

Identifier les schémas liés à l'IL-1 dans la prise en charge de la PR

Une discussion d'experts sur le rôle de l'IL-1 dans la PR, abordant notamment le spectre auto-inflammatoire de la PR, les caractéristiques communes de l'implication de l'IL-1 dans la maladie, ainsi que les situations dans lesquelles le blocage de l'IL-1 peut être cliniquement approprié.

INTERVENANTS PRINCIPAUX

01 ANIMATEUR • RHUMATOLOGIE POUR ADULTES
D^r Hugues Allard-Chamard

02 INVITÉ • RHUMATOLOGIE INVESTIGATIVE
Professeur Dennis McGonagle

ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS CETTE TRANSCRIPTION

ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées; **ACR** : American College of Rheumatology; **ARMM** : antirhumatismaux modificateurs de la maladie;
CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine; **Cellule CAR-T** : lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique; **CCP** : peptides cycliques citrullinés;
CRP : protéine C-réactive; **IL-1** : interleukine 1; **IL-6** : interleukine-6; **IPP** = articulations interphalangiennes proximales; **JAK** : janus kinase;
MCP : articulation métacarpophalangienne; **MMF** : mycophénolate mofétil; **NLRP3** : protéine 3 contenant le domaine pyrine de la famille des récepteurs
NOD; **PR** : polyarthrite rhumatoïde; **RMD Open** : Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open; **TNF** : facteur de nécrose tumorale;
VS : vitesse de sédimentation.

TRANSCRIPTION

Identifier les schémas liés à l'IL-1 dans la prise en charge de la PR

NARRATEUR

Cette série de balados promotionnels sur l'auto-inflammation et l'interleukine-1 est promue et financée par Sobi. Les opinions et les expériences présentées dans cette série de balados sont celles des intervenants et ne reflètent pas nécessairement celles de Sobi.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Bienvenue à tous sur ce balado consacré au ciblage de l'IL-1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Je suis le D^r Hugues Allard-Chamard. Je suis rhumatologue pour adultes et j'exerce au sein du centre universitaire de Sherbrooke, au Canada. Je suis aujourd'hui en compagnie du D^r McGonagle. D^r McGonagle, pourriez-vous vous présenter?

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Bonjour à tous. Je m'appelle Dennis McGonagle, et je suis professeur de rhumatologie à l'université de Leeds et j'exerce à l'hôpital universitaire de Leeds. Je m'intéresse à l'auto-inflammation depuis que ce terme a été inventé, juste avant le tournant du millénaire.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Aujourd'hui, dans notre balado, nous allons donc parler de l'IL-1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Nous allons essayer d'identifier les signaux d'alerte qui devraient vous amener à vous demander si l'IL-1 pourrait être une cytokine dominante dans la manifestation de la polyarthrite rhumatoïde dont vous vous occupez. Nous parlerons de la manière d'utiliser le traitement par inhibiteurs de l'IL-1 et examinerons quelques cas supplémentaires où le blocage de l'IL-1 s'est avéré efficace ou inefficace, en fonction des caractéristiques cliniques observées. Pourriez-vous donc m'en dire un peu plus sur la place qu'occupe le traitement par inhibiteurs de l'IL-1 dans le cadre de la prise en charge de la PR, qui est une maladie auto-immune?

PROF. DENNIS MCGONAGLE

D'accord, oui, comme vous le dites, 80 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent des auto-anticorps avant l'apparition de la maladie. Cette pathologie est efficacement traitée par des médicaments tels que le rituximab ou l'abatacept, qui ciblent la relation lymphocytes B-lymphocytes T. Mais elle est également ciblée par le blocage des cytokines, notamment le TNF et l'IL-6. Et bien sûr, l'IL-1 est une autre cytokine; il s'agit en fait de la cytokine qui a été identifiée initialement comme étant impliquée dans la polyarthrite rhumatoïde. Il y a donc plusieurs problèmes ici.

On pense que la forme auto-immune de la PR est médiée par des complexes immuns qui activent les macrophages, lesquels produisent alors de l'interleukine-1 alpha et bêta; ce processus agit de manière autocrine pour activer davantage ces cellules. Et c'est probablement par ce mécanisme que l'IL-1 intervient dans la forme auto-immune classique de la polyarthrite rhumatoïde.

Or, la forme à réponse immunitaire innée de la polyarthrite rhumatoïde ou la forme auto-inflammatoire correspondent à des groupes chez lesquels on ne trouve pas d'auto-anticorps; ce modèle des complexes immuns ne s'applique donc pas à ces cas. Et comme nous allons le voir, ces groupes produisent également une quantité non négligeable d'interleukine-1, indépendamment de la maladie liée aux complexes immunitaires, et c'est probablement là, Hugues, que nous allons concentrer l'essentiel de notre attention. Et bien sûr, 20 à 30 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne répondent pas aux traitements existants, et je suppose qu'il nous faut déterminer quels sont ceux, parmi eux, qui pourraient être particulièrement sensibles au blocage de l'interleukine-1.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Depuis que l'interleukine-1 a été identifiée pour la première fois (elle a d'ailleurs été la première cible biologique dans le domaine de l'arthrite inflammatoire), beaucoup de choses ont changé, n'est-ce pas? Notamment la découverte que la libération systémique d'IL-1 par les articulations dans la circulation sanguine est probablement un facteur clé des manifestations systémiques qui accompagnent la polyarthrite rhumatoïde. En tête de liste figurait le risque accru de maladie athéroscléreuse et de décès d'origine cardiovasculaire. Et, bien sûr, si l'on passe rapidement aux années 2020. Nous disposons désormais d'études démontrant que le blocage de l'IL-1 chez les sujets atteints d'athérosclérose et présentant un taux élevé de CRP réduit le risque de maladie cardiovasculaire. Ainsi, la voie de l'IL-1 recoupe à la fois les aspects locaux et systémiques de la polyarthrite rhumatoïde, qu'il s'agisse de la variante auto-immune, de la variante immunitaire innée ou de la variante auto-inflammatoire, y compris la destruction articulaire et les comorbidités.

Cela étant dit, j'aimerais vous demander : comment identifions-nous les patients susceptibles de bénéficier d'un blocage de l'IL-1, et quels sont les signes et symptômes qui vous orientent, dans votre démarche exploratoire, vers le patient qui réponde à l'IL-1?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, je pense donc qu'il existe plusieurs indices qui peuvent nous amener à envisager une manifestation liée à l'IL-1. Je pense qu'il existe deux catégories distinctes. Il y a d'une part les signes cliniques, et d'autre part l'échec thérapeutique : parfois, après quelques essais, on peut avoir le sentiment que ce n'est probablement pas le système immunitaire adaptatif qui est à l'origine de la plupart des manifestations observées. Il existe sans doute d'autres voies, pas seulement l'IL-1, mais ça vous donne déjà une idée de ce qui pourrait être un autre mécanisme non adaptatif.

En ce qui concerne l'autre type de manifestation, nous avons effectivement des patients qui présentent de nombreuses manifestations palindromiques. Je pense que les manifestations palindromiques, c'est-à-dire tout ce qui apparaît en l'espace de 24 à 48 heures et disparaît tout aussi rapidement, ne sont probablement pas d'origine auto-immune. Le système immunitaire adaptatif met une semaine à s'activer; par conséquent, tout ce qui se manifeste très rapidement et disparaît tout aussi vite n'est probablement pas le genre de réaction que l'on observe couramment avec ce système.

Il existe également d'autres formes de polyarthrite rhumatoïde qui s'accompagnent de manifestations supplémentaires. Je les appelle « PR plus », c'est-à-dire PR avec des symptômes supplémentaires. Les patients qui présentent des sueurs nocturnes fréquentes, une fièvre intermittente associée à la PR et pour lesquels il n'existe aucune autre explication, sont des cas qui devraient vous amener à envisager une forte composante innée dans les manifestations que vous observez. J'ajouterais également que la vascularite leucocytaire, qui peut être observée, touche environ 5 % des patients atteints de PR. Mais lorsque ces manifestations sont présentes, on traite généralement par la colchicine, et la colchicine n'agit que sur les neutrophiles. Elle ne cible donc pas le système immunitaire adaptatif, mais bien le système immunitaire inné, ce qui met en évidence le fait qu'il existe une forte activation du système immunitaire inné en arrière-plan. Il existe d'autres manifestations, comme les aphtes. C'est souvent difficile, car la plupart de nos patients ont pris du méthotrexate à un moment ou à un autre. Il y a toujours des facteurs qui viennent compliquer la situation. Mais lorsque c'est l'un des principaux symptômes, le symptôme le plus évident, il faut y penser. Et j'ajouterais les patients qui présentent une sérosité récidivante. Nous avons effectivement un phénotype de patients atteints de PR séropositive qui sont traités de manière inadéquate pendant des années et qui finissent par développer une sérosité. Je ne parle pas de ces patients-là. Il s'agit de polyarthrite rhumatoïde de longue date; elle est probablement liée à des complexes immuns. Mais nous avons des patients qui présentent, dès les premiers stades de leur maladie, une sérosité récidivante. Chez ces patients, il est très rare qu'ils soient séropositifs, et, dans leur cas, je pense que c'est l'un des signaux d'alerte qui doit nous amener à envisager une forte activation de l'IL-1 ou, à tout le moins, une activation du système immunitaire inné.

Pour moi, ce sont donc là les points essentiels. Je dirais qu'il y a certains aspects qui sont un peu plus flous. Souvent, ces patients souffrent d'une grande fatigue et d'asthénie, et ces symptômes sont un peu plus prononcés que ce que j'observe chez les autres patients. Et parfois, ils présentent une CRP et une VS très élevées. Je dirais que ces valeurs dépassent 100, voire 150, et c'est une caractéristique que l'on observe rarement dans le cadre d'une activation purement adaptative du système immunitaire inné. Il y a moins de « bruit » lors de la présentation qu'en cas de forte activation du système immunitaire inné.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui. Je voulais vous demander : ces crises d'arthrite palindromiques qui surviennent assez rapidement peuvent avoir disparu avant même que le patient ait pu consulter un médecin. Et je pense que l'ère du téléphone portable et la possibilité de prendre des photos nous ont aidés. Et je voudrais vous demander : accordez-vous beaucoup d'importance à l'érythème articulaire qui accompagne le gonflement transitoire ou, disons, de type palindromique? Parce que ça renforce encore le tableau neutrophilique. Ça ressemble à une cellulite et certaines de ces personnes sont initialement diagnostiquées et traitées par antibiotiques intraveineux. Dons, accordez-vous beaucoup d'importance à l'érythème articulaire dans ces crises palindromiques?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, je dirais que oui. Si l'on observe un érythème, c'est un indice qui va dans le sens d'un processus impliquant l'IL-1. Si vous n'en souffrez pas, vous pouvez présenter une arthrite palindromique associée à la maladie de Whipple, à la maladie de Crohn ou à d'autres affections, mais en général, ces crises palindromiques ne s'accompagnent pas d'un gonflement aussi important. Elles ne sont pas aussi intenses que celles auxquelles je pense lorsque j'évoque la polyarthrite rhumatoïde associée à une forte activation du système immunitaire inné. Donc, pour moi, c'est sans aucun doute un élément auquel j'accorderais de l'importance. Si j'observais ça, j'envisagerais sans aucun doute une pathologie présentant un profil fortement marqué par l'IL-1 et les neutrophiles.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Et pour revenir sur ce point, en ce qui concerne cette forme de polyarthrite rhumatoïde liée au système immunitaire inné, les 20 % du groupe sans anticorps pourraient être plus susceptibles de présenter ce tableau clinique. Mais il est également vrai que, dans les stades précoces de la PR, certaines formes de la maladie positives aux ACPA se manifestent initialement par un schéma palindromique. C'est très intéressant, n'est-ce pas? Elles semblent ensuite évoluer vers un schéma rhumatoïde chronique plus classique.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Peut-être y a-t-il aussi un lien, je veux dire au niveau du système immunitaire, entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Peut-être existe-t-il certaines formes d'arthrite qui, à leur apparition, sont davantage liées à l'IL-1 (immunité innée) et qui, avec le temps, évoluent vers un processus de nature auto-immune.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

L'autre point intéressant que vous avez soulevé concernait la sérosité. Et, bien sûr, la sérosité est une caractéristique majeure de la polyarthrite rhumatoïde, notamment sous forme de pleurésie et de péricardite. Mais en dehors du cadre de la polyarthrite rhumatoïde, la sérosité idiopathique se manifestant par une péricardite est extrêmement dépendante de l'IL-1, n'est-ce pas? Et ça découle également de l'expérience acquise lors du traitement de la péricardite par des stratégies de blocage de l'IL-1, c'est bien ça?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, et c'est une pratique courante, même au Canada. Lorsque nous sommes confrontés à des manifestations de ce type, nous gardons cette option en réserve pour les cas très réfractaires. Nous nous engageons dans cette voie.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Vous avez abordé de nombreux aspects. Pour résumer, quels seraient les signaux d'alerte pouvant indiquer une maladie associée à l'IL-1, voire dépendante de cette dernière?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Pour moi, les principaux signaux d'alerte seraient une CRP très élevée à la prise en charge, la présence de fièvre au cours de l'évolution, une sérosité récidivante et une arthrite palindromique. Il y a aussi la vascularite leucocytoclastique, ce qui pourrait indiquer une activation prédominante du système immunitaire inné. Donc, pour moi, ce sont là les points essentiels que je garderai à l'esprit.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

C'est très bien, et c'est très intéressant, car comme vous le dites, avant les années 1960, ce type de polyarthrite rhumatoïde que vous venez de décrire était simplement regroupé sous le terme de rhumatoïde, mais par la suite, on s'est rendu compte qu'il y avait un certain chevauchement, n'est-ce pas? Entre le phénotype rhumatoïde et le phénotype de Still, le phénotype de Still chez l'adulte, et c'est quelque chose que nous ne parvenons peut-être pas à distinguer clairement dans la pratique. D'après mon expérience, ça peut être un peu flou.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Je suis tout à fait d'accord. Je constate la même chose dans la pratique.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Maintenant que nous avons décrit les signaux d'alerte pouvant nous amener à envisager une manifestation médiée par l'IL-1 dans la PR, pourriez-vous m'en dire un peu plus sur la manière dont l'IL-1 contribue à l'inflammation locale et à la destruction articulaire?

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Merci. Les macrophages sont manifestement les principaux producteurs d'IL-1 et, comme vous le savez, ils constituent les cellules dominantes de la synoviale enflammée, où ils sont présents en grand nombre dans la couche membranaire hyperplasique, ainsi que dans le sous-synovial. Et, bien sûr, le nombre de macrophages est en corrélation avec le risque d'érosion. Ces travaux ont été menés dans les années 90 par feu Barry Bresnihan, qui était, comme vous le savez, à l'avant-garde de la révolution de l'IL-1. Chaque cellule de l'articulation exprime le récepteur de type I de l'IL-1. Cela entraîne de nombreuses conséquences : par exemple, les fibroblastes sont activés et produisent des métalloprotéases qui participent à la formation du pannus et à l'invasion tissulaire. Les précurseurs des ostéoclastes sont également stimulés, favorisant la formation d'érosion. De plus, l'endothélium est activé, ce qui conduit à la vasodilatation et à l'angiogenèse. Enfin, il y a aussi une production accrue de prostaglandine E2 et d'oxyde nitrique. Il existe donc une multitude de types cellulaires dans l'articulation qui sont affectés et qui contribuent ensuite au phénotype de la maladie et, comme vous le dites à juste titre, nous avons déjà mentionné que l'IL-1, lorsqu'elle s'échappe de manière systémique, se rend dans des endroits tels que le cerveau où elle déclenche la réponse fébrile, d'où l'un de ses noms d'origine, « pyrogène endogène », avant qu'elle ne reçoive le nom d'interleukine-1 alpha ou bêta.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Les conséquences de cet effet de l'IL-1 alpha et bêta, principalement produites par les macrophages, et de la multiplicité des cellules effectrices qui y répondent, sont les suivantes : lorsque l'on bloque l'IL-1, on observe alors de nombreux effets correspondants, notamment une diminution de la migration des cellules inflammatoires vers l'articulation, une réduction de la diapédèse cellulaire, une diminution de l'inflammation, une réduction des lésions et une baisse de l'activité ostéoclastique. Et, bien sûr, l'anakinra, l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, bloque à la fois l'interleukine-1 alpha et bêta par son antagonisme du récepteur de type I de l'interleukine-1. Et c'est essentiellement ce qui explique l'efficacité largement documentée de l'anakinra depuis les années 1990, lorsque des données portant sur plus de 1 800 patients, y compris ceux traités par méthotrexate, ont démontré son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde : réduction du gonflement et de la sensibilité articulaire, amélioration de la fonction physique, réduction attendue de la réponse de phase aiguë, ainsi qu'une amélioration de l'évaluation physique globale tant par les patients que par les médecins.

Il s'agit en quelque sorte d'un aperçu général du rôle essentiel que joue cette cytokine fondamentale au niveau de l'articulation, ainsi que de la manière dont son antagonisme s'est révélé bénéfique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Et pas seulement pour la variante auto-immune, sur laquelle les essais initiaux ont principalement porté, où l'efficacité a été démontrée, mais était manifestement légèrement inférieure à celle des agents anti-TNF. Mais je pense que ce dont nous parlons, c'est que c'est dans ce groupe auto-inflammatoire séronégatif, ou parfois séropositif, que l'antagonisme de l'IL-1 a vraiment pris tout son sens. Et pour moi, qui ai participé aux études de phase III initiales menées à Dublin sur l'anakinra en cas de facteur rhumatoïde classique – c'était avant l'ère des ACPA, à une époque où la plupart des patients étaient positifs au facteur rhumatoïde. Lorsque j'ai constaté l'impact de l'anakinra dans le domaine de l'auto-inflammation, y compris dans la PR auto-inflammatoire, j'ai été très surpris par cet incroyable bénéfice supplémentaire qui était manifeste dans le phénotype auto-inflammatoire de la PR. C'était tout à fait remarquable.

J'allais justement vous poser des questions sur l'alternance des traitements et l'hétérogénéité de la PR, qui va de la réponse auto-immune à la réponse immunitaire innée, ainsi que sur l'alternance des traitements chez les patients en échec thérapeutique. Cela m'a d'ailleurs rappelé un rapport de cas publié le mois dernier dans les *Annals of Rheumatic Diseases* concernant un traitement par cellules CAR-T, plus précisément par cellules CAR-T anti-CD19, dans une polyarthrite rhumatoïde réfractaire. Et le patient dont il est question dans cette étude menée à Tel-Aviv, en Israël, n'avait répondu à aucun traitement biologique, y compris l'anakinra, avant de bénéficier d'une thérapie par cellules CAR-T. Dans quelles circonstances envisageriez-vous d'utiliser l'anakinra plutôt que l'un des cinq autres traitements, tels que les inhibiteurs JAK, les inhibiteurs du TNF, les inhibiteurs de l'IL-6, l'abatacept ou les traitements visant à réduire le nombre de lymphocytes B? Dans quelles circonstances envisageriez-vous de l'utiliser, ou bien vous contenteriez-vous d'utiliser tout ce qui vous tombe sous la main lorsque la maladie du patient se montre récalcitrante, comme dans ce cas clinique récemment publié dans *Annals*?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Eh bien, je pense qu'il y a deux façons de voir les choses. Je pense que le plus simple, c'est que quand tout le reste échoue, vous disposez d'un autre mécanisme d'action, mais ce n'est pas comme ça que j'essaie de m'en servir.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui, pareil.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Ce que j'essaie de faire, c'est d'observer le phénotype de la polyarthrite rhumatoïde dont j'ai le cas devant moi, puis de me demander, en me basant sur les signaux d'alerte dont nous avons parlé, s'il s'agit d'un phénotype davantage lié à l'IL-1, au système immunitaire inné ou au système immunitaire adaptatif. Et en fonction de ça, j'essaie souvent de commencer par un traitement anti-TNF. Je pense que c'est quelque chose que nous allons utiliser souvent. Mais si, malgré le traitement anti-TNF, ces signes d'alerte persistent, la fièvre continue, l'arthrite palindromique persiste et la sérosité n'est pas maîtrisée. Eh bien, tout d'abord, nous réexaminons toujours les autres diagnostics possibles. Je pense qu'il est important de ne pas s'enfermer dans un diagnostic qui pourrait ne pas être exact. Mais si je suis assez sûr de ce que je constate, alors face à ces manifestations, au lieu de réserver l'anakinra comme traitement de dernière intention ou à un stade bien plus avancé, je vais essayer de le prescrire en deuxième intention ou quelque chose comme ça, au moins pour le tester et voir si j'obtiens une réponse, car j'ai généralement l'impression que la réponse à l'anakinra pour ces manifestations auto-inflammatoires est très rapide. Pas la peine d'attendre pendant trois mois pour dire si ça marche ou pas.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

En général, la fièvre tombe rapidement. Il y a donc, selon moi, une sorte de fenêtre d'opportunité pendant laquelle on peut essayer ce traitement. On peut voir si ça va marcher ou non, et j'essaie de l'utiliser assez tôt, dès l'apparition de symptômes compatibles avec une composante d'auto-inflammation.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Ça permet d'être un peu plus sûr que les manifestations que vous observez sont liées au système immunitaire inné. Si ça ne fonctionne pas du tout, c'est probablement dû à un autre facteur, et vous devriez alors envisager qu'une autre pathologie puisse être en cause dans la manifestation que vous observez. Comme dans le cas de la sérosité, ça pourrait être lié à des complexes immuns. C'est ce que l'on observe probablement dans le lupus ou des pathologies similaires.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Je voulais vous demander : l'autre problème, c'est que, lorsque les groupes d'experts élaborent des lignes directrices, ils n'évoquent jamais ce continuum allant de la polyarthrite rhumatoïde auto-inflammatoire à la polyarthrite auto-immune. Pourtant, l'anakinra fait toujours partie des options, n'est-ce pas? Les groupes d'experts le reconnaissent comme une option thérapeutique, mais il est évident que, au niveau de la population, on s'accorde à dire qu'il n'est pas aussi efficace que, disons, les anti-TNF.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, je trouve que ce n'est pas suffisamment pris en compte, et je pense qu'il faudrait militer en faveur de ces patients pour qu'ils puissent bénéficier de l'anakinra plus tôt dans leur parcours thérapeutique, pour qu'ils n'aient pas à essayer en vain tous les autres traitements avant de trouver celui dont on savait dès le départ qu'il pourrait être efficace. Ce n'est pas la même chose pour les cas de PR légère, quand on n'a aucune idée de ce qui se passe précisément; là, je pense qu'il faut procéder par essais et erreurs, passer en revue les différents mécanismes d'action, et ne pas prescrire un traitement qui ne serait pas optimal compte tenu des comorbidités. Mais pour le patient chez qui certains indices laissent penser qu'un traitement pourrait être plus efficace, nous devrions insister sur le fait qu'il faudrait probablement l'essayer plus tôt.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Bon, voilà, c'est un bon raisonnement théorique. Pourriez-vous nous donner un exemple concret qui illustre ce que vous venez de dire?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, l'un des cas que nous avons observés à Sherbrooke et qui m'a particulièrement intéressé concernait un homme de 44 ans qui s'était présenté à l'âge de 35 ans environ avec des sueurs nocturnes épisodiques et de la fièvre. Il présentait une éruption érythémateuse ainsi qu'une synovite bilatérale des petites articulations, ce qui faisait fortement penser à une polyarthrite rhumatoïde, mais il y avait bien cette composante érythémateuse dont nous avons parlé tout à l'heure. Une fois tous les examens effectués, son taux de CRP était très élevé. Il était négatif pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP, et la biopsie cutanée présentait certaines caractéristiques d'une vascularite urticarienne, mais nous n'avons pas accordé beaucoup d'importance à cette manifestation à ce stade. Il a donc été traité et nous l'avons suivi pendant plus de dix ans; il a présenté de multiples épisodes de synovites et d'éruptions cutanées. Nous avons essayé de le traiter comme nous le faisons pour la polyarthrite rhumatoïde classique : il a d'abord reçu du méthotrexate, puis nous avons essayé l'éta nercept, avant d'ajouter le tocilizumab, mais son état n'a jamais été contrôlé de manière optimale. J'ajouterais qu'il présentait ce que j'appellerais une mauvaise réponse à la prednisone. Vous savez, si l'on administre une dose suffisamment élevée, tout le monde réagit à la prednisone.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

En gros, d'après mon expérience, la plupart des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui prennent 10 milligrammes de prednisone réagissent bien au traitement ou voient au moins leur état s'améliorer. On n'a pas besoin de 30 milligrammes pour venir à bout de la polyarthrite rhumatoïde, mais ce patient avait besoin de cette dose plus élevée. Et comme il ne répondait pas au traitement comme on pouvait s'y attendre et qu'il souffrait d'une vascularite urticarienne qui devenait de plus en plus dominante avec le temps, nous avons décidé de consulter un immunologue qui a eu l'excellente idée de l'adresser au service de génétique. Un panel de tests a été réalisé et on a découvert une mutation pathogène dans le gène NLRP3, ce qui correspond au diagnostic de CAPS, mais il ne s'agissait pas d'un jeune enfant présentant toutes les caractéristiques classiques du CAPS. C'est un aspect qui était un peu « brouillé » dans la présentation. Il était plus âgé, mais ne présentait pas la surdité que l'on pourrait associer à cette pathologie; il ne souffrait que de polyarthrite rhumatoïde, d'une éruption cutanée, d'un peu de fièvre et d'une arthrite palindromique qui se manifestait principalement sous forme d'érythème. Nous avons donc envoyé l'échantillon au laboratoire, car nous étions très curieux de savoir s'il s'agissait d'une anomalie génétique ou d'une mutation somatique. Ce n'était pas une affection acquise par voie somatique, mais germinale; elle s'est simplement manifestée tardivement. Dans son sang, il produisait, sous stimulation, bien plus d'IL-1 bêta que chez les sujets témoins en bonne santé, ce qui nous a paru très intéressant.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Nous avons donc décidé d'ajouter l'anakinra pour tenter de réduire la composante de la maladie liée à l'IL-1. Au début, il prenait également du méthotrexate, mais le diagnostic d'un syndrome auto-inflammatoire à médiation NLRP3, qui semblait expliquer son état, nous a amenés à arrêter le méthotrexate, et l'arthrite est immédiatement réapparue. Nous avons donc dû reconsidérer le fait qu'il s'agissait probablement d'une polyarthrite rhumatoïde exacerbée par une production accrue d'IL-1 due à une mutation pathogène du gène NLRP3. Le patient a donc été remis sous méthotrexate en association avec l'anakinra, et nous avons pu obtenir une rémission. Nous le suivons et il va bien, mais c'est encore récent. Nous en sommes à environ deux ans de traitement combiné, mais cela semble contrôler l'arthrite et toutes les manifestations systémiques. C'était un cas très intéressant pour moi. Il s'agissait d'un cas à apparition tardive, mais il présentait bon nombre de ces signaux d'alerte dont nous avons parlé, qui auraient dû nous faire penser qu'il y avait quelque chose de plus au niveau du système immunitaire inné, qui se cachait sous la surface.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Et on pense parfois à une myélodysplasie dans ce genre de situation, ou à une mutation somatique. Mais nous avons eu un cas similaire au vôtre. Il s'agissait en fait d'un phénotype similaire, avec une arthrite prédominante, mais le patient était également positif aux ACPA. Nous avons donc poursuivi le traitement au méthotrexate pour contrôler la composante rhumatoïde auto-immune classique, et le patient présentait également une mutation germinale du gène NLRP3. Ces résultats ont été publiés dans le cadre d'une série de cas sur la polyarthrite rhumatoïde, rédigée par mon collègue Sinisa Savic et moi-même, dans la revue *RMD Open* il y a environ six ans. Oui, c'est un phénotype très intéressant, mais rare, mais qui mérite certainement qu'on s'y intéresse, c'est sûr.

Merci pour ce cas très intéressant qui mêle polyarthrite rhumatoïde et auto-inflammation, mais toutes les personnes présentant un phénotype auto-inflammatoire classique ne répondent pas au traitement par inhibiteurs de l'interleukine-1. Pourriez-vous nous donner quelques exemples, s'il vous plaît, Hugues?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, nous avons d'autres cas où je pense que nous croyions faire ce qu'il fallait, alors qu'en réalité, ce n'était manifestement pas le cas. J'ai un autre cas. Il s'agit d'une femme que j'ai rencontrée alors qu'elle était âgée d'une quarantaine d'années. Elle avait probablement 41 ans et souffrait d'une polyarthrite rhumatoïde de longue date, diagnostiquée il y a probablement 10 ans. Son évolution était vraiment marquée par une forte fièvre, un taux de CRP qui grimpait jusqu'à 300 ou 400 lors des poussées, et une éruption cutanée très érythémateuse qui recouvrait presque toute la surface de ses bras et de ses jambes. Donc, des éruptions cutanées très intenses, de la fièvre, de l'arthrite. Elle a continué à prendre de la prednisone, car de nombreux traitements n'ont pas donné de résultats. En effet, les anti-TNF n'avaient pas fonctionné chez elle, et le traitement anti-IL-6 n'avait pas fonctionné non plus. Et quand je l'ai rencontrée, comme elle présentait une forte fièvre, un taux élevé de CRP et une arthrite très invalidante, je me suis dit : « Oh, peut-être que cette patiente souffre d'une affection médiée par l'IL-1. » Son état était si grave que nous avons dû l'hospitaliser, et nous voulions à ce stade exclure tout lymphome, toute infection et tout ce qui aurait pu déclencher la dernière poussée d'arthrite. Tous les examens effectués lors de l'hospitalisation se sont révélés négatifs.

J'ai donc dit : « Bon, essayons l'anakinra chez cette patiente » ; or, celle-ci n'a littéralement pas réagi du tout au traitement. J'étais donc un peu perplexe, car la patiente ne répondait pas à l'anakinra malgré des symptômes qui semblaient très auto-inflammatoires. Nous étions donc perplexes, et nous avons donc réalisé un bilan cytokinique. Nous y avons accès au Canada et, en gros, ce bilan est un peu difficile à interpréter, mais ce que je peux vous dire, c'est qu'aucune réaction du système immunitaire inné ne semble s'être déclenchée chez elle. Il s'agissait d'une affection entièrement médiée par les lymphocytes T ; ainsi, toutes les cytokines stimulant les lymphocytes T étaient élevées et les cytokines produites par les lymphocytes T l'étaient également toutes. Pas toutes, mais une grande partie d'entre elles.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Impressionnant!

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Donc, pour cette patiente (et je ne l'avais pas précisé, mais elle était positive au facteur rhumatoïde et au CCP), nous avons conclu qu'il s'agissait d'une PR qui n'avait répondu à aucun des mécanismes d'action proposés et qui n'avait pas non plus répondu à l'anakinra; nous avons donc décidé de lui prescrire empiriquement du mycophénolate mofétil pour essayer de contrôler l'hyperactivation des lymphocytes T. L'abatacept ayant déjà échoué par le passé, nous avons donc décidé de suivre cette voie. Et je dirais que, à notre grande surprise, nous avons réussi à calmer la majeure partie de l'inflammation et à réduire la prednisone; elle prend actuellement encore 5 milligrammes de prednisone. Nous essayons de l'arrêter, mais elle est très réticente à l'idée d'arrêter complètement la prednisone, car elle se porte très bien, pour la première fois depuis très longtemps. Et nous l'avons maintenue sous mycophénolate mofétil. Nous pensons toujours qu'il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde, même s'il est assez rare de devoir recourir au mycophénolate mofétil dans ce cas. En général, ça ne fonctionne pas très bien au niveau des articulations.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

C'est juste.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

C'est un peu mieux avec le système extra-articulaire.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Pour elle, il semble que ça fonctionne dans les deux cas, puisqu'elle a pris de la cortisone.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Un cas très intéressant. Vous avez parlé de stéroïdes là. Eh bien, j'ai eu un patient qui s'est présenté à notre clinique conjointe spécialisée dans les maladies auto-inflammatoires; il avait une quarantaine d'années et souffrait de crises récurrentes et palindromiques de synovite au niveau des articulations métacarpophalangiennes (MCP) et des articulations interphalangiennes proximales (IPP). Il n'avait que la quarantaine et, vous savez, tous ses anticorps étaient négatifs. Nous avons essayé de diagnostiquer une goutte, mais sans succès; ce n'était pas non plus une pseudogoutte ni une angine streptococcique. Il n'avait donc aucune infection sous-jacente évidente, aucune maladie grave. La seule chose qui lui permettait de se contrôler, c'est que, comme vous le dites, si on lui administrait suffisamment de stéroïdes, on arrivait généralement à maîtriser la situation. Du coup, ce patient prenait principalement 30 milligrammes de stéroïdes par jour. La colchicine n'a pas fonctionné. Il répondait à nos critères ACR pour la polyarthrite rhumatoïde, car, vous voyez, certains symptômes de la maladie persistaient. Les crises en sont venues à durer plusieurs semaines. Nous avons donc essayé les ARMM habituels, qui n'ont pas fonctionné. À ce stade, après avoir vécu plusieurs années dans l'incertitude, il avait pris tellement de stéroïdes que, alors qu'il était dans la quarantaine, il s'est tordu le pied lors du mariage de sa fille et s'est fracturé la cheville. Après ça, je me suis dit : « Bon, ça suffit. » Il était donc sous stéroïdes à forte dose, mais nous avons progressivement réduit les stéroïdes et l'avons mis sous anakinra, à raison de 100 milligrammes par jour en traitement d'entretien, ce qui a bien fonctionné pendant trois ou quatre ans; ensuite, nous avons dû augmenter la dose à 100 milligrammes deux fois par jour. Voilà donc un autre exemple de ce type de cas : un schéma rhumatoïde auto-inflammatoire assez simple qui peut être contrôlé par des stéroïdes à forte dose, mais oui, c'est un problème. Je serais intéressé par vos commentaires. Que pensez-vous de ce genre de cas?

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Oui, en effet, je trouve ça très intéressant, et le fait qu'il faille une forte dose de stéroïdes pour contrôler la polyarthrite rhumatoïde est sans doute... Nous n'en avons pas parlé comme d'un signal d'alarme, mais c'est probablement quelque chose qui devrait nous inquiéter un peu, car cela pourrait indiquer qu'il y a autre chose en deçà. En effet, si l'on a besoin de 30 milligrammes pour contrôler la PR, cela signifie qu'il y a une forte activation du système immunitaire, qu'il soit inné ou adaptatif. Mais il est assez rare, dans le cas d'une PR classique, d'avoir besoin d'une dose aussi élevée pour contrôler quoi que ce soit.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Absolument.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

C'est donc sans doute un signal supplémentaire pour moi. Je l'ajouterais à la liste que j'ai donnée.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Oui, absolument. Je tiens à préciser que je n'ai pas donné 30 milligrammes tous les jours pendant deux ans. Je commençais par 30 milligrammes et j'essayais de réduire progressivement la dose, mais les symptômes réapparaissaient.

PROF. DENNIS MCGONAGLE

Hugues, c'était vraiment formidable. Bon, pour résumer ce balado que nous avons enregistré ensemble. Nous avons d'abord abordé l'hétérogénéité de la polyarthrite rhumatoïde, qui va des mécanismes auto-immuns aux mécanismes auto-inflammatoires. Nous avons ensuite évoqué le rôle de l'interleukine-1 dans les mécanismes auto-immuns, mais aussi le rôle particulièrement important qu'elle semble jouer dans les mécanismes auto-inflammatoires. Enfin, nous avons discuté du rôle clé des macrophages dans la production d'IL-1 et de la multiplicité des effets de cette cytokine, qui conduisent à l'ensemble des manifestations de destruction articulaire. Nous avons ensuite abordé l'intérêt de l'anakinra dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en particulier pour les formes auto-inflammatoires. Puis, vous et moi avons discuté de trois cas intéressants. Deux d'entre eux ont très bien répondu au traitement par l'anakinra. Sur ce, je tiens à vous remercier pour cette discussion très enrichissante sur l'auto-inflammation, les mécanismes de la polyarthrite rhumatoïde et les traitements. Merci.

D^r HUGUES ALLARD-CHAMARD

Merci beaucoup.

NARRATEUR

Merci à nos intervenants d'avoir partagé leurs connaissances sur la PR. Quelques informations sur Sobi. Sobi est une société biopharmaceutique dont le siège est situé à Stockholm, en Suède. Sobi se concentre principalement sur les traitements dans les domaines de l'hématologie et de l'immunologie et fournit des traitements à des patients dans plus de 70 pays à travers le monde.

— Fin de la transcription —