

Polyarthrite rhumatoïde: biopsies synoviales pour sélectionner le traitement?

Dr SEBASTIEN VIATTE^{a,b,c}

Rev Med Suisse 2026; 22: 477-80 | DOI : 10.53738/REVMED.2026.22.953.48392

La médecine de précision en rhumatologie ne sera bientôt plus une utopie. Au cours des dernières années, d'importantes innovations au niveau des technologies multiomiques ont permis une caractérisation cellulaire et moléculaire détaillée du tissu synovial. Les efforts visant à identifier des endotypes de la polyarthrite rhumatoïde, chacun associé à une physiopathologie et à une réponse aux traitements biologiques différentes, commencent à porter leurs fruits. Les études cliniques tentant d'identifier des signatures histologiques ou moléculaires à partir de biopsies du tissu synovial se multiplient. Cet article passe en revue le potentiel des algorithmes cliniques guidés par la biopsie pour la médecine de précision chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Rheumatoid arthritis: synovial biopsies to select the best treatment?

Precision medicine in rheumatology might no longer be utopian. The past few years have seen important technological innovations in multiomics, making deep cellular and molecular characterization of the synovium possible. Efforts to identify rheumatoid arthritis endotypes with different underlying pathophysiology and response to biologic drugs have yielded promising results. Clinical trials aimed at identifying histological or molecular signatures in synovial tissue biopsies to guide treatment decisions are flourishing. This article reviews the potential of biopsy-based clinical algorithms for precision medicine in rheumatoid arthritis patients.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique. Malgré l'introduction des traitements biologiques vers la fin des années 1990, et le fait que certains patients atteignent aujourd'hui un état de rémission à long terme, la PR reste fondamentalement une maladie incurable qui entraîne une diminution de la qualité de vie, une mortalité plus élevée que dans la population générale et un coût élevé pour la société. Considéré de manière individuelle, chaque traitement biologique échoue chez environ 40% des patients,

avec entre 5 et 20% des patients réfractaires à tous les traitements (effet plafond).

Actuellement, aucun biomarqueur n'a une valeur prédictive suffisante pour sélectionner le bon traitement pour chaque patient, et la pratique consiste à les «essayer» l'un après l'autre jusqu'à ce qu'un traitement biologique efficace soit identifié (trial and error strategy). Cette pratique prolonge la période pendant laquelle la maladie reste incontrôlée. Il reste donc nécessaire d'identifier un biomarqueur pour guider la sélection du traitement biologique chez les patients souffrant de PR (unmet clinical need).

Les traitements biologiques sont des traitements ciblés: par exemple, les inhibiteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor) ciblent le TNF, tandis que le rituximab cible les lymphocytes B. On peut donc s'étonner que la pratique en rhumatologie ne consiste pas à vérifier si la cible est bel et bien exprimée dans l'organe cible du patient, à savoir l'articulation synoviale, avant de prescrire un traitement ciblé. L'hétérogénéité de la maladie pourrait s'expliquer par l'existence de mécanismes physiopathologiques différents causant des symptômes similaires chez des patients différents. Ce raisonnement est à la base des études cliniques tentant de définir différents sous-types de la PR (ou endotypes) pour la médecine de précision (sélectionner le bon traitement pour le bon patient).

DÉFINITION D'ENDOTYPES

Plusieurs propositions ont été faites pour définir une nouvelle taxonomie des maladies auto-immunes en général, et de la PR en particulier, se basant par exemple sur une classification des patients en fonction des cytokines qui causent la maladie,¹ de la composition cellulaire du tissu synovial^{2,3} ou de signatures synoviales moléculaires (voir ci-dessous).

Le groupe du Pr Costantino Pitzalis, de la Queen Mary University of London, a défini une classification histologique de la PR basée sur l'infiltration leucocytaire du tissu synovial observée lors de l'analyse pathologique de biopsies:² le pathotype (ou endotype) lymphomyéloïde est caractérisé par une importante infiltration de cellules CD3⁺ (lymphocytes T), CD19⁺ (lymphocytes B), CD138⁺ (plasmocytes) et CD68⁺ (macrophages); le pathotype myéloïde diffus est avant tout caractérisé par la présence de macrophages; le pathotype pauci-immune ou fibroïde est caractérisé par une faible infiltration leucocytaire. Le consortium AMP (Accelerating

^aArthritis UK Centre for Genetics and Genomics, Centre for Musculoskeletal Research, , Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, AV Hill Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, M13 9PT, Angleterre, ^bNIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, The Nowgen Centre, 29 Grafton Street, Manchester, M13 9WU, Angleterre, ^cLydia Becker Institute of Immunology and Inflammation, Faculty of Biology, Medicine and Health, AV Hill Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, M13 9PT, Angleterre
sebastien.viatte@manchester.ac.uk

Medicines Partnership) a proposé une classification des patients en six endotypes, ou CTAP (Cell-Type Abundance Phenotypes), basée sur la composition cellulaire de biopsies synoviales désagrégées.³

L'utilité de la classification par pathotype pour la prédiction du traitement à prescrire a été testée dans plusieurs études cliniques (figure 1) et représente l'objet de cette revue.

ÉTUDE PEAC

Il s'agit d'une étude observationnelle et longitudinale visant à identifier une relation entre la structure cellulaire et moléculaire de la membrane synoviale et les phénotypes cliniques (figure 2). Des biopsies synoviales guidées par échographie ont été effectuées avant l'initiation d'un traitement.⁴ Les patients ont été suivis pour une durée maximale de 12 mois, et des mesures cliniques, de laboratoire, échographiques et radiologiques de l'activité de la maladie ont été effectuées.

Dans une première publication portant sur 144 patients,⁴ l'étude PEAC rapporte une stratification des patients à l'inclusion entre les trois pathotypes dans des proportions à peu près similaires (un tiers pour chaque pathotype – «Histologie» dans la figure 2). Elle définit également des signatures moléculaires associées à chaque pathotype (transcriptomique, c'est-à-dire un ensemble de gènes surexprimés dans la membrane synoviale).

L'étude conclut que les signatures synoviales déterminées avant l'initiation du traitement sont associées à l'activité de la maladie et à une évolution plus sévère, tant mesurée cliniquement que par imagerie: plus l'infiltration leucocytaire est

élevée, plus la maladie est active, avec le pathotype pauci-immune associé à une activité plus faible et à moins de dommages radiographiques.

Dans une deuxième étude effectuée après la poursuite du suivi et l'inclusion de patients supplémentaires,⁵ les auteurs rapportent une association entre le pathotype et le type de traitement finalement prescrit: la probabilité d'escalade vers un traitement biologique augmente progressivement en passant du pathotype pauci-immune au pathotype myéloïde diffus, puis au pathotype lymphomyéloïde, ce dernier représentant le pathotype le plus inflammatoire. La valeur prédictive des signatures synoviales pour la prescription future d'un traitement biologique est estimée à 0,89 (Area Under the Curve, AUC), supérieure à celle du modèle n'incluant que les prédicteurs cliniques (AUC = 0,78). Il s'agit cependant d'un calcul sans validation externe dans une étude observationnelle. L'innovation principale des études PEAC est probablement la démonstration de la faisabilité des biopsies synoviales et la définition des trois pathotypes.

ÉTUDE STRAP

L'étape suivante (figure 1) consiste à tester formellement si la stratification des patients sur la base de l'histologie synoviale permet d'atteindre une meilleure réponse au traitement. L'idée est donc de vérifier si la cible du traitement est bien exprimée dans l'organe cible: les patients avec une synoviale riche en lymphocytes B devraient mieux répondre à un traitement ciblant les lymphocytes B (rituximab). L'étude STRAP⁶ a comparé un inhibiteur du TNF (étanercept), un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 (IL6) (tocilizumab) et le

FIG 1 Études cliniques randomisées présentées dans cette revue

Les études cliniques randomisées ci-dessous testent l'effet de la stratification des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) basée sur la biopsie synoviale. Le stade de la maladie et le stade clinique au moment du recrutement sont présentés, ainsi que le traitement assigné après la randomisation. Les conclusions principales à tirer de chaque étude sont présentées en bas de la figure. L'étude MDR-RA est actuellement en cours: www.mdr-ra.eu/. DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; Réf: référence(s); TNFi: Tumor Necrosis Factor Inhibitor.

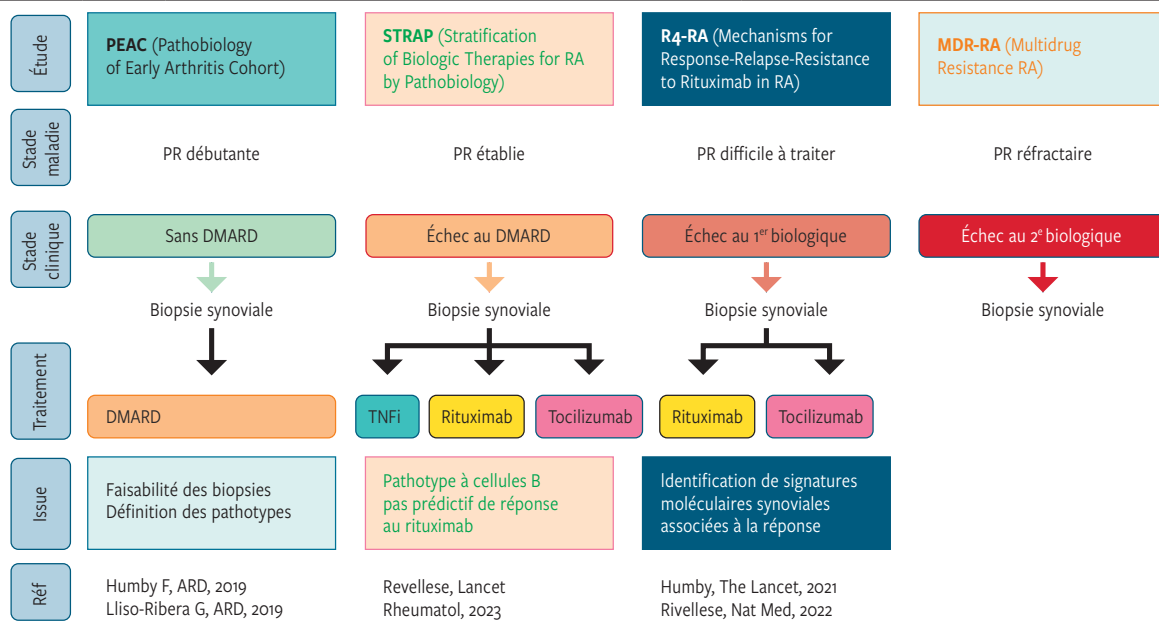
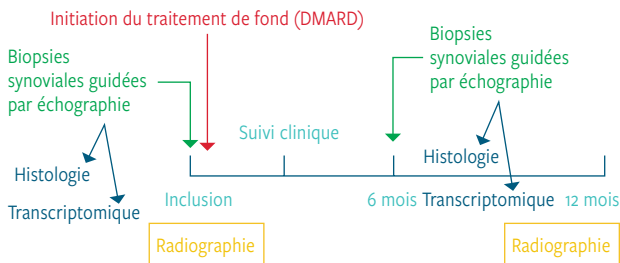


FIG 2 Plan de l'étude PEAC

Une biopsie synoviale est effectuée à l'inclusion dans l'étude afin d'évaluer l'association avec l'activité de la maladie au cours du suivi.



Critères d'inclusion :

- PR en phase initiale sans traitement (< 12 mois de symptômes), N = 144 - 200

Humby F, ARD, 2019

rituximab. L'hypothèse formellement testée était que l'éta nercept ou le tocilizumab (groupés ensemble) étaient supérieurs au rituximab chez les patients présentant un pathotype pauvre en lymphocytes B. Les patients ont donc d'abord été stratifiés entre ceux qui ont beaucoup de lymphocytes B et ceux qui en ont peu (« B cell poor »), sur la base d'un score semiquantitatif à l'histologie. Ils ont ensuite été randomisés entre les trois traitements. L'étude a conclu qu'après 16 semaines, il n'y avait pas de différence significative entre la réponse à chacun des traitements.

ÉTUDE R4-RA

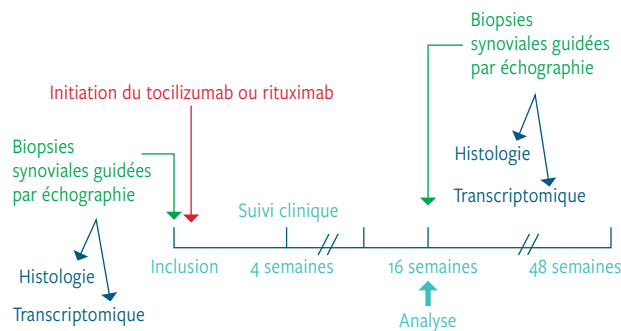
L'étude suivante menée par le Pr Pitzalis a comparé l'efficacité du tocilizumab à celle du rituximab chez des patients n'ayant pas répondu à un inhibiteur du TNF.⁷ Les patients ont été stratifiés à l'inclusion sur la base de la quantification histologique des lymphocytes B dans la biopsie synoviale (figure 3). Une signature moléculaire synoviale comprenant 73 gènes associés aux cellules B a également été déterminée. Cette étude multicentrique de phase IV n'a cependant pas démontré de différence statistiquement significative entre le pourcentage de patients atteignant une amélioration de plus de 50% du Clinical Disease Activity Index (CDAI, une mesure de la réponse clinique indépendante de la protéine C réactive) après 16 semaines chez les patients « B cell poor » selon l'histologie (critère d'évaluation primaire). Cependant, le tocilizumab s'est montré supérieur au rituximab chez les patients « B cell poor », si d'autres mesures de réponse étaient utilisées (comme une diminution du DAS28-ESR (Disease Activity Score-28 calculé avec la vitesse de sédimentation érythrocytaire) ou si la même mesure de réponse au traitement était utilisée (amélioration de plus de 50% du CDAI), mais avec une stratification des patients effectuée sur la base de la signature moléculaire au lieu de l'histologie.

AFFINEMENT DES SIGNATURES MOLÉCULAIRES

À la semaine 16 de l'étude R4-RA, une biopsie synoviale a à nouveau été effectuée et le rituximab a été remplacé par le tocilizumab (et vice versa) chez les patients qui n'avaient pas

FIG 3 Plan de l'étude R4-RA

Une biopsie synoviale est effectuée à l'inclusion pour stratifier les patients selon le degré d'infiltration des lymphocytes B. Le but primaire est de comparer l'effet du tocilizumab à celui du rituximab chez les patients qui ont peu d'infiltration de lymphocytes B.



N = 164
Humby, The Lancet, 2021

répondu. Le suivi s'est poursuivi avec une évaluation clinique à la semaine 48. La génération de données supplémentaires a permis d'affiner les signatures et de définir une signature moléculaire synoviale de réponse au rituximab avec une valeur prédictive (AUC) de 0,74, une signature de réponse au tocilizumab (AUC = 0,68) et une signature de multirésistance aux traitements (AUC = 0,69), cette dernière comprenant avant tout des gènes exprimés par les fibroblastes.⁸

Le groupe du Pr Pitzalis a ensuite appliqué à l'étude STRAP une approche analytique similaire à celle développée dans l'étude R4-RA, afin d'affiner les signatures moléculaires.⁹ Finalement, en combinant les données STRAP, les données R4-RA et de nouvelles données, le groupe a réussi à développer une signature synoviale moléculaire comprenant 524 gènes (qui pourrait être déterminée dans un contexte clinique à l'aide d'un test Nanostring nCounter), avec de très bonnes valeurs prédictives pour la réponse aux inhibiteurs du TNF (AUC = 0,87), aux inhibiteurs de l'IL6 (AUC = 0,82) et au rituximab (AUC = 0,87).⁹ Cependant, les valeurs prédictives AUC n'ont pas encore été validés dans un ensemble de données externes dans le cadre d'une étude clinique randomisée, et doivent donc être considérés avec prudence.

FUTUR: ÉTUDES EN COURS

La stratégie clinique développée par les études discutées ci-dessus propose une stratification des patients en différents endotypes basée sur des signatures moléculaires dérivées de la biopsie synoviale. Cette approche est en cours de validation clinique dans un certain nombre d'études. À titre d'exemple, il est possible de mentionner le consortium européen 3TR (Taxonomy, Treatment, Target and Remission) et ses sous-programmes 3TR PRECIS-THE-RA et ParTnEr-RA,¹⁰ Il convient également de citer l'étude MDR-RA (figure 1),¹¹ une initiative de recherche européenne, conjointement financée par l'Union européenne, la Confédération suisse (Secrétariat d'État à la formation, à la recherche et à l'innovation) et des partenaires industriels. L'Université de Zurich et celle de Bâle ainsi que l'Hôpital cantonal de Saint-Gall y participent.

CONCLUSION

Les études fondamentales et cliniques soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'hétérogénéité clinique de la PR est sous-tendue par l'existence d'endotypes histologiques, cellulaires et/ou moléculaires. Chacun de ces endotypes serait le résultat d'un mécanisme physiopathologique différent et répondrait de manière différente aux traitements. La prise en charge clinique du patient devrait donc être déterminée par le choix d'un traitement ciblant des molécules ou des cellules pathogènes présentes chez le patient. Bien que ces principes semblent maintenant établis par un certain nombre d'études, la route vers une médecine de précision pour la PR est encore longue et parsemée de nombreuses embûches. Le nombre d'endotypes existants n'est pas clair, et leur multiplicité pourrait rendre la définition de biomarqueurs synoviaux très compliquée. La nature de ces biomarqueurs reste une question ouverte: seront-ils histologiques, cellulaires ou moléculaires? Quelle technologie «-omique» aura la meilleure valeur prédictive – «transcriptomique», «protéomique» ou autres? Les valeurs prédictives seront-elles un jour suffisantes pour guider la pratique clinique?

Indépendamment des considérations de science fondamentale, de nombreuses difficultés pratiques seront à considérer avant une implémentation clinique: l'acceptation par les patients et les médecins, le rapport coût-bénéfice (pour le patient, le médecin et le système de santé), la possibilité pratique d'effectuer des biopsies (actuellement limitée à une

minorité de centres hospitaliers universitaires). Ces obstacles pratiques à la mise en œuvre clinique sont reconnus dans le milieu de la recherche, et des études sont actuellement en cours pour identifier des biomarqueurs sanguins corrélés aux biomarqueurs synoviaux. Une affaire à suivre!

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Utilisation de l'IA: les auteurs ont déclaré ne pas avoir utilisé l'IA pour la rédaction de cet article.

ORCID ID:

S. Viatte: <https://orcid.org/0000-0001-6471-3358>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une fois le diagnostic de PR posé, la biopsie synoviale n'a actuellement pas d'utilité clinique pour guider le choix du traitement.
- Les biopsies synoviales ont démontré un potentiel important dans la stratification des patients avec PR en différents endotypes caractérisés par des physiopathologies différentes.
- Enrôler des patients avec PR dans des études cliniques visant à identifier des endotypes de réponse au traitement est une priorité en recherche clinique et fondamentale.
- Des études sont en cours pour identifier des biomarqueurs sanguins corrélant avec les signatures synoviales.

1 Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):822-4. DOI: 10.1038/nm.3260.

2 Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, et al. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes. *Cell Rep.* 2019 Aug 27;28(9):2455-70.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.091.

3 Zhang F, Jonsson AH, Nathan A, et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes. *Nature.* 2023 Nov;623(7987):616-24. DOI: 10.1038/s41586-023-06708-y.

4 *Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to

csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):761-72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214539.

5 Lliso-Ribera G, Humby F, Lewis M, et al. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1642-52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215751.

6 *Rivellese F, Nerviani A, Giorli G, et al. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): two parallel, open-label,

biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023 Nov;5(11):e648-59. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2.

7 **Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Jan 23;397(10271):305-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.

8 Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med.* 2022 Jun;28(6):1256-68. DOI: 10.1038/s41591-022-01789-0.

9 Lewis MJ, Çubuk C, Surace AEA, et al.

Deep molecular profiling of synovial biopsies in the STRAP trial identifies signatures predictive of treatment response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2025 Jul 2;16(1):5374. DOI: 10.1038/s41467-025-60987-9.

10 Pitzalis C. Advances in Targeted Therapies (ATT) What's cooking in the academic's kitchen? 3TR (IMI). *Semin Arthritis Rheum.* 2024 Feb;64S:152317. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152317.

11 MDR-RA [En ligne]. Disponible sur: www.mdr-ra.eu/

* à lire

** à lire absolument