

Une nouvelle arme thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : l'abatacept !

A new treatment in rheumatoid arthritis: abatacept!

●● Thierry Lequerré*, Xavier Le Loët*, Olivier Vittecoq*

► RÉSUMÉ

Le lymphocyte T (LT) occupe une place centrale dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et représente une cible thérapeutique tout à fait pertinente. L'activation des LT est assurée par un premier signal, dépendant de l'antigène, et par un second signal induit par les molécules de costimulation incluant CD28 (sur le LT) et CD80/86 (sur les cellules présentatrices d'antigènes). Ce deuxième signal entraîne la prolifération des LT et l'expression à la surface du LT du *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4* (CTLA4), dont la fonction est de contrôler l'expansion clonale des LT. La compréhension des mécanismes d'activation des LT a permis le développement du CTLA4-Ig (abatacept), qui module l'activation des LT et des cellules interagissant avec le LT. L'abatacept associé au méthotrexate diminue les symptômes de la PR, ralentit la destruction articulaire et améliore la qualité de vie des patients, tout en étant doté, de surcroît, d'une tolérance satisfaisante. La place de l'abatacept dans les stratégies thérapeutiques reste toutefois à définir.

Mots-clés: Polyarthrite rhumatoïde – Abatacept – Lymphocyte T – Costimulation – CTLA4-Ig – Oencia® – Biothérapie – Cellule présentatrice d'antigène.

► SUMMARY

T-cell has a key role in rheumatoid arthritis (RA) pathophysiology and represents a major therapeutic target. T-cell activation is first driven by an antigen-dependent signal and then by a second signal induced by costimulating molecules including CD28 (on T-cell surface) and CD80/86 (on antigen-presenting cells). The former signal involves T-cell proliferation and Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA4) expression on T-cell surface, which regulates T-cell clonal expansion. A deeper understanding of T-cell activation allowed the development of CTLA4-Ig (abatacept), which modulates T-cell and T-cell interacting cell activation. Abatacept in combination with methotrexate decreases RA symptoms, slows down joint destruction, improves health-related quality of life in RA patients and shows a good drug tolerance. However, abatacept recommendations remain to be defined in the therapeutic strategies.

Keywords: Rheumatoid arthritis – Abatacept – T cell – Costimulation – CTLA4-Ig – Oencia™ – Biotherapy – Antigen-presenting cell.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le principal rhumatisme inflammatoire entraînant à plus ou moins long terme des destructions ostéo-cartilagineuses importantes, notamment au niveau des poignets et des mains, avec pour conséquence un handicap fonctionnel. En raison de sa forte prévalence (0,3%), du handicap fonctionnel, du préjudice moral, mais aussi de son coût socio-économique élevé, la PR constitue un véritable problème de santé publique. Jusqu'en 1999, les traitements disponibles (sels d'or, D-pénicillamine, tiopronine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, etc.) étaient utilisés de façon empirique et n'avaient pas été initialement élaborés pour la PR. Les progrès effectués ces dernières décennies dans la compréhension des mécanismes

physiopathologiques de cette pathologie ont permis le développement de nouveaux traitements ou immunothérapies conçus pour agir sur des cibles thérapeutiques précises : soit contre les cytokines (antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 [IL-1ra], agents bloquant le *Tumor Necrosis Factor* [TNFα] (adalimumab, étanercept et infliximab), anti-interleukine 6), soit contre les lymphocytes B (LB) avec l'anti-CD20 (rituximab) ou bien contre les lymphocytes T (LT) avec le *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 Immunoglobulin* (CTLA4-Ig; abatacept, Oencia®). En agissant sur des molécules de costimulation (MCS), l'abatacept module de façon originale et subtile l'activation des LT. Pour mieux comprendre les mécanismes d'action de l'abatacept, nous présenterons succinctement le rôle des LT dans la PR puis nous développerons les mécanismes d'activation du LT. Nous aborderons ensuite l'intérêt thérapeutique de l'abatacept dans la PR et sa place dans l'arsenal thérapeutique.

* Service de rhumatologie, CHU, hôpitaux de Rouen, Inserm 519, Rouen.

PLACE DU LT DANS LA PR ET IMPORTANCE DES MCS DANS L'ACTIVATION DES LT

Le LT initiateur de la réponse immunologique au cours de la PR

La PR est une maladie multifactorielle caractérisée par un infiltrat de cellules mononucléées (LT, LB et monocytes) et une prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial à l'origine du pannus susceptible d'entraîner la destruction ostéo-cartilagineuse. Pendant de nombreuses années, le LT était considéré comme la cellule pivot de la physiopathologie de la PR à cause de la présence presque exclusive de LT CD4⁺ activés ou mémoires (CD45R0) dans la synovite rhumatoïde, de l'existence d'une proportion de LT autoréactifs sériques plus élevée chez les patients atteints de PR que chez les sujets sains, du déclenchement de la maladie chez des souris normales après injection de LT provenant de modèles murins d'arthrite au collagène et enfin du lien établi entre la PR et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (1). De plus, le LT participe directement ou indirectement en collaboration avec les LB, les cellules dendritiques, les synoviocytes, les cellules endothéliales ou les ostéoclastes à la production d'autoanticorps, à la libération de cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéases, à l'angiogenèse ou à la destruction ostéo-cartilagineuse. Bien que les autres acteurs cellulaires aient une place tout aussi importante dans la PR, le LT reste néanmoins l'initiateur des réponses immunes à l'origine de cette affection, d'où l'intérêt majeur qu'il peut y avoir à moduler son activation.

L'activation des LT requiert au moins deux signaux indispensables

Le premier signal, antigène-dépendant, est délivré par le complexe trimoléculaire résultant de l'interaction d'une molécule du CMH située sur une cellule présentatrice d'antigène (CPA), d'un peptide antigénique et du récepteur du LT reconnaissant spécifiquement cet antigène. Ce signal induit l'entrée des LT en phase G1 et l'expression séquentielle des MCS : CD40/CD40L puis CD80/CD86 (aussi appelée B7-1/B7-2) [figure 1]. CD40L (CD154) exprimé par le LT se lie à CD40 (présentées sur la CPA), ce qui induit l'expression des molécules CD86 et CD80. L'interaction entre CD86 et CD28 délivre alors un cosignal d'activation au LT, indépendant de l'antigène, par le biais de la phosphatidylinositol-3-phosphate kinase qui stimule la transcription du gène de l'IL-2, la prolifération des LT et l'expression de molécules anti-apoptotiques (BclXL) [2]. En l'absence de ce deuxième signal, les LT deviennent anergiques et meurent par apoptose. Une fois activés, les LT expriment ensuite à leur surface le CTLA4 (CD152), qui est un homodimère de haute affinité pour CD80 et CD86 (avidité 20 fois supérieure à celle de CD28) et qui appartient à la superfamille des immunoglobulines (2). Le CTLA4 se lie prioritairement au CD80 présent à la surface des CPA pour réguler l'interaction entre les CPA et les LT. Ce signal inhibiteur est aussi à l'origine d'un mécanisme de tolérance périphérique en favorisant, d'une part, la génération de LT régulateurs CD4⁺CD25⁺CTLA4⁺ et, d'autre part, la sécrétion de

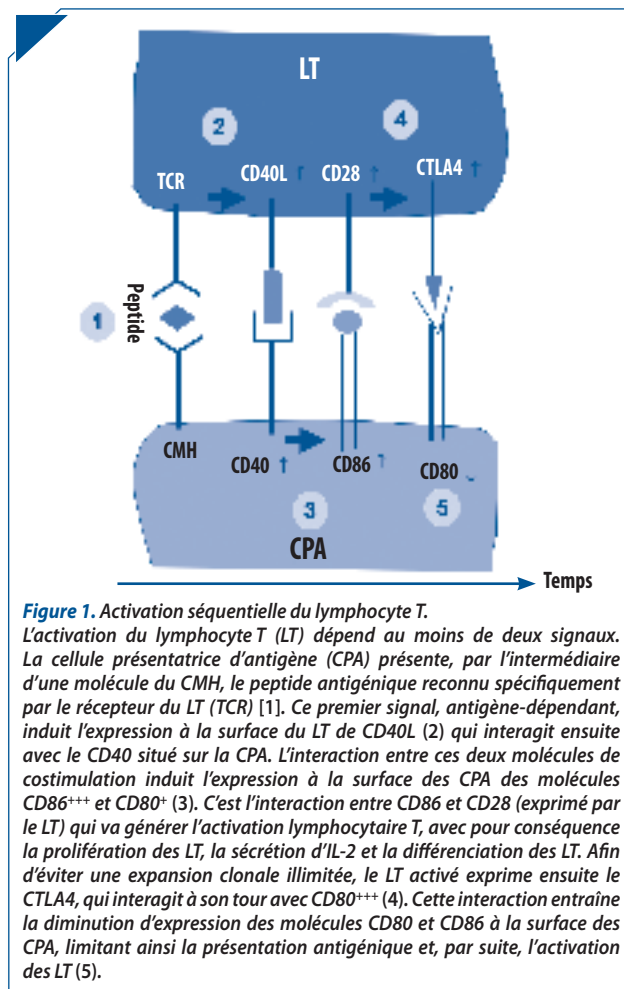


Figure 1. Activation séquentielle du lymphocyte T. L'activation du lymphocyte T (LT) dépend au moins de deux signaux. La cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente, par l'intermédiaire d'une molécule du CMH, le peptide antigénique reconnu spécifiquement par le récepteur du LT (TCR) [1]. Ce premier signal, antigène-dépendant, induit l'expression à la surface du LT de CD40L [2] qui interagit ensuite avec le CD40 situé sur la CPA. L'interaction entre ces deux molécules de costimulation induit l'expression à la surface des CPA des molécules CD86⁺⁺⁺ et CD80⁺ (3). C'est l'interaction entre CD86 et CD28 (exprimé par le LT) qui va générer l'activation lymphocytaire T, avec pour conséquence la prolifération des LT, la sécrétion d'IL-2 et la différenciation des LT. Afin d'éviter une expansion clonale illimitée, le LT activé exprime ensuite le CTLA4, qui interagit à son tour avec CD80⁺⁺⁺ (4). Cette interaction entraîne la diminution d'expression des molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA, limitant ainsi la présentation antigénique et, par suite, l'activation des LT (5).

cytokines immunorégulatrices telles que le TGFβ. L'interaction CD28-CD86 induit donc un signal positif d'activation des LT tandis que l'interaction CTLA4-CD80 délivre plutôt un signal négatif limitant l'expansion clonale des LT (2).

DÉVELOPPEMENT ET MÉCANISMES D'ACTION DE L'ABATACEPT

Parce que le CTLA4 dispose d'une séquence de 6 acides aminés (MYPPPY) commune avec CD28 et que l'avidité du CTLA4 pour B7-1 et B7-2 est bien plus grande que pour CD28, le CTLA4 fut désigné comme nouvelle cible thérapeutique. C'est ainsi qu'est né l'abatacept, protéine de fusion complètement humaine comprenant le CTLA4 humain et le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 avec les domaines CH2, CH3 et modifiée de façon à ne pas fixer le complément. L'abatacept est la première molécule capable de bloquer la costimulation des LT et de moduler la fonction lymphocytaire T sans toutefois entraîner leur déplétion.

Rationnel de l'utilisation de l'abatacept chez l'homme

L'expression de CD28 par les LT est plus élevée chez les patients atteints de PR que chez les sujets sains et elle est corrélée à l'activité de la maladie (3). Par ailleurs, elle est aussi plus importante au niveau de la synovite rhumatoïde qu'au niveau du sang périphérique, ce qui suggère une activation ou une réactivation des LT au niveau de la synoviale (6). De même, les LT CTLA4⁺ sont plus nombreux dans le liquide synovial que dans le sang périphérique (3, 4). Enfin, la concentration sérique de CTLA4 est augmentée chez les patients atteints de PR par rapport à celle des sujets sains (3, 4).

Études précliniques dans les modèles expérimentaux d'arthrite

Le CTLA4-Ig a montré sa capacité à prévenir le développement des manifestations articulaires dans le modèle d'arthrite au collagène et à traiter de telles manifestations après leur installation. En cas d'administration à des souris (en règle générale par voie intrapéritonéale) avant leur immunisation par le collagène de type II, le traitement par CTLA4-Ig prévient le développement :

✓ d'un processus inflammatoire, tant sur le plan clinique (absence de gonflement articulaire) que biologique (absence d'élévation des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires et de certaines chémokines) et histologique (absence d'infiltrat inflammatoire et de pannus synovial) ;

✓ d'une atteinte structurale (absence d'érosions osseuses) [5, 7].

Sur le plan immunologique, le CTLA4-Ig réduit la production d'anticorps anticollagène de type II. Les résultats sont comparables lorsque la protéine de fusion CTLA4-Ig (protéine recombinante) est administrée par voie i.v. ou par la technique de transfert du gène médié par l'adénovirus (1 seule injection intra-articulaire) à des souris DBA/1 ayant développé une arthrite induite par le collagène. En effet, la molécule contrôle l'activité de la maladie de façon durable (au moins 20 semaines), tant sur le plan clinique qu'histologique. Cette efficacité du traitement s'explique par la réduction significative de la prolifération lymphocytaire T induite par le collagène de type II, la production d'IFN γ mais aussi des anticorps anticollagène II (8). Par conséquent, le CTLA4-Ig, quel que soit son mode d'administration (injections i.v. répétées, thérapie génique), a des effets curatifs de façon prolongée. Néanmoins, son mode d'action ne semble pas relever exclusivement d'une modulation de l'activation lymphocytaire T dans la mesure où l'hypersensibilité retardée, principalement médiée par les LT, ne semble pas altérée à distance de l'administration du traitement alors que la maladie est toujours en rémission. De ce fait, les mécanismes d'action du CTLA4-Ig semblent plus "subtiles" et aller au-delà d'une simple anergie des LT, ce qui pourrait expliquer la supériorité de l'efficacité du CTLA4-Ig sur celle des traitements dirigés exclusivement contre le LT (ciclosporine, anti-CD4).

Les mécanismes d'action de l'abatacept (figure 2)

Le CTLA4-Ig empêche l'activation des LT en bloquant l'interaction entre CD28 et CD86 car l'avidité de ces deux molécules l'une pour l'autre est bien plus faible que celle de CD86 et CTLA4

l'une pour l'autre. Le blocage de la voie CD28 induit l'arrêt de la prolifération des LT naïfs et mémoires de façon dose-dépendante (inhibition maximale de la prolifération obtenue avec une dose allant de 3 à 10 $\mu\text{g/ml}$) et limite la production d'IL-2, de TNF α et d'IFN γ (2, 9). Il induit aussi la mort cellulaire des LT limitant l'expansion clonale et pourrait aussi favoriser la différenciation des LT en Th2 producteurs de cytokines anti-inflammatoires (2). Le CTLA4-Ig agit aussi au niveau des CPA puisque l'interaction entre CTLA4-Ig et CD86 entraîne la production de l'enzyme indolamine 2,3 oxygénase (IDO) qui catabolise le tryptophane indispensable à leur fonctionnement (10). En diminuant l'activation des LT, le CTLA4-Ig diminue indirectement l'activation des LB, des synoviocytes et des cellules dendritiques (11). Les analyses histologiques effectuées sur du tissu synovial prélevé avant traitement et 7 ou 14 jours après la dernière perfusion d'abatacept ont montré une diminution du nombre de CD4 et de l'expression des métalloprotéases (MMP-1 et MMP-3), des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IFN γ , IL-1 β , TNF α) [12]. Enfin, les mécanismes d'action du CTLA4-Ig pourraient être variables en fonction de la nature et de la localisation des LT. En effet, le CTLA4-Ig diminuerait l'activation des LT naïfs, leur différenciation et leur prolifération au niveau des structures lymphoïdes (siège de l'interaction des LT naïfs avec les CPA via la voie CD28-CD80/CD86) avec, pour conséquence ultime, moins de LT autoréactifs. À l'inverse, au niveau de la synovite, le CTLA4-Ig agirait peut-être davantage sur les LT naïfs que sur les LT mémoires, moins dépendants de la voie CD28-CD80/CD86.

EFFICACITÉ DE L'ABATACEPT DANS LA PR

Les études de phase II

La première étude de phase IIa multicentrique, randomisée et contre placebo avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'abatacept chez 214 patients atteints de PR résistant à au moins une *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD) ou à l'étaanercept (13). L'abatacept en monothérapie permettait d'obtenir une réponse ACR20 supérieure au placebo avec les doses à 2 et 10 mg/kg (**tableau**). L'autre étude de phase II multicentrique était effectuée chez 339 patients atteints de PR plus ancienne après échec d'un traitement d'au moins 6 mois par méthotrexate (6). L'abatacept à la dose de 10 mg/kg en combinaison avec le méthotrexate permettait à 6 mois d'obtenir un taux de réponse ACR20 de 60 %, contre 35,3 % avec le placebo (**tableau**). Ces deux études montraient la supériorité de l'abatacept à la dose de 10 mg/kg (perfusion à J1, J15, J29 puis une fois par mois) en monothérapie ou en association avec le méthotrexate par rapport au placebo pour des PR récentes ou anciennes, après échec d'un DMARD ou de l'étaanercept.

Les études de phase III

L'étude ATTAIN (*Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF INadequate responders*), multicentrique, contrôlée en double aveugle contre placebo, était effectuée avec 391 patients

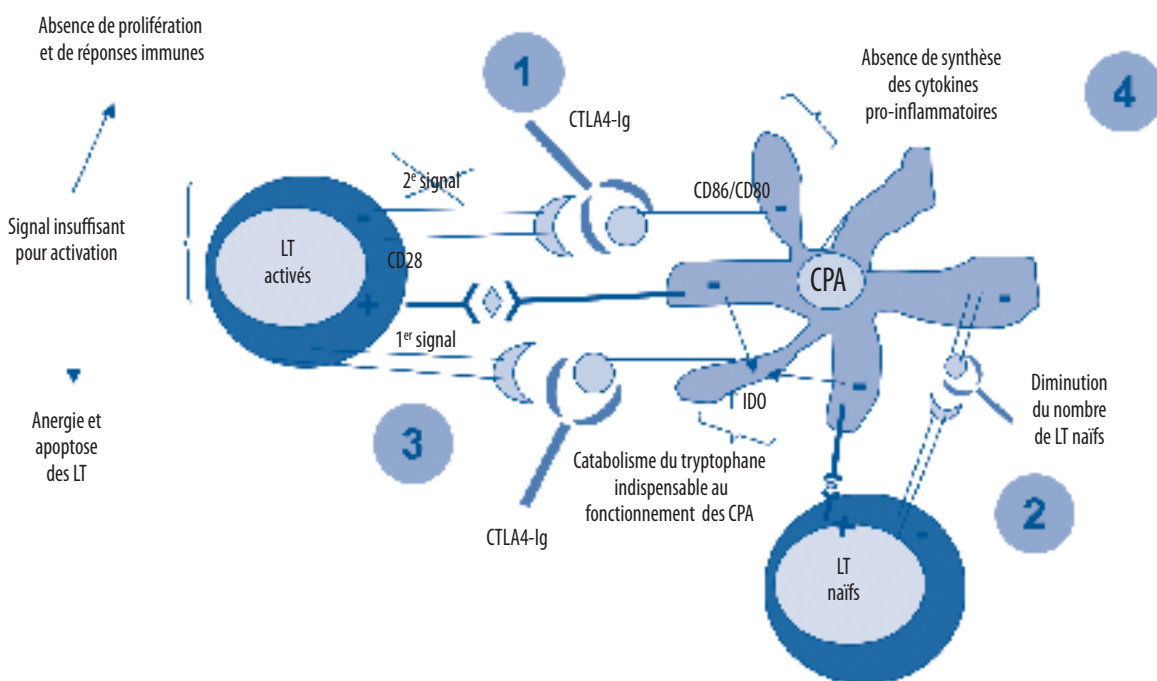


Figure 2. Mécanismes d'action du CTLA4-Ig.

Le CTLA4-Ig empêche la communication entre les LT activés et les CPA en bloquant l'interaction entre CD28 et CD80/CD86. L'absence de ce deuxième signal empêche les LT de proliférer et entraîne leur anergie (1). Le CTLA4-Ig agit de la même façon au niveau des LT naïfs, ce qui permet de diminuer le nombre de LT autoréactifs (2). Le CTLA4-Ig induit au niveau des CPA l'expression de l'enzyme indolamine 2,3 oxygénase (IDO), qui catabolise le tryptophane, indispensable à leur fonctionnement (3). Il s'ensuit une diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les CPA (4).

atteints de PR n'ayant pas répondu aux anti-TNF α (étanercept ou infliximab) après 3 mois de traitement (14). Les patients recevaient un DMARD (généralement le méthotrexate) avec soit le placebo soit l'abatacept (10 mg/kg) pendant 6 mois. L'association abatacept/méthotrexate était nettement supérieure à l'association méthotrexate/placebo et permettait d'obtenir une rémission chez 10 % des patients contre 0,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) [tableau]. Par ailleurs, elle permettait une amélioration significative du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) chez 47,3 % des patients contre 23,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) [tableau]. L'étude ATTAIN démontrait donc que l'abatacept (10 mg/kg) en association avec un DMARD permettait de diminuer les signes et symptômes de PR ancienne et d'améliorer la qualité de vie des patients. L'étude AIM (*Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate*) randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle contre placebo comprenait 652 patients atteints de PR évoluant depuis en moyenne 8,5 ans, qui ne répondaient pas suffisamment au méthotrexate (15). À un an, le pourcentage de patients en rémission était de 23,8 % contre 1,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Par ailleurs,

le score d'érosion était de 0 dans le groupe abatacept contre 0,27 dans le groupe placebo ($p = 0,029$) et le score de Genant était respectivement de 0,25 et 0,53 ($p = 0,012$), ce qui suggère une efficacité structurale de l'abatacept en association avec le méthotrexate.

TOLÉRANCE DE L'ABATACEPT

L'étude randomisée contre placebo de phase III ASSURE (*Abatacept Study of Safety in Use with other Rheumatoid arthritis therapies*) avait pour objectif d'évaluer la tolérance de l'abatacept chez 1 441 patients (16). Ils recevaient l'abatacept avec soit un DMARD soit un agent biologique. Les événements indésirables étaient observés de façon similaire dans les deux groupes (90 % avec l'abatacept contre 87 % avec le placebo ; 13 % et 12 % d'événements graves respectivement) [16]. À partir des études de phases II et III, A. Nogid et D.Q. Phan ont effectué une analyse globale de la tolérance de l'abatacept portant sur 1 955 patients traités par abatacept et 989 patients traités par placebo : respectivement 88,8 % et 84,9 % des patients avaient

Tableau. Efficacité de l'abatacept dans les études de phases II et III.

Étude	Effectif (n)	Ancienneté PR (années)	Indication	Traitement	Durée du traitement	Critères de jugement	Abatacept (%)	Placebo (%)
Phase II (12)	214	3,4	Échec d'un DMARD et/ou étanercept	Abatacept en monothérapie	12 semaines	ACR20*	23	31
				0,5 mg/kg		ACR20	44	NA
				2 mg/kg		ACR20	53	NA
Phase II (6)	339	8,9 à 9,7	Échec du MTX après 6 mois de traitement	Abatacept + MTX	6 mois	ACR20	41,9	35,3
				2 mg/kg	6 mois	ACR20	60,9	35,3
				10 mg/kg		ACR50	36,5	11,8
				10 mg/kg		ACR70	16,5	1,7
				10 mg/kg	12 mois	ACR20	62,6	36,1
				ACR50	41,7	20,2		
ACR70	20,9	7,6						
Phase III (13) (ATTAIN)	391	12,2	Échec anti-TNF (après 3 mois de traitement)	Abatacept + MTX (10 mg/kg)	6 mois	ACR20	50,4	19,5
						ACR50	20,3	3,8
						ACR70	10,2	1,5
						Rémission**	10	0,8
						LDA***	17,1	3,1
HAQ♦	47,3	23,3						
Phase III (14) (AIM)	652	8,5	Réponse inadéquate au MTX	Abatacept + MTX (10 mg/kg)	12 mois	ACR20	73,1	39,7
						ACR50	48,3	18,2
						ACR70	28,8	6,1
						Rémission	23,8	1,9
						LDA	42,5	9,9
						HAQ	63,7	39,5

Abréviations : DMARD : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*; MTX : méthotrexate; NA : non applicable.

* ACR20 (50, 70) : amélioration de 20 % (50 %, 70 %) du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations gonflées et amélioration d'au moins 20 % (50 %, 70 %) de 3 critères parmi les suivants : évaluation de la douleur, évaluation de l'activité de la maladie par le malade, évaluation de la maladie par le médecin, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), protéine C réactive ou vitesse de sédimentation.

** DAS28 < 2,6 indique la rémission (*Disease activity score 28* [score calculé avec le nombre d'articulations gonflées et douloureuses sur 28 sites articulaires, la vitesse de sédimentation et l'évaluation globale de la maladie par le patient]).

*** LDA (*Low Disease Activity*) indique un faible niveau d'activité de la maladie (DAS28 < 3,2).

♦ Pourcentage de patients ayant une amélioration significative du HAQ (≥ 0,3 unité).

au moins un événement indésirable (17). Le pourcentage d'événements indésirables graves était de 13,6 % avec l'abatacept contre 12,3 % avec le placebo, et l'arrêt du traitement pour effets indésirables graves était observé chez, respectivement, 2,7 % et 1,6 % des patients. Les événements indésirables les plus fréquents étaient, par ordre décroissant : les céphalées (18,2 %), les infections respiratoires hautes (12,6 %), les nausées (11,5 %) et les rhinopharyngites (11,5 %). Le risque d'infection était légèrement augmenté avec l'abatacept par rapport

au placebo (53,8 % versus 48,3 %; p non donné), y compris le risque d'infections graves (3 % versus 1,9 %). Dans le groupe de patients recevant l'abatacept en association à un autre traitement de fond biologique, les taux d'événements indésirables (EI), d'événements indésirables graves (EIG) et d'infections (respectivement 94,1 %, 19,6 % et 63,7 %), s'alliant de surcroît à un bénéfice très modeste sur la maladie (16), ont conduit à proscrire l'association d'abatacept à un agent biologique. Dans l'étude ARRIVE (*Abatacept Researched in Rheumatoid arthritis*

patients with an Inadequate response anti-TNF response to Validate Effectiveness) réalisée chez 842 patients atteints de PR ancienne (10,4 à 12,7 ans) après échec des TNF α bloqueurs, les effets secondaires, les événements indésirables graves, les infections ou les néoplasies étaient aussi fréquents dans le groupe *washout* de 2 mois après l'arrêt du TNF α bloqueurs que dans le groupe de patients n'ayant pas effectué cette période de *washout*, ce qui suggère qu'il est possible de prescrire rapidement l'abatacept après l'arrêt des anti-TNF α (18). Enfin, le risque de survenue de cancer sous abatacept (4 134 patients traités représentant une exposition d'environ 8 400 patients-années) ne semble pas augmenté par rapport à celui des patients sous DMARD : cancer bronchique : taux d'incidence (IR) = 0,12-0,37 ; taux d'incidence standardisé (SIRs = observé/attendu IR) = 0,6-2,5 ; lymphome : IR = 0,07-0,13 ; SIRs = 0,7-1,1 ; cancer : IR = 0,81-2,3 ; SIRs = 0,3-0,9 (19). Cette étude montrait aussi que le risque de cancer bronchique et de lymphome reste néanmoins plus élevé chez les patients atteints de PR que dans la population générale.

UTILISATION DE L'ABATACEPT : INDICATIONS ET PLACE DE L'ABATACEPT

Indications

En Europe, le libellé d'AMM de l'abatacept est le suivant : "Orencia[®], en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate". Par ailleurs, dans une étude randomisée incluant des patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate et traités par abatacept (10 mg/kg/mois), par infliximab (3 mg/kg/8 semaines) ou par placebo, le pourcentage de patients en rémission était similaire dans les deux groupes traités (11,3 % versus 12,8 % respectivement) après 197 jours de traitement (20). Néanmoins, l'abatacept permettait d'obtenir un taux de rémission supérieur après un an de traitement (18,7 % à 1 an versus 11,3 % à 6 mois) du fait d'un délai d'action pour obtenir la pleine efficacité du traitement (20). Quoi qu'il en soit, l'abatacept doit être prescrit selon l'AMM après échec à au moins un anti-TNF α . Toutefois, en cas d'échappement et/ou d'intolérance aux anti-TNF α , il n'y a actuellement aucun consensus quant à la stratégie à adopter : essai d'un deuxième anti-TNF ? de nature moléculaire différente ? de même nature ? recours au rituximab ou à l'abatacept ? En cas d'échec primaire aux TNF α bloqueurs (40 % des cas), il est fort probable que le mécanisme en cause ne soit pas lié exclusivement à l'hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires, mais implique fortement les acteurs de l'immunité adaptative, représentés notamment par les LT et les LB, d'où l'intérêt majeur des immunothérapies anticellulaires B

(rituximab) et T (abatacept). Toutefois, la place de chacune de ces immunothérapies reste à déterminer.

Prescription de l'abatacept

L'abatacept est administré en i.v. avec une perfusion de 30 minutes à J1, J15, J30 puis une fois par mois à la dose de 500 mg pour les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les malades ayant un poids entre 60 et 100 kg et de 1 000 mg pour ceux dont le poids excède 100 kg. Le produit est reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparations injectables et dilué à 100 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Après échec d'un anti-TNF α , selon le RCP (résumé des caractéristiques du produit), aucune période de *washout* n'est préconisée (18). Par ailleurs, la prescription d'abatacept chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive doit être discutée, puisque les essais thérapeutiques ont montré une exacerbation de la toux, de la dyspnée et des infections sous abatacept comparativement au placebo. En l'absence de données suffisantes, l'abatacept ne doit pas être prescrit ou poursuivi chez la femme enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Orencia[®] et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration. La demi-vie de l'abatacept est de 14,7 jours. L'abatacept peut être associé aux corticoïdes, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, au méthotrexate, à la sulfasalazine, au léflunomide et à l'hydroxychloroquine. En revanche, l'association de l'abatacept avec les agents biologiques (TNF α bloqueur et anakinra) n'est pas recommandée à cause d'un surcroît de risques infectieux ou néoplasiques pour une efficacité similaire (16). La clairance de l'abatacept ne semble pas modifiée avec le méthotrexate.

CONCLUSION

La PR est une maladie hétérogène, ressemblant davantage à un syndrome regroupant plusieurs entités aux mécanismes physiopathologiques différents, avec un spectre allant probablement des formes les plus "inflammatoires" susceptibles de répondre aux immunothérapies dirigées contre des cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF, anti-IL-6, etc.) aux formes les plus auto-immunes pouvant répondre davantage aux thérapies anticellulaires (rituximab, abatacept). L'abatacept permet de moduler l'activation des LT de façon très efficace, ce qui a pour conséquence de diminuer l'activité de la maladie ainsi que la progression structurale et d'améliorer très nettement les indices fonctionnels. L'abatacept pourrait ainsi être prescrit en priorité aux patients pour lesquels le LT est au premier plan dans la maladie. Ces différents sous-groupes de malades susceptibles de répondre davantage à une molécule plutôt qu'à une autre nécessitent d'être identifiés. C'est dire tout l'intérêt de l'approche pharmacogénomique dans la définition des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T-cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005;(Suppl.2):S4-S14.
2. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol* 2001;19:225-52.
3. Salazar-Fontana LI, Sanz E, Merida I et al. Cell surface CD28 levels define four CD4⁺ T-cell subsets: abnormal expression in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 2001;99:253-65.
4. Liu MF, Yang CY, Li JS et al. Increased expression of down-regulatory CTLA4 molecule on T-lymphocytes from rheumatoid synovial compartment. *Scand J Immunol* 1991;50:68-72.
5. Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD et al. Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA4-Ig. *J Clin Invest* 1995;96:987-93.
6. Kremer JM, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
7. Kliwinski C, Kukral D, Postelnek J et al. Prophylactic administration of abatacept prevents disease and bone destruction in a rat model of collagen-induced arthritis. *J Autoimmunity* 2005;25:165-71.
8. Quattrocchi E, Dallman MJ, Feldmann M. Adenovirus-mediated gene transfer of CTLA4-Ig fusion protein in the suppression of experimental autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1688-97.
9. Nadler S, Townsend R, Mikessell G et al. Abatacept (CTLA4-Ig; BMS-188667) significantly inhibits T-cell proliferation in vitro at clinically relevant concentrations. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl.1):142.
10. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F et al. CTLA4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol* 2002;3:1097-101.
11. Davis PM, Nadler SJ. Abatacept differentially modulates human B cell and dendritic cell stimulated T cell effector function. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl.III):128.
12. Buch M, Boyle D, Saleem B et al. The selective costimulation modulator abatacept decreases synovial inflammation and expression of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. T-cells and B-cells: targets in autoimmunity. *ACR 2005, San Diego, abstract 1164.*
13. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA4-Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-9.
14. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
15. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
16. Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
17. Nogid A, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2006;28:1764-78.
18. Schiff M, Pritchard C, Teng J et al. The safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: results from the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl.II):89.
19. Simon TA, Smitten A, Meng M et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development program: an updated epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl.II):90.
20. Dougados M, Keiserman M, Codding C et al. Efficacy of abatacept or infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl.II):88.

Les articles publiés dans *La Lettre du Pharmacologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.

Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Edimark SAS © février 1987 – Imprimé en France – Axiom Graphic - 95830 Cormeilles-en-vexin – Dépôt légal à parution