constituent un droit de la personne. Ceux qui oeuvrent dans le domaine des soins de santé, surtout s'ils peuvent tirer profit de la maladie d'autrui, ont la responsabilité morale d'examiner les actes qu'ils posent et leurs conséquences à long terme et de s'assurer que tous en bénéficient. Ce principe équitable devrait être adopté par le gouvernement, les citoyens et les organismes à but lucratif et à but non lucratif. Il est une quasi-nécessité et le meilleur moyen de

contrebalancer l'influence d'un groupe particulier. ACE réinvestit tout profit provenant de ses activités dans ses programmes de base pour les Canadiens et Canadiennes vivant avec l'arthrite.

Pour séparer totalement son programme, ses activités et ses opinions de celles des organisations qui soutiennent financièrement son travail, ACE respecte les principes directeurs suivants :

- ACE demande uniquement des subventions sans restrictions à des organismes privés et publics pour soutenir ses programmes de base.
- Aucun employé d'ACE ne reçoit des titres participatifs d'une organisation oeuvrant dans le domaine de la santé ni ne profite d'un appui non financier fourni par une telle organisation.
- ACE divulgue toutes les sources de financement de toutes ses activités.
- Les sources de tout le matériel et de tous les documents présentés par ACE sont fournies.
- Libre de toute préoccupation ou contrainte imposée par d'autres organisations, ACE prend position sur les politiques de santé, les produits et les services en collaboration avec les consommateurs atteints d'arthrite, le milieu universitaire, les fournisseurs de soins de santé et le gouvernement.
- Les employés d'ACE ne participent jamais à des activités sociales personnelles avec des organisations qui appuient ACE.
- ACE ne fait jamais la promotion de marques, de produits ou de programmes dans sa documentation ou son site Web ni au cours de ses programmes ou activités de formation.

Remerciement

ACE remercie l'Arthritis Research Centre of Canada (ARC) d'avoir effectué la révision scientifique de *JointHealth*^{MD}.



Reconnaissance de financement

Dans les 12 derniers mois, le comité ACE a reçu des subventions sans restrictions de la part de : Laboratoires Abbott Ltée, Amgen Canada / Wyeth Pharmaceutiques, Bristol-Myers Squibb Canada, Centre de recherche sur l'arthrite du Canada, GlaxoSmithKline, Hoffman-La Roche Canada Ltée, Instituts de recherche en santé du Canada, Merck Frosst Canada, Pfizer Canada, Schering-Plough Canada et UCB Pharma Canada Inc. ACE a également reçu des dons privés provenant des membres de la collectivité arthritique (personnes souffrant d'arthrite) de partout au Canada. Le comité ACE remercie ces organismes privés et publics de même que les membres de la collectivité arthritique pour leur soutien.

Décharge

Les renseignements contenus dans le présent bulletin ne sont fournis qu'à titre informatif. Ils ne doivent pas être invoqués pour suggérer un traitement pour un individu particulier ou pour remplacer la consultation d'un professionnel de la santé qualifié qui connaît les soins médicaux dont vous avez besoin. Si vous avez des questions sur les soins de santé, consultez votre médecin. Vous ne devez jamais vous abstenir de suivre l'avis d'un médecin ou tarder à consulter un médecin à cause de ce que vous avez lu dans le présent bulletin ou tout autre bulletin. ☺



1228 Hamilton Street, Bureau 200 B Vancouver, C.-B. V6B 6L2

