

Marie-Christophe Boissier
Préface de Jean-Michel Dayer

Biothérapies en rhumatologie



 Springer

Biothérapies en rhumatologie

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Marie-Christophe Boissier

Biothérapies en rhumatologie



Springer

Marie-Christophe Boissier

EA 4222 (Li2P)

Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde

Université Paris 13

Service de rhumatologie

CHU Avicenne (APHP)

125, rue de Stalingrad

93009 Bobigny Cedex

ISBN : 978-2-8178-0123-0 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2011

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Mise en page : DESK – Saint-Berthevin



SOMMAIRE

Liste des auteurs.....	VII
Préface.....	XIII
Glossaire rhumatologique.....	XXIII
La révolution tranquille des biothérapies ciblées en rhumatologie	1
M.-C. Boissier	
Les cibles thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires.....	7
M.-C. Boissier, É. Assier, A. Denys	
Les anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde	21
L. Semerano, X. Guillot, M.-C. Boissier	
Les thérapeutiques ciblées des spondylarthrites.....	45
P. Claudepierre	
Rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes systémiques.....	57
C. Sordet, E. Chatelus, J.-E. Gottenberg, J. Sibilia	
L'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde.....	77
G. Falgarone, D. Dumont-Fischer, N. Saldenberg-Kermanac'h	
Le blocage de la voie de l'interleukine-6.....	91
C. Masson	
Les critères de choix d'une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde.....	109
D. Wendling	

Les traitements ciblant l'IL-1 : quelles maladies ?	123
X. Le Loët, T. Lequerré, O. Vittecoq	
L'aube des biothérapies de l'ostéoporose et leur intérêt dans les rhumatismes inflammatoires	131
F. Lioté, C. Nguyen, T. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal	
Biothérapies en développement dans l'arthrose	147
X. Chevalier, P. Richette, C. Compaore	
Biothérapies en rhumatologie pédiatrique	161
P. Quartier, B. Bader-Meunier, R. Mouy	
Les cellules stromales : un futur thérapeutique des maladies ostéo-articulaires	171
C. Jorgensen	

Liste des auteurs

Éric Assier	EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Brigitte Bader-Meunier	Centre de référence national maladies rares « arthrites juvéniles » Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques Hôpital Necker Enfants malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Marie-Christophe Boissier	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Emmanuel Chatelus	Service de rhumatologie CHU Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg
Xavier Chevalier	Service de rhumatologie Hôpital Henri-Mondor 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 94010 Créteil Cedex

Pascal Claudepierre	Service de rhumatologie Hôpital Henri-Mondor 51, avenue du Maréchal-de-Lattre de-Tassigny 94010 Créteil Cedex
Martine Cohen-Solal	Service de rhumatologie Pôle appareil locomoteur Hôpital Lariboisière (APHP) Centre Viggo-Petersen 2, rue Ambroise-Paré 75475 Paris Cedex 10 Inserm UMR-S 606 Université Paris-Diderot Faculté de médecine 2, rue Ambroise-Paré 75010 Paris
Christian Compaore	Service de rhumatologie Hôpital Henri-Mondor 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 94010 Créteil Cedex
Anne Denys	EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Dominique Dumont-Fischer	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex
Géraldine Falgarone	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny

Thomas Funck-Brentano	Inserm UMR-S 606 Université Paris-Diderot Faculté de médecine Hôpital Lariboisière (APHP) 2, rue Ambroise-Paré 75010 Paris
Jacques-Éric Gottenberg	Service de rhumatologie CHU Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg
Xavier Guillot	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Christian Jorgensen	Inserm, U844 Université Montpellier 1 UFR de médecine 641, avenue Doyen-Giraud 34093 Montpellier Cedex 52 Service d'immuno-rhumatologie Hôpital Lapeyronie 39, avenue Charles-Flahault 34295 Montpellier Cedex 5
Xavier Le Loët	Service de rhumatologie & Inserm U 905 Hôpitaux de Rouen CHU Bois-Guillaume 1, rue Thomas Becket 76031 Rouen Cedex

Thierry Lequerré

Service de rhumatologie & Inserm U 905
Hôpitaux de Rouen
CHU Bois-Guillaume
1, rue Thomas Becket
76031 Rouen Cedex

Frédéric Lioté

Fédération de rhumatologie
Pôle appareil locomoteur
Hôpital Lariboisière (APHP)
Centre Viggo-Petersen
2, rue Ambroise-Paré
75475 Paris Cedex

Inserm UMR-S 606
Université Paris-Diderot
Faculté de médecine
2, rue Ambroise-Paré
75010 Paris

Charles Masson

Service de rhumatologie
Pôle ostéo-articulaire
CHU Angers
4, rue Larrey
49933 Cedex 9

Richard Mouy

Centre de référence national maladies rares
« arthrites juvéniles »
Unité d'immuno-hématologie et rhumatologies
pédiatriques
Hôpital Necker Enfants malades
149, rue de Sèvres
75015 Paris

Christelle Nguyen

Inserm UMR-S 606
Université Paris-Diderot
Faculté de médecine
Hôpital Lariboisière (APHP)
2, rue Ambroise-Paré
75010 Paris

Pierre Quartier	Centre de référence national maladies rares « arthrites juvéniles » Unité d'immuno-hématologie et rhumatologies pédiatriques Hôpital Necker Enfants malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Pascal Richette	Service de rhumatologie Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise-Paré 75475 Paris Cedex
Nathalie Saidenberg-Kermanac'h	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Luca Semerano	Service de rhumatologie CHU Avicenne (APHP) 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex EA 4222 (Li2P) Physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde Université Paris 13 74, rue Marcel-Cachin 93000 Bobigny
Jean Sibilia	Service de rhumatologie CHU Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg
Christelle Sordet	Service de rhumatologie CHU Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg

Olivier Vittecoq

Service de rhumatologie & Inserm U 905
Hôpitaux de Rouen
CHU Bois-Guillaume
76031 Rouen Cedex

Daniel Wendling

Service de rhumatologie
CHU Minjoz
3, boulevard Alexandre-Fleming
25030 Besançon Cedex

UPRES EA 4266, université de Franche-Comté
2, place Saint-Jacques
25030 Besançon Cedex

Préface

Biothérapie : d'où viens-tu ? Où vas-tu ?

Il fallait du courage et de l'énergie pour s'attaquer à un sujet si large, si complexe et si rapidement évolutif qu'est la biothérapie. Cela en le mettant à la portée d'une audience diverse médico-scientifique francophone. C'est ce qu'ont réussi 28 auteurs en 13 chapitres sous la direction de Marie-Christophe Boissier, conjuguant à la fois unité conceptuelle et présentation.

Mais en fait qu'est-ce que la biothérapie ? Ne pourrait-on pas dire comme M. Jourdain répondant au Maître de philosophie : « Par ma foi ! il y a plus de quarante ans que je dis de la prose sans que j'en susse rien ; et je vous suis le plus obligé du monde de m'avoir appris cela... ». En effet, on peut considérer que les transfusions sanguines étaient déjà de la biothérapie, lorsque Jean Baptiste Denis en réalisa la première chez l'homme en 1667. Le traitement transfusionnel consistait alors en l'échange d'environ 100 ml de sang du patient contre environ 300 ml de sang de mouton. En 1818, James Blundell publia dans la revue *The Lancet* les premières transfusions de sang humain.

Les biothérapies peuvent être définies comme des traitements issus du vivant. Au sens large du terme, elles recouvrent les thérapies géniques ou génotherapies (transfert de gènes, intervention sur les gènes), les thérapies cellulaires ou cytothérapies substitutives (manipulation de cellules souches ou différenciées), les thérapies agissant sur les défenses de l'organisme comme l'administration d'immunoglobulines ou celles agissant comme une immuno-intervention sur le système immunologique et cytokinique par des « biologiques », les thérapies tissulaires ou d'organes (greffes de tissus vivants, transplantations), enfin celles visant à la reconstruction tissulaire ou d'organes par des biomatériaux.

Actuellement, on réserve plus fréquemment en immuno-rhumatologie la terminologie de biothérapie soit pour l'utilisation de « biologiques » dérivés de molécules fabriquées par les processus de génie génétique, soit pour l'utilisation de cellules souches.

Les impressionnants succès dus aux « biologiques » trouvent aujourd'hui leurs origines dans la recherche sur les médiateurs et l'identification de petites molécules protéiniques qui, après d'ardus travaux de purifications biochimiques, basées sur des tests biologiques ou *bioassays*, ont permis, grâce au clonage, d'aboutir à des molécules recombinantes et à la caractérisation de leurs récepteurs.

La recherche sur la pathogénie de l'arthrite rhumatoïde a été de longue haleine et a besoin encore de souffle (fig. 1). On peut considérer les grandes étapes de l'histoire des cytokines (médiateurs protéiniques) comme inspiratrices de la biothérapie avant le clonage (tableau I). En effet, l'IL-1 a joué un rôle primordial dans le concept des cytokines en rhumatologie (tableau II) comme celle du TNF (tableau III).

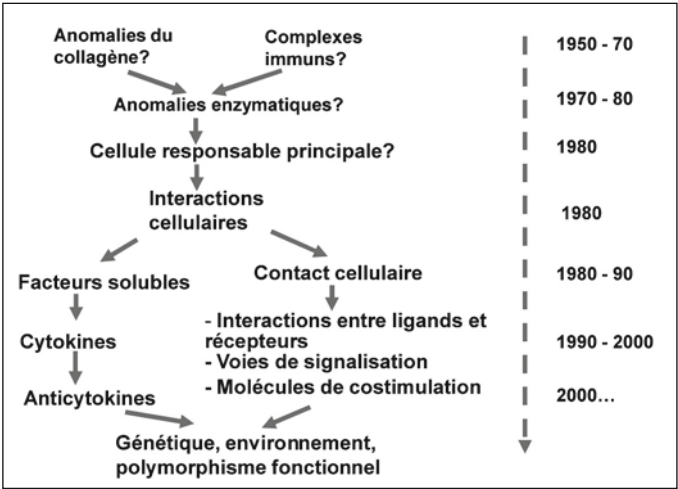


Fig. 1 – Évolution de la recherche sur la pathogénie de l’arthrite rhumatoïde.

Tableau I – Quelques étapes dans l’histoire des cytokines avant le clonage, dans le domaine de l’immuno-rhumatologie.

– 1926 Allergie : An experimental analysis of bacterial allergy (Zinsser H, Tamiya T. J Exp Med 44 : 753).
– 1953 Pyrogènes : Studies on the pathogenesis of fever. II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from the fluid of sterile exudates (Bennett IL, Jr Beeson PB. J Exp Med 98 : 493).
– 1957 Interferon : Virus interference. I. The interferon (Isaacs & Lindenmann. Proc R Soc London Ser B 147 : 258).
– 1958 : The effect of tuberculin on peritoneal exudate cells of sensitized guinea pigs in surviving cell culture (Waksman BH, Matoltsy M. J Immunol, 81 : 220).
– 1966 Migration-inhibitory factor (MIF) : Mechanism of a reaction <i>in vitro</i> associated with delayed-type hypersensitivity (Bloom BR, Bennett B. Science 153 : 80).
– 1968 Lymphotoxin (LT) : Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity. I. Characterization of the phenomenon (Ruddle NH, Waksman BH. J Exp Med 128 : 1237) and Lymphocyte cytotoxicity <i>in vitro</i> : activation and release of a cytotoxic factor (Nature 218 : 1253).
– 1969 Lymphokines : non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation (Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi GS, Matthew M, Morley J. Howson WT Nature 22: 38).
– 1970 MIF : Studies on migration inhibitory factor (MIF) : recovery of MIF activity after purification by gel filtration and disc electrophoresis (Remold HG, Katz AB, Haber E, David JR. Cell Immunol 1 : 133).
– 1972 Lymphocyte activating factor (LAF) : Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens (Gery I, Waksman BH, J Exp Med 136 : 143).
– 1972 Osteoclast-activating factors (OAF) : Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes (Horton JE, Raisz LG, Simmons HA <i>et al.</i> Science 177 : 793).
– 1974 Endogenous pyrogen (EP) : Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens (Dinarello CA, Goldin NP, Wolff SM. J Exp Med 139 : 1269).

– 1977 Collagenase stimulating factor (MCF) : Collagenase production by rheumatoid synovial cells : stimulation by a human lymphocyte factor, (MCF) (Dayer JM, Russell RGGI, Krane SM. Science 195 : 181).
– 1980 Catabolin : Identification of catabolin, a protein from synovium which induces degradation of cartilage in organ culture (Saklatvala J, Dingle JT. BBRC 96 : 1225).
– 1981 : Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1) (Mizel SB, Dayer JM, Krane SM <i>et al.</i> PNAS USA 78 : 2474).
– 1989 Interleukin-1 and Interleukin-2 consensus meeting : Revised Nomenclature for Antigen-Nonspecific T Cell Proliferation and Helper Factors : Second International Lymphokine Workshop (Ermatingen, Switzerland, May 27-31, 1979). J Immunol, 1979, 123 : 2928, 1989.

Tableau II – Acronymes datant de la période pré-interleukine-1

<i>Acronymes</i>	<i>Activités biologiques</i>
« Mononuclear cell factor » (MCF)	Induction de la collagenase et des PGE2 dans la synovial de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde
« Osteoclast-activating factor » (OAF)	Libération du calcium osseux
« Catabolin »	Dégradation du cartilage
Pyrogène endogène	Induction de la fièvre
« Lymphocyte-activating factor » (LAF)	prolifération des thymocytes

Tableau III – « TNF/Cachetin » : de la destruction tissulaire au traitement.

– 1910 : The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus) (Coley WB. Proc R Soc Med. 3 (Surg Sect) :1).
– 1975 : Tumor necrosis factor (TNF) : An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors (Carswell EA, Old LJ, Kassel RL <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci USA 1975 Sep 72 (9) : 3666).
– 1985 : Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts (Dayer JM, Beutler B, Cerami A. J Exp Med 162 : 2163).
– 1986 : Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage (Saklatvala J. Nature 322 : 547).
– 1988 : Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum (Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D <i>et al.</i> Arthritis Rheum 31 :1041).
– 1988 : Tumour necrosis factor in synovial exudates (Di Giovine FS, Nuki G, Duff GW. Ann Rheum Dis 47 : 768).
– 1989 : Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. (Brennan FM, Chantry D, Jackson A <i>et al.</i> Lancet 29 : 2244).
– 1992 : Involvement of endogenous tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta during induction of collagen type II arthritis in mice (Thorbecke GJ, Shah R, Leu CH <i>et al.</i> Proc Natl Acad Sci USA 89 : 7375).
– 1992 : Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis (Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Proc Natl Acad Sci USA. 89 : 9784).
– 1993 : Phase I/II clinical trial Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha (Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M <i>et al.</i> Arthritis Rheum 3: 1681.

Le présent ouvrage s'attache plus spécifiquement aux biothérapies des rhumatismes inflammatoires avec une ouverture appropriée à l'ostéoporose, à l'arthrose « ostéoarthrite » et se termine vers un futur thérapeutique basé sur la thérapie cellulaire par les cellules stromales.

Après un bref historique et une introduction ciblée et compréhensible sur les modèles animaux, les auteurs, avec expertise, brossent le large panorama des cibles thérapeutiques des maladies rhumatismales inflammatoires, non seulement au niveau des principales cytokines, mais aussi au niveau des cibles intracellulaires et cela dans un contexte physiopathologique. Le passage des connaissances acquises sur les modèles animaux, à l'utilisation thérapeutique chez l'homme, reste un problème épineux. Il est certainement nécessaire de tester au moins 3 différents modèles animaux pour une même indication afin d'avoir une approche suffisamment confiante pour le passage à l'homme.

Le chapitre sur les anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde est primordial, au vu de son importance en thérapeutique. Pour l'histoire, on a tendance à oublier que tout au début de cette approche, il y avait des partisans à l'utilisation des anti-TNF dans la septicémie. Cela s'est soldé par un échec et même une aggravation clinique. La même problématique avait aussi eu lieu lors de l'inhibition de l'IL-1. Dans ce chapitre, on appréciera la comparaison entre les différents anti-TNF et leurs particularités. L'analyse des risques et les bénéfices de l'utilisation de ces substances est aussi utile pour le spécialiste que pour le praticien.

Il n'était pas vraiment prévu que les anti-TNF puissent avoir une excellente efficacité anti-inflammatoire dans la spondylarthrite ou l'arthrite psoriasique. Reste cependant à enrayer la formation excessive ostéocartilagineuse. Même si l'anti-IL-23, l'anti-IL-6 ou l'anti-IL-17 peuvent apporter une autre approche, le système de néoformation osseuse dépend d'autres voies de signalisation, en particulier celles des membres des familles « WTN » ou « Notch » et des molécules de la famille des « BMP ».

Après quelques années d'absence des lymphocytes B comme cellules cibles, ceux-ci reviennent en puissance avec l'utilisation thérapeutique des anticorps anti-B. Une synthèse des études cliniques est très bien résumée sur un tableau et le rôle de cet arsenal anti-B dans l'arthrite rhumatoïde est analysé avec des recommandations thérapeutiques claires. Le long terme dans les processus de destruction tissulaire et les possibles résistances à cette approche reste encore à être appréciés. Il est très probable que ces dites approches auront des impacts sur d'autres maladies auto-immunes pour lesquelles la fréquence est sous-estimée.

La recherche sur les cytokines, menant à la production de médiateurs de l'inflammation par les cellules synoviales (ex. collagenase, PGE2), avait depuis longtemps démontré qu'elle était due à l'IL-1, entre autres produites par les monocyte-macrophages lors du contact avec les lymphocytes T activés (1). La notion du contact cellulaire a pris une importance capitale durant ces dernières années (2, 3). Des observations récentes ont démontré que les lipoprotéines, en particulier l'Apo-A1, interfèrent dans le contact entre les cellules T et les monocytes pour la production de cytokines pro-inflammatoires (4).

Une recherche de base intensive dans les voies de costimulation entre les cellules immunes a mis en évidence le rôle de la molécule CTLA4, induisant un signal inhibiteur dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. L'utilisation du

CTLA4-Ig a démontré des résultats indiscutables dans la PR et d'autres arthrites. On aurait pu s'attendre à un succès dans le lupus au vu des signaux de costimulation, mais cela n'est pas encore évident. Ce chapitre comprend aussi des fiches de prescriptions très utiles pour le praticien.

Une autre approche, celle du concept de l'inhibition de l'IL-6, prend de l'importance. Cette cytokine a eu de très nombreux acronymes avant le clonage, parmi les principaux, citons l'activation des protéines de la phase aiguë au niveau des hépatocytes et l'activation des cellules B. Lors d'une conférence sur de nombreux acronymes, la décision de donner le nom de l'IL-6 a été faite et relatée dans un volume entier historique des *Annals of the New York Academy of Sciences* (volume 557, « Interleukin-6 » 1989). Le blocage de cette molécule et des récepteurs touche un système complexe qui nécessite d'être bien compris. L'impact semble important non seulement sur la fièvre, mais aussi sur plusieurs maladies immuno-rhumatologiques. La particularité de cette approche thérapeutique est qu'elle pourrait être faite en monothérapie, c'est-à-dire sans le méthotrexate, alors que les autres « biologiques » sont recommandés en association. Ce chapitre décrit avec force de détails l'ensemble des études cliniques accompagné de fiches techniques utiles. L'épreuve du temps va montrer si cette approche va rivaliser à long terme avec les anti-TNF.

Pour le thérapeute, la question épineuse est le choix à faire dans ce nouveau labyrinthe d'arsenal thérapeutique qui n'existait pratiquement pas il y a 20 ans (fig. 2). Même si le coût financier est énorme, justifié qu'il est actuellement au vu de l'investissement important mis en recherche fondamentale et de l'efficacité de ces traitements, et qui, bien que comprenant des risques, changent non seulement profondément la qualité

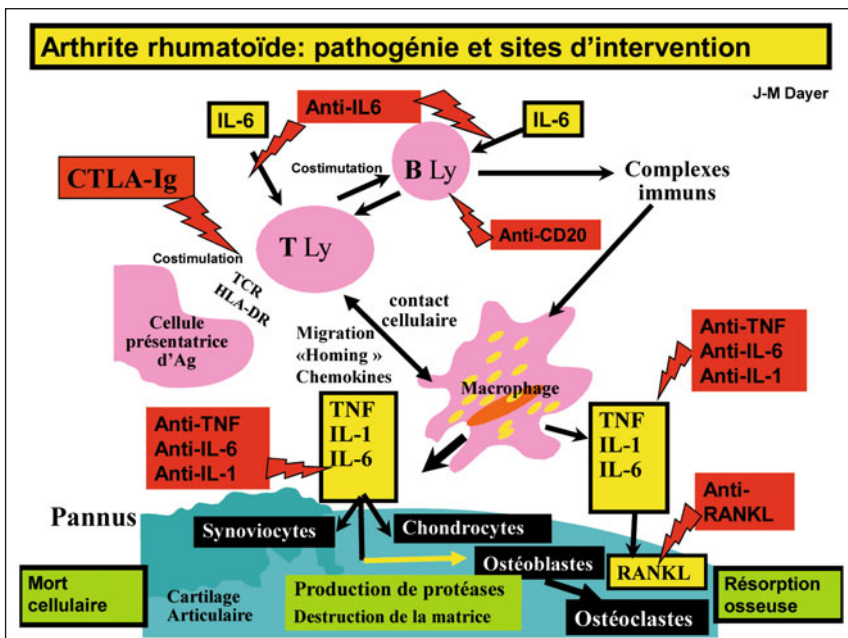


Fig. 2 – Sites d'intervention des « biologiques » actuellement utilisés.

de vie des patients, mais permet, si le traitement est commencé suffisamment tôt, d'enrayer les maladies, d'éviter des traitements palliatifs onéreux, chirurgicaux, et souvent de lourdes réhabilitations frustrantes. Au vu de la compétition, on peut s'attendre à ce que ces coûts diminuent, surtout avec l'apparition des « biosimilaires », nouvelle classe de génériques. Le chapitre des critères de choix d'une « biothérapie » de la PR est donc particulièrement important, car chaque nouvelle étude clinique significative peut changer du jour au lendemain. L'évidence d'un jour n'est pas celle du lendemain... et peut effectuer un retour en arrière ! Il faut espérer que des financements désintéressés permettront des études comparatives entre plusieurs médicaments « biologiques » visant à la même indication.

Si l'anti-IL-6 est un des derniers nés dans les « biologiques », l'IL-1, le premier né, et son blocage par l'IL-1 récepteur antagoniste (IL-1Ra) a réservé bien des surprises. Au niveau local, l'IL-1 est la plus puissante des cytokines induisant la production de protéases et de prostaglandines dans les cellules synoviales de type fibroblastique, ainsi que dans les chondrocytes. Raison pour laquelle son blocage a été proposé dans le traitement de la PR. Son action est donc plus particulièrement liée à la destruction de la matrice extracellulaire et également à l'inhibition des processus de régénération (3). Alors que son effet est modéré, mais cependant réel dans la PR, il s'est montré spectaculaire dans les maladies hautement fébriles et non infectieuses. En fait, cela n'est pas surprenant puisque l'un de ses acronymes était « molécule pyrogénique » (5, 6). L'IL-1 joue un rôle capital dans l'arthrite systémique juvénile où la fièvre est rémittente avec la mise en évidence de l'IL-1Ra contrecarrant l'IL-1 endogène. C'est dans cette situation que nous avons initialement décrit l'IL-1Ra *in vivo* (7) et établi son mode d'action comme antagoniste au niveau du récepteur (8) ; nous l'avons aussi étudié dans la leucémie monocyttaire type M5 (9). Les auteurs du chapitre sur l'IL-1 insistent sur son rôle dans les maladies auto-inflammatoires, dans des syndromes rares et pourtant difficiles à traiter (maladie de Behçet, syndrome de Schnitzler), mais aussi dans la goutte. L'observation initiale n'est pas récente... (10). Le blocage de l'IL-1 est important en rhumatologie pédiatrique au vu de ses effets secondaires minimes et pourrait trouver sa place en injection locale intra-articulaire dans l'arthrose.

Le chapitre sur l'ostéoporose (l'ostéoporose n'étant pas une maladie inflammatoire) a sa raison d'être, vu son lien à la pathologie osseuse, au système RANK-RANKL, à la voie WNT, ainsi qu'à l'utilisation thérapeutique possible avec des anticorps anti-clérostine et anti-DKK1. Cela est important dans les maladies discutées précédemment comme la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique. Grâce à un effort didactique présent dans ce chapitre, le nouveau venu pourra mieux comprendre ce qu'on appelle maintenant l'ostéo-immunologie, qui existait déjà bien avant cette terminologie !

Un des grands paris du futur est le traitement de l'arthrose, une maladie liant insidieusement les processus inflammatoires, endocriniens, métaboliques et génétiques, raison pour laquelle, sous cet habit de caméléon, elle donne du fil à retordre à la recherche. Quelle est l'importance de l'atteinte purement locale *versus* systémique ? Au niveau local, lors de la destruction du cartilage, il y a une logique à une thérapie biologique utilisant l'anti-IL-1 et aussi une approche visant à favoriser la régénération cartilagineuse

par des facteurs de croissances. On est encore dans l'enfance d'une approche systématique, mais les éléments rationnels commencent à être en place.

Il est apprécié que la rhumatologie pédiatrique ne soit pas oubliée, elle a trop souvent été la parente pauvre dans les études cliniques. Grâce aux « biologiques », on peut espérer ne plus voir de jeunes patients complètement invalidés avec en plus un retard de croissance. Il s'agit là d'une véritable révolution. Le lecteur appréciera les recommandations faites.

Le dernier chapitre ouvre le champ vers une autre approche que celle des « biologiques », celle du traitement par les cellules stromales mésenchymateuse (MCS) qui peuvent être utilisées dans 2 directions : d'une part, en profitant de leur pouvoir d'activité inhibitrice et d'autre part, en tant que cellules souches avec un pouvoir réparateur. On est encore au niveau des concepts, cependant cette recherche peut illuminer de nouvelles approches, même si sur le plan pratique elles peuvent avoir des difficultés d'application.

Aucun ouvrage ne peut tout couvrir et ce n'est pas l'intention de celui-ci. Il valait mieux se concentrer sur les aspects les plus importants.

Cependant, il faut mentionner l'immunothérapie cellulaire comprenant l'immunothérapie cellulaire « adoptive » (où l'on administre au patient des lymphocytes T « éduqués » à reconnaître et détruire les intrus), et l'immunothérapie cellulaire « active » (où l'on injecte au patient des cellules dendritiques qui stimulent ses propres défenses immunitaires). Qu'en sera-t-il aussi de la vaccination pour induire des anticorps anticytokines endogènes... ? Quel est le rôle des mastocytes et de l'IL-33 ? A-t-on trop tendance à oublier les polynucléaires neutrophiles ? Qu'en est-il des cellules endothéliales et de processus de migration ?.... Dans une édition future peut-être ?

La demande médicale pour certaines maladies rhumatologiques est encore immense, en particulier pour toutes celles où les processus de fibrose sont primordiaux. Il en va de même aussi pour les maladies qui nécessitent des doses trop élevées de stéroïdes : telles que les vasculites, les myosites, les dermatomyosites.

Quelques réflexions personnelles :

- Durant l'évolution d'une maladie, différents mécanismes sont mis en cause, et sont, selon les stades, parfois contradictoires. Cela implique la notion de différents types de traitements conduisant à la notion de thérapie d'induction de consolidation et de maintenance.
- Le rôle des cytokines peut être très différent au niveau local ou systémique. Une synergie positive ou négative entre elles rend la situation complexe.
- Les biomarqueurs au niveau local et systémique doivent être interprétés avec beaucoup de précaution.
- Les biomarqueurs mesurés durant le traitement représentent surtout la réaction de l'hôte (une sorte de *bioassay in vivo*). Ces biomarqueurs ne font pas partie nécessairement des mécanismes impliqués dans la pathogénie de la maladie, mais n'en sont qu'un reflet.
- Le nom générique donné à une maladie (exemple : polyarthrite rhumatoïde) couvre très probablement des entités différentes.

- Les modèles animaux KO (génétiquement invalidés) ou transgéniques ne sont pas similaires à l'administration d'un « biologique ».
- Les échecs de développement d'un « biologique » sont souvent dus à un concept erroné au départ et à une mauvaise compréhension de la maladie. Par la suite, ils sont essentiellement dus à de mauvaises formulations, à une mauvaise pharmacocinétique, et à des effets secondaires non prévus.
- L'origine ethnique, suite à un bagage génétique différent, influence profondément la réponse thérapeutique pour le lupus en particulier.
- Il faut se rendre à l'évidence que les maladies autoimmunes sont profondément différentes en regard de la thérapeutique. Un « biologique » bénéfique dans la sclérose en plaques peut être inefficace ou même dangereux dans la PR ou le lupus (ex. IFN type I). Un « biologique » efficace dans la PR peut-être nocif dans la sclérose en plaques (ex. anti-TNF).
- Quelle est la différence entre une très longue rémission et une guérison définitive ? La question se pose conceptuellement de savoir si les maladies auto-immunes, pour lesquelles on ne connaît pas la cause et où la composante génétique est déterminante, peuvent être définitivement éradiquées ? Seule la thérapie génique après un traitement précoce intensif pourrait éventuellement atteindre ce but... mais à quel prix ?

En conclusion, on possède un arsenal thérapeutique déjà très important pour beaucoup de maladies décrites dans cet ouvrage et résumé dans la figure 2. Seuls environ deux tiers des patients répondent de façon satisfaisante ou continue. La bataille est encore loin d'être gagnée.

Cet excellent ouvrage à la fois rigoureux, savant et pratique, permet au lecteur, même s'il n'est pas expert, d'avoir une source précieuse d'informations. Il est très utile non seulement pour l'immuno-rhumatologue, mais aussi pour tous médecins en voie de formation et pour les spécialistes d'autres disciplines souhaitant se mettre à jour dans ce domaine et voulant avoir une vision actuelle et future.

Références

1. Dayer JM, Bréard J, Chess L *et al.* (1979) Participation of monocyte-macrophages and lymphocytes in the production of a factor that stimulates collagenase and prostaglandin release by rheumatoid synovial cells. *J Clin Invest* 64 : 1386
2. Dayer JM, Burger D (2004) Cell-cell interactions and tissue damage in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev Suppl* 1 : S14
3. Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P (2009) Cytokines in chronic rheumatic diseases : is everything lack of homeostatic balance? *2009 Arthritis Res Ther* 11 (5) : 246
4. Gruaz L, Delucinge-Vivier C, Descombes P *et al.* (2010) Blockade of T cell contact-activation of human monocytes by high-density lipoproteins reveals a new pattern of cytokine and inflammatory genes. *PLoS One* 5 (2) : 9418
5. Bennett IL Jr, Beeson PB (1953) Studies on the pathogenesis of fever. II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from the fluid of sterile exudates. *J Exp Med* 98 : 493

6. CA Dinarello, NP Goldin, SM Wolff (1974) Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens. *J Exp Med* 139 : 1269
7. Prieur A, Kaufmann M, Griscelli C *et al.* (1987) Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. *Lancet* 2 :1240
8. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K *et al.* (1987) A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol* 139 : 1546
9. Balavoine JF, de Rochemonteix B, Williamson K *et al.* (1986) Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s). *J Clin Invest* 78 : 1120
10. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki Gety *et al.* (1987) Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol* 138 : 3213

Jean-Michel Dayer
Professeur honoraire de médecine
Faculté de médecine (CMU)
Université de Genève, Suisse
Master de l'American College of Rheumatology (ACR)

Glossaire rhumatologique

Pour les non-spécialistes du jargon rhumatologique, ces quelques définitions de mots ou abréviations employés dans cet ouvrage permettront de mieux comprendre le propos. Les renvois sont signalés par un astérisque lors de leur première citation dans un chapitre.

ACR (CRITÈRES)

L'ACR est le sigle de *l'American College of Rheumatology*. Les critères de l'ACR utilisés pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont des critères de classification comme polyarthrite rhumatoïde d'un rhumatisme répondant à 4 des conditions suivantes (depuis au moins 6 semaines pour les manifestations cliniques) : 1. enraidissement articulaire matinal de plus d'une heure ; 2. arthrite d'au moins 3 articulations ; 3. arthrite touchant une articulation de la main ; 4. atteinte symétrique ; 5. présence de nodule(s) rhumatoïde (s) ; 6. présence de facteurs rhumatoïdes ; 7. atteinte radiologique typique (destructrice) des mains et poignets. Ces critères, qui datent de 1987, ont une sensibilité de 92 % et une spécificité de 89 % dans les PR établies. Dans les PR récentes, spécificité et sensibilité peuvent être jusqu'à deux fois moindre, ce qui a justifié le développement de nouveaux critères, diagnostiques (dits critères ACR/EULAR, établis avec les équipes européennes), en cours de validation et diffusion.

ACR 20, 50, 70

Un patient sous traitement est dit répondeur selon les critères ACR 20 s'il satisfait aux conditions suivantes : amélioration du nombre d'articulations douloureuses et du nombre de synovites d'au moins 20 %, et amélioration d'au moins 20 % d'au moins 3 des 5 paramètres suivants : 1. douleur évaluée par le patient ; 2. appréciation globale par le patient ; 3. appréciation globale par le médecin ; 4. impotence fonctionnelle évaluée par le questionnaire HAQ ; 5. VS ou CRP. On définit de même les critères ACR 50 ou 70 en remplaçant 20 % par 50 et 70 %.

ASAS (CRITÈRES)

Ce jeu composite de critères établi par *l'Assessment of SpondylArthritis international Society* est utilisé pour évaluer la réponse à un traitement dans la SPA, et chiffre les 4 grandeurs suivantes : 1. la douleur nocturne rachidienne ; 2. l'appréciation globale de la maladie par le patient dans la dernière semaine ; 3. l'état fonctionnel (BASFI) ; 4. l'inflammation (enraidissement matinal). Ainsi une amélioration selon les critères ASAS 20 correspond à une amélioration d'au moins 20 % (et 10 mm sur une échelle visuelle analogique) de 3 des 4 critères, le quatrième critère étant au pire dégradé de 20 % ou 10 mm. De façon comparable sont définis les critères plus exigeants ASAS 40 et ASAS 70.

ANTICORPS ANTI-CCP

Ce sont les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, d'une sensibilité de plus de 70 % et spécificité de plus de 90 % dans la PR. Peuvent être positifs alors que les facteurs rhumatoïdes sont absents. Ce sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques de la PR. Une terminologie internationale préfère le terme de ACPA.

BASDAI

Autoquestionnaire (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) évaluant l'activité de la spondylarthrite ankylosante, établi par l'équipe de Bath en Angleterre. Porte sur 6 questions concernant : fatigue, douleurs rachidienne et des hanches, gonflement articulaire, zone sensible au toucher, enraidissement matinal (durée, intensité). Progressivement, ce score pourrait être supplanté par le ASDAS (*Assesment in Ankylosing Spondylitis- Endorsed Disease activity Score*).

BASFI

Autoquestionnaire (*Bath ankylosing spondylitis fonctionnal index*) évaluant le retentissement fonctionnel d'une spondylarthrite ankylosante.

BILAG

Indice d'activité clinique du lupus (*British Isles Lupus Assessment Group*) basé sur l'analyse faite par le clinicien, en intention de traiter.

DAS 28

L'indice DAS 28 (qui signifie *Disease Assessment Score*, sur 28 articulations évaluées) mesure l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Il découle d'une formule complexe, calculée grâce à un logiciel utilisé pour les articles scientifiques mais aussi accessible en clinique sur des calculatrices, qui prend en compte 4 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, l'appréciation globale par le patient, la VS.

HAQ

Le HAQ est un indice qui reflète l'état fonctionnel du patient. Il signifie *Health Assessment Questionnaire* et correspond à un autoquestionnaire sur la vie quotidienne des 8 jours écoulées, dans 8 domaines d'activité : s'habiller/se préparer, manger, hygiène, préhension, se lever, marcher, atteindre/attraper, autres. Le score est compris entre 0 (normal) et 3 (handicap maximal).

FACTEUR RHUMATOÏDE

Anticorps anti-Fc d'IgG. Exploration biologique classique à valeur diagnostique et pronostique. Sensibilité et spécificité autour de 70 % dans les PR de moins de un an. Cette recherche est généralement couplée à celle des anticorps anti-CCP en vue de l'exploration d'une PR.

HLA

Système de reconnaissance tissulaire (*Human Leucocyte Antigen*) dont les antigènes interviennent dans la régulation de l'immunité, de l'auto-immunité et de l'inflammation. Par exemple : HLA-B27 est retrouvé chez 90 % des spondylarthrites ankylosantes ; certains antigènes de HLA-DR4 sont associés à la polyarthrite rhumatoïde.

MSASS

Score de lésions radiologiques axiales développé dans la spondylarthrite ankylosante (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*). Évalue l'atteinte des coins vertébraux antérieurs (érosion, sclérose, mise au carré, syndesmophyte) sur des clichés standards de profil, de la douzième vertèbre dorsale à la première vertèbre sacrée, et au rachis cervical.

PSARC

Critères de réponses au traitement d'un rhumatisme psoriasique. Le PsARC comporte : 1. l'appréciation globale par le patient sur une échelle de 0 à 5, l'amélioration ou l'aggravation devant être une différence de 1 point au moins ; 2. l'appréciation globale par le médecin (échelle de 0 à 5) ; 3. nombre de synovites (amélioration ou aggravation : au moins 30 % de différence) ; 4. nombre d'articulations douloureuses. Une réponse PsARC signifie une amélioration d'au moins 2 des 4 critères dont au moins le 3^e ou le 4^e et l'absence d'aggravation des autres.

SIR

Standardized Incidence Ratio. Rapport d'incidence standardisé. Rapporte l'incidence d'un effet secondaire (ou d'une affection) dans une population définie à l'incidence attendue dans la population générale. L'intervalle de confiance de cet indice doit être considéré en même temps, tenant compte de la taille de l'échantillon et de l'incidence de l'affection.

SLEDAI

Indice classique d'activité du lupus érythémateux systémique (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

STRUCTURAL

Cet anglicisme s'emploie pour désigner un effet supposé quantitatif anatomique ou moléculaire. Par exemple un effet structural sur le cartilage suppose une action quantitative sur tout ou partie du contenu du cartilage. Compte tenu de la définition du mot « structure », son emploi en rhumatologie est parfois assez ambigu et on peut lui préférer les termes « anatomique », « moléculaire (ou macromoléculaire) », « quantitatif » en fonction du sens à donner. Parfois, l'effet structural est l'effet sur la destruction (ou l'absence de destruction) du tissu considéré.

WOMAC

L'indice de Womac (*Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis*) évalue la sévérité des symptômes dans l'arthrose des membres inférieurs. Il comporte trois domaines, qui évaluent séparément, par un questionnaire, la douleur, la raideur, et l'impotence fonctionnelle.

La révolution tranquille des biothérapies ciblées en rhumatologie

M.-C. Boissier

Petite histoire des biothérapies en rhumatologie	2
Les biothérapies ciblées en rhumatologie, à action immunomodulatrice	2
Après les biothérapies, les petites molécules à l'action très ciblée	5
Conclusion	5
Références	5

Points importants

- Les biothérapies sont issues de la recherche expérimentale.
- Elles représentent un progrès considérable pour les patients.
- Elles sont des traitements ciblés.
- Leur rapport bénéfice/risque est très favorable à court et moyen terme.
- Des observatoires sont en place pour évaluer leur intérêt à long terme.

La définition générale d'une biothérapie est « un traitement utilisant une molécule, des cellules ou des tissus ». De façon plus actuelle, le terme de biothérapie désigne davantage un mouvement dans l'évolution thérapeutique qu'une classe définie de médicaments, aux propriétés pharmacologiques communes. Littéralement « traitements biologiques », les médicaments que l'on dénomme biothérapies, utilisées ou en développement en rhumatologie, ont en commun de découler directement de la recherche physiopathologique, d'avoir été développés à partir de modèles fiables (*in vitro* et *in vivo*) des affections qu'elles entendent traiter, d'être fabriquées grâce aux technologies de la biologie moléculaire industrielle, et... d'être coûteuses en comparaison des traitements précédents, maintenant qualifiés de classiques.

Petite histoire des biothérapies en rhumatologie

Si l'on s'en tient à une définition vernaculaire, les médecines naturelles, les phytothérapies sont des biothérapies. Encore récemment, des extraits plus ou moins modifiés par une galénique parfois sophistiquée ont conduit à proposer des thérapeutiques encore couramment prescrites. Il en est ainsi par exemple de l'insaponifiable d'avocat encore utilisé dans l'arthrose et dont le mécanisme d'action supposée est très incomplètement établi. Les pionniers des véritables biothérapies modernes furent les inventeurs de la vaccination (Jenner puis Pasteur), qui est elle-même une biothérapie ciblée (1).

Plus tard viendront d'autres exemples de biothérapies, à partir de progrès dans l'extraction, puis la synthèse de protéines, dont la calcitonine (d'abord extraite de saumon, d'anguille, ou de porc puis intégralement synthétisée) est une illustration. Plus récemment, la parathormone (PTH) a vu son effet thérapeutique bénéfique prouvé dans des maladies osseuses avec des effets précis, un mode d'action admis : le tériparatide, fragment actif 1-34 de la PTH humaine (Forsteo®) indiqué dans les ostéoporoses, répond à la définition d'une biothérapie.

Résultant de développements forts différents, avec une bonne part d'empirisme quant à leur indication thérapeutique finale, figurent des traitements biologiques à l'action globale, biothérapies au sens large, mais non biothérapies ciblées : l'un des meilleurs exemples serait peut-être celui des immunoglobulines intraveineuses, dont l'utilisation rend des services majeurs dans les traitements de certaines maladies auto-immunes sévères, comme les polyradiculonévrites inflammatoires ; des traitements du futur comme certaines thérapies géniques ou cellulaires peuvent entrer aussi dans ce cadre.

Les biothérapies ciblées en rhumatologie, à action immunomodulatrice

Le succès des biothérapies récentes (que les Anglo-Saxons appellent *targeted biological treatments* d'un terme beaucoup plus précis, et qui est l'acception que nous lui retenons dans son usage actuel, correspondant aux biothérapies à action immunomodulatrice) a été fulgurant dans plusieurs disciplines parmi lesquelles figure la rhumatologie au

premier plan. Pourquoi ? À la fin des années quatre-vingt, le paysage thérapeutique médicamenteux rhumatologique reposait sur un empirisme pragmatique à l'efficacité inconstante, souvent incertaine et très incomplète. Pour les rhumatismes inflammatoires, à commencer par la PR qui est le plus fréquent et le plus étudié d'entre eux, le méthotrexate venait d'acquérir le statut de traitement de référence, mais sa prescription était concurrencée par celle des sels d'or, de la salazopyrine, ou d'autres molécules à l'efficacité réelle probablement modeste ; aucun de ces traitements n'avait été conçu pour traiter la PR ou un rhumatisme inflammatoire. La ciclosporine montrait qu'elle était capable d'améliorer certaines PR résistantes aux autres traitements de fond, mais ce médicament qui a sauvé des dizaines de milliers de greffés avait, dans la PR, un mode d'action dont on retenait surtout qu'il inhibait les lymphocytes T CD4+, et avait une action anti-inflammatoire en réduisant la sécrétion d'interleukine-2 (IL-2) et augmentant celle de TGF β . Le leflunomide était mis sur le marché comme immunomodulateur capable de réduire inflammation et destruction articulaires dans plusieurs rhumatismes inflammatoires, dont la PR et le rhumatisme psoriasique. On savait qu'il inhibait la dihydroorotate dehydrogénase et donc la synthèse pyrimidinique, profil assez peu précis pour expliquer son effet. Plusieurs de ces molécules sont toujours utilisées, notamment le méthotrexate qui reste la base du traitement initial de nombreux rhumatismes inflammatoires, ainsi que le léflunomide.

Pour tout dire, on ne pouvait se préoccuper des cibles à atteindre puisqu'on les ignorait. La découverte de l'IL-1 et du *tumour necrosis factor alpha* (TNF- α) comme cytokines majeures de l'inflammation a été faite au moment où la technologie faisait un progrès considérable (2) : d'une part la synthèse peptidique pouvait se dérouler à partir d'un ADN (lui-même synthétisé artificiellement) codant la protéine thérapeutique (le premier exemple industriel fut l'insuline) ; d'autre part l'obtention d'anticorps monoclonaux était maîtrisée, ce qui valut le prix Nobel aux inventeurs (3). Ainsi étaient découvertes dans le même mouvement scientifique des cibles thérapeutiques potentielles, et des moyens de les atteindre. Le premier anticorps monoclonal à être commercialisé fut le muronomab (Orthoclone OKT[®] anticorps anti-CD3) en 1986 dans la prévention du rejet aigu d'allogreffes. Il a fallu 12 ans, ensuite, pour que soit mis sur le marché le premier anticorps monoclonal utilisé en rhumatologie, l'infliximab (Remicade[®], anticorps anti-TNF). La mise au point de modèles expérimentaux animaux variés, qu'ils soient globaux (comme l'arthrite au collagène chez les murins) ou au contraire précis (comme les arthrites des souris surexprimant une cytokine inflammatoire – comme le TNF- α humain – ou les maladies observées chez les souris dont un gène a été inactivé – souris *knock-out*) a été la clef de démonstration des concepts (tableau I). Il faut quand même noter que chacun de ces modèles ne permet que des conclusions partielles, la reproduction fidèle de la PR ou de tout autre rhumatisme inflammatoire n'étant pas possible. Au bout du compte, le développement de biothérapies en médecine est une véritable révolution survenue à la fin du xx^e siècle, dont a beaucoup bénéficié la cancérologie (cancers solides, lymphomes, leucémies), mais aussi l'immunologie (rejet de greffes), la pneumologie (asthme), la dermatologie (psoriasis), l'ophtalmologie (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et naturellement la rhumatologie. Pour les seuls anticorps monoclonaux, le chiffre d'affaires annuel mondial est proche de 25 milliards d'euros.

Tableau I – Exemples de modèles animaux ayant contribué au développement de biothérapies.

<i>Modèle</i>	<i>Espèce</i>	<i>Mécanisme</i>
Arthrites induites		
<i>– induction non spécifique d'antigène</i>		
A. à adjuvant	rat lewis	auto-immunité, LT
A. au pristane	rat DA	auto-immunité, LT
<i>– induction par un antigène du cartilage</i>		
A. au collagène	souris DBA/1, C57BL6	auto-immunité, CII auto-ag, Ac, LT
A. à protéoglycane	souris BALB/c	auto-immunité, PG auto-ag, Ac, LT
<i>– induction par des antigènes exogènes</i>		
A. à paroi de Strepto	rat Lewis	immunité anti-ag bactérien, LT
A. à antigène	lapin, souris	persistance ag, Ac, LT
<i>– induction par des complexes immuns</i>		
A. à ac anti-collagène	souris DBA/1, C57	Ac anti-CII
A. induite KRN	souris	Ac anti-GPI
Modèles transgéniques spontanés		
A. KBN	souris KRN/NOD	auto-immunité anti-GPI, Ac, LT
A. SKG	souris SKG	déficit LT ZAP-70
A. souris trsg TNF	souris C57	surexpression TNF- α
A. souris KO IL-1ra	souris IL-1ra $-/-$	auto-immunité, LT
A. souris trsg IL-1	souris	surexpression IL-1

A : arthrite ; LT : lymphocytes T ; CII : collagène de type II ; ag : antigène ; ac : anticorps ; PG : protéoglycane ; GPI : glucose-6 phosphate isomérase ; trsg : transgénique ; KO : « knock out » (déficiente en un ou plusieurs gènes).

Il est également intéressant de noter que l'utilisation des traitements ciblés dans une indication donnée est la conséquence d'une démarche qui peut être de 2 types. La première possibilité est l'identification d'une cible et la preuve expérimentale de l'efficacité de son blocage : recherche préclinique, verticale, typiquement translationnelle. La seconde correspond à une démarche plus empirique, où le clinicien va essayer une nouvelle molécule dans des cas résistants aux traitements conventionnels, dans une indication nouvelle plus ou moins proche de l'indication initiale, sans preuve physiopathologique préalable établie. Par exemple, dans le cas des anti-TNF, l'indication de traitement dans la PR a bien résulté de la démonstration du rôle du TNF dans cette maladie ; en revanche, son utilisation dans les spondylarthrites a précédé la démonstration.

Après les biothérapies, les petites molécules à l'action très ciblée

Il est bien clair que la pharmacologie ciblée moléculaire ne s'arrêtera pas en si bon chemin : le blocage de voies pathogènes intracellulaires, extrêmement difficiles à sélectionner dans l'inflammation chronique, conduit à échafauder des stratégies où il faut amener le médicament dans le cytoplasme ou le noyau des cellules pathogènes. Une première possibilité est le développement des thérapies géniques ou l'utilisation d'ARN bloquant d'autres ARN : ces stratégies figureront bien parmi les traitements biologiques, mais elles auront des règles d'utilisation qui seront peut-être loin des médicaments décrits dans cet ouvrage. Une autre possibilité est l'utilisation de molécules de petite taille, de structure chimique compacte et non synthétisée à partir d'acides nucléiques ou aminés, qui bloqueront la voie souhaitée au sein de la cellule et n'auront rien d'un traitement biologique (donc ne seront pas des biothérapies) ; il se pourrait que, dans certains cas, ces traitements exigent des précautions comparables à celles des biothérapies actuelles, en raison de l'inhibition connue qu'elles entraîneront de telle ou telle voie de production du TNF ou de l'IL-1 ou d'autres acteurs essentiels.

Conclusion

La perspective d'une guérison des rhumatismes inflammatoires, à commencer par la PR, apparaît comme une possibilité que les patients pourraient connaître au cours des prochaines décennies. Les biothérapies actuelles permettent déjà de contrôler chez de nombreux malades l'inflammation et le processus qui va conduire à la destruction. Dans un temps ultérieur, les applications des recherches viseront la réparation des dégâts tissulaires (osseux et articulaires notamment), dans les rhumatismes inflammatoires, mais aussi les ostéoporoses et l'arthrose, plus fréquentes, au rapport bénéfice/risque encore plus exigeant (4).

Références

1. Teillaud JL (2009) Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Med* 38 : 825-31
2. Köhler G, Milstein C (1976) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495-7
3. Dayer JM (2002) The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 69 : 123-32
4. Boissier MC (2003) Pondering the precautionary principle. *Joint Bone Spine* 70: 318-20

Les cibles thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires

M.-C. Boissier, É. Assier, A. Denys

Les mécanismes d’une maladie multifactorielle : la polyarthrite rhumatoïde	9
Déroulement des événements physiopathologiques.....	9
Les grands déséquilibres induits	12
Ciblage des grands acteurs de l’inflammation : IL-1, TNF- α , IL-6	12
Ciblage des acteurs cellulaires des rhumatismes inflammatoires	14
Les lymphocytes B	14
Les lymphocytes T	14
Traitements ciblés en développement.....	15
Traitements en développement anticytokines.....	15
Traitements en développement dirigés contre le recrutement cellulaire	16
Traitements en développement ciblant des cellules	16
Cibles intra-cellulaires	17
Conclusion	18
Références.....	18

Points importants

- Les traitements ciblés autorisés dans les rhumatismes inflammatoires visent des acteurs extra-cellulaires (cytokines) ou membranaires (à la surface de lymphocytes).
- La cible la plus visée est aujourd'hui le TNF- α , grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) ou du récepteur p75 du TNF- α (etanercept).
- Le TNF- α ne résume pas l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde ou des rhumatismes inflammatoires.
- L'interleukine-6 est une cytokine majeure dont la voie peut être inhibée en ciblant son récepteur par le tocilizumab.
- L'interleukine-1 est une cytokine inflammatoire dont le ciblage par l'anakinra est possible.
- Le lymphocyte B est un acteur ciblé spécifiquement et efficacement par le rituximab.
- L'activation lymphocytaire T et la présentation de l'antigène sont ciblées par l'abatacept.
- Les cibles intracellulaires (MAP kinases, tyrosine kinases, lipides kinases) sont en puissant développement préclinique et peuvent poser le problème de la spécificité tissulaire.
- Des cytokines majeures font l'objet d'essais cliniques prometteurs : IL-12, IL-23, IL-17, VEGF.
- Les grandes cibles classiques, comme le TNF- α , font l'objet de développements quant aux moyens de les atteindre avec un rapport coût/bénéfice optimum.

La meilleure connaissance du mécanisme des maladies inflammatoires a permis la définition des cibles à viser dans les rhumatismes inflammatoires. Le plus fréquent d'entre eux a servi de modèle d'étude. C'est dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) qu'ont été développés d'abord les traitements ciblés en rhumatologie (1). À l'heure actuelle, l'utilisation quotidienne des traitements ciblés (ou biothérapies) se fait en direction de 5 cibles avec une petite dizaine de molécules (tableau I). On recense en outre des dizaines de cibles à l'étude, en recherche préclinique. Pour nombre de ces cibles, des armes thérapeutiques ont été développées, mais les cibles considérées comme majeures (comme le TNF- α) font aussi l'objet du développement de nouveaux médicaments ; quelques exemples parmi les essais cliniques consécutifs à ces recherches précliniques sont donnés dans le tableau II.

Tableau I – Les cibles et traitements ciblés disponibles en rhumatologie.

<i>Cible</i>	<i>Type de traitement ciblé</i>	<i>Molécule</i>	<i>Principales indications</i>
TNF- α	AcM	infliximab (Remicade®)	PR, SPA, Crohn
	AcM	adalimumab (Humira®)	id
	AcM	certolizumab (Cimzia®)	id
	AcM	golimumab (Simponi®)	id
	récepteur de type 2	etanercept (Enbrel®)	PR, SPA
IL-1 β	antagoniste du récepteur à l'IL-1	anakinra (Kineret®)	PR, maladies auto-inflammatoires
IL-6	AcM anti-récepteur de l'IL-6	tocilizumab (Roactemra®)	PR
Costimulation	CD80/CD86	abatacept (Orencia®)	PR
Cellule B	AcM anti-CD20	rituximab (Mabthera®)	PR

AcM : anticorps monoclonal ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante

Les mécanismes d'une maladie multifactorielle : la polyarthrite rhumatoïde

Déroulement des événements physiopathologiques

La PR est le modèle sur lequel s'est appuyé le développement des biothérapies actuellement disponibles. L'une des raisons majeures en est que les modèles animaux de PR ont permis d'étudier nombre d'aspects de la maladie même si aucune expérimentation chez l'animal ne peut prétendre reproduire l'ensemble des mécanismes de la maladie. Tous les traitements ciblés, actuellement disponibles, ont fait l'objet d'une validation de leur concept dans l'un des modèles disponibles. C'est après étude des possibilités d'utilisation dans la PR que les autres rhumatismes inflammatoires ont été considérés comme des indications potentielles naturelles de ces traitements ciblés. Plus récemment, des cibles plus spécifiques des spondylarthropathies (comme l'est peut-être l'IL-12 ou l'IL-23) ou du lupus (comme l'est BAFF) ont été développées directement dans ces maladies.

La PR est une maladie auto-immune et inflammatoire qui associe des facteurs d'environnement et des facteurs génétiques. Elle conduit à la destruction articulaire de façon précoce. L'auto-immunité se manifeste par la production de facteurs rhumatoïdes* (anticorps anti-IgG) et d'auto-anticorps dirigés contre des protéines cycliques citrullinées (appelés anti-CCP* ou ACPA) qui peuvent survenir plusieurs années avant le début des symptômes. On ne connaît pas l'auto-antigène initial, ni le facteur déclenchant, même si l'on sait que paraissent importants des facteurs

Tableau II – Cibles et traitements ciblés en développement clinique dans les rhumatismes inflammatoires.

<i>Cible</i>	<i>Type de traitement ciblé</i>	<i>Molécule</i>	<i>Indications en développement</i>
TNF- α	vaccination	TNF-kinoïde (TNFK)	PR, Crohn
IL-1	AcM	canakimumab	goutte, chondrocalcinose, maladies auto-inflammatoires arthrite juvénile, PR
IL-17	AcM	AIN457	PR, psoriasis
IL-12/IL-23	AcM	ustekinumab	psoriasis, spondylarthropathies
BAFF	AcM	belimumab	LES
		atacipept	PR
Cellule B	AcM anti-CD20	ocrelizumab	PR, LES
		ofatumumab	PR
	AcM anti-CD22	epratuzumab	LES
Ostéoclaste	AcM anti-RANKL	denosumab	destruction PR, ostéoporose
Kinases	JAK1/JAK2/Tyk2	INCB018424	PR
	JAK3	CP-690,550	immunosupresseur
	Syk	fostamatinib	PR
	P38	multiples molécules	PR, SPA, Crohn
	PDGF-R, c-kit, c-abl	imatinib	PR, sclérodermie
Chémokines	CCR5	maraviroc	PR
	Agoniste récepteur adénosine A3	IB-MECA (CF101)	PR
Canaux ions	antagoniste P2X7	CE-224,535	PR

Abréviations : voir tableau I.

LES : *lupus érythémateux systémique*.

biomécaniques, des interactions neuro-immunologiques et des phénomènes micro-vasculaires, impliquant le VEGF de façon très précoce. La susceptibilité génétique se traduit par une fréquence plus grande de patients porteurs de certains allèles de HLA-DR4^{*} ; d'autres loci sont impliqués, comme ceux de PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22*), PADI4 (*peptidyl arginine deiminase type 4*), CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), diverses cytokines et récepteurs. Parmi les facteurs d'environnement, le plus récemment incriminé est le tabagisme, surtout chez les sujets

HLA-DR4. Le tabac serait capable de citrulliner des protéines du soi dans le poumon et favoriser une réponse auto-immune (2).

Les événements précoces de la PR impliquent les cellules dendritiques qui, stimulées par les cytokines présentes dans le micro-environnement synovial, expriment des molécules de costimulation comme CD80/CD86 et ont un accroissement de leur fonction de présentation d'antigènes et de production de cytokines. Les mastocytes, les lymphocytes T et B sont également présents précocement. Les molécules d'adhérence jouent à ce stade un rôle majeur pour induire cette inflammation débutante : elles permettent l'immobilisation, puis l'attachement et la migration des cellules inflammatoires aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires, puis la rétention de ces cellules dans la membrane synoviale ; elles stimulent la présentation des antigènes, et facilitent l'angiogenèse. Ces différentes actions sont amplifiées par les chémokines comme l'IL-8, Mip-1 α (CCL3), RANTES (CCL5) ou la fraktaline (CX3CL1).

Les lymphocytes majoritaires colonisant la synoviale rhumatoïde sont les lymphocytes T auxiliaires (CD4 positifs) qui expriment les caractéristiques de surface de cellules mémoires matures (CD45RO+). Cette présence au sein de la synovite rhumatoïde est dans une large mesure indépendante de l'IL-2 et de l'interféron gamma, pourtant habituellement impliqués dans les proliférations lymphocytaires dans la plupart des maladies (3). Les lymphocytes B sont également présents et permettent une amplification du processus inflammatoire par coopération avec les lymphocytes T. Il résulte de cette coopération une production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN γ). De plus, une déficience d'une population de cellules T régulatrices, appelées NKT a été observée chez des patients atteints de PR (4). L'implication de ces cellules a tout d'abord été mise en évidence dans une autre maladie auto-immune, le diabète. Ces cellules portent à la fois des marqueurs de cellules T et de cellules NK : elles ont pour caractéristiques de porter un récepteur à l'antigène de cellule T (TCR) invariant et d'avoir une capacité considérable de sécrétion de cytokines, tantôt inflammatoires (comme l'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-17), tantôt anti-inflammatoire (comme l'IL-4 et l'IL-10). Les cellules NKT joueraient un rôle protecteur en début de développement de la PR.

La synovite rhumatoïde, à la phase d'état, se présente comme une hypertrophie synoviale très inflammatoire, très riche en cytokines de l'inflammation et en un infiltrat de cellules pro-inflammatoires. Au cours de la PR, les synoviocytes sont des acteurs de la chronicité de l'inflammation et de la destruction tissulaire, osseuse et cartilagineuse. Les synoviocytes macrophagiques (synoviocytes type A) affluent du torrent circulatoire et persistent en plus grand nombre, retenus localement par les molécules d'adhérence ; ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et participent à la présentation d'antigènes. Les synoviocytes fibroblastiques (synoviocytes de type B) subissent l'influence des cytokines pro-inflammatoires et expriment des molécules d'adhérence entraînant leur attachement au cartilage et la sécrétion de métalloprotéinases et de cathepsine. Ces synoviocytes prolifèrent et ont un défaut d'apoptose, phénomène qui a pu être décrit de façon précoce dans des modèles expérimentaux de la maladie (5).

La destruction tissulaire concerne l'ensemble des tissus voisins de la membrane synoviale, notamment le cartilage et l'os. À côté des synoviocytes y participent les polynucléaires. L'inflammation chronique articulaire et péri-articulaire s'accompagne d'une

expression de RANKL, qui entraîne un accroissement de l'ostéoclastogenèse, et par voie de conséquence une lyse osseuse.

Les grands déséquilibres induits

C'est ainsi que l'on peut considérer la survenue d'une PR et son déroulement chronique comme étant la conséquence d'une série de déséquilibres.

- déséquilibre cytokinique : les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-17) ont une action qui prédomine sur celle des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13) (6) ;
- déséquilibre enzymatique : les enzymes (telles que les métalloprotéinases, les cathepsines) débordent largement les inhibiteurs présents dans le milieu synovial ;
- déséquilibre cellulaire : les lymphocytes les plus actifs dans la PR se sont différenciés davantage en Th1 et surtout en Th17, comme nous l'expliquerons plus loin, au détriment des lymphocytes T régulateurs ;
- déséquilibre homéostatique osseux : l'hyperexpression de RANKL entraîne une ostéoclastogenèse accrue, se faisant au profit d'un déséquilibre en sa faveur dans le système RANKL-RANK-ostéoprotégérine.

Ciblage des grands acteurs de l'inflammation : IL-1, TNF- α , IL-6

Très étudiées pour leur action physiologique et physiopathologique, l'IL-1, le TNF- α et l'IL-6 ont donné lieu à un développement pharmacologique sous la forme d'agents bloquants spécifiques, superposables à des inhibiteurs naturels ou anticorps monoclonaux, couramment utilisés maintenant en clinique dans les rhumatismes inflammatoires.

Le plus grand nombre de développements thérapeutiques correspondant à des traitements d'utilisation quotidienne a été obtenu avec les agents anti-TNF- α . Actuellement plus de 2 millions de patients dans le monde ont été traités pour une maladie inflammatoire chronique par un médicament ciblant le TNF- α , soit anticorps monoclonal anti-TNF- α soit récepteur soluble du TNF- α . Le TNF- α occupe une position importante dans de nombreuses maladies inflammatoires, aiguës et chroniques, et les développements les plus importants sont dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthropathies, de la maladie de Crohn et du psoriasis. Les preuves les plus directes et les plus nombreuses de son rôle délétère ont été apportées dans la PR, notamment grâce à l'étude de souris qui expriment en grande quantité le gène du TNF- α humain et développent une polyarthrite spontanée dès la 4^e semaine de vie. Le TNF- α induit la production de cytokines et de chimiokines par de très nombreuses cellules (7) ; parmi ces molécules, il y a la production d'autres cytokines inflammatoires et celle du TNF- α lui-même, de façon autocrine, paracrine ou exocrine. Le blocage du TNF- α par un anticorps spécifique entraîne une

diminution de toutes les cytokines de l'inflammation suggérant un rôle de leader de cette cytokine dans le processus inflammatoire. En fait, les travaux expérimentaux et chez l'homme retrouvent des résultats similaires lorsque l'on bloque d'autres cytokines de l'inflammation : l'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α ont ainsi un rôle difficile à hiérarchiser en réalité, l'action de bloquer l'une d'entre elles entraînant la baisse de production des deux autres. Le TNF- α occupe une place importante en physiologie, et il est un acteur décisif de l'immunité innée, comme molécule antitumorale et anti-infectieuse, notamment mais pas seulement en tant que molécule armant le macrophage. Le blocage du TNF- α doit donc tenir compte du risque, notamment infectieux (cliniquement le plus pertinent si l'on considère la nécessité absolue du dépistage des infections chez les patients traités), d'une action trop intense de l'agent bloquant. De fait, cette discussion se retrouve avec l'ensemble des agents actuellement utilisés, le rôle des acteurs de l'inflammation ayant une contrepartie homéostatique, redondante entre les TNF- α , IL-1, IL-6, activation lymphocytaire T ou B, pour la défense anti-infectieuse et antitumorale. Il est intéressant de rappeler que l'action du TNF- α survient après fixation de la molécule trimérisée à l'un de ses deux récepteurs (TNF-RI, ou p55, très largement exprimé ; et TNF-RII, ou p75, exprimé surtout sur les cellules du système immunitaire). Ces deux récepteurs peuvent être clivés enzymatiquement de la surface cellulaire, et une fois libérés, agir comme autant d'inhibiteurs naturels, car encore capables de fixer le TNF- α . Ce système est donc lui aussi une balance entre l'action du TNF- α et celle des récepteurs, régulation à court rayon d'action de l'inflammation induite par le TNF- α . C'est bien dans ce contexte qu'a été développé le concept de blocage thérapeutique du TNF- α par l'éta nercept, dont le domaine actif est bien superposable au récepteur p75 du TNF- α .

L'interleukine-1, quant à elle, a été la première cytokine impliquée dans la pathogenèse de la PR ; elle a de nombreuses actions communes avec le TNF- α [8]. L'IL-1 induit l'expression de métalloprotéinases et d'aggrécases, inhibe la synthèse de protéoglycane, stimule la production de kinines et neuropeptides, augmente l'expression des molécules d'adhérence et stimule l'angiogenèse. Son action est inhibée par un antagoniste naturel, l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra), qui bloque l'interaction de l'IL-1 avec l'un ou l'autre de ses récepteurs ; cet antagoniste a été utilisé pour concevoir un traitement ciblant l'IL-1 (avec l'anakinra). Des arguments expérimentaux plaident pour un rôle de l'IL-1 qui prédominerait sur l'induction de la destruction tissulaire (avec action locale prépondérante), et une action plutôt systémique et prédominante sur l'inflammation pour le TNF- α (8). Cette dichotomie doit cependant être nuancée à la lumière du résultat des essais cliniques faits avec des agents bloquant l'une ou l'autre des deux cytokines, et mérite sans doute d'être confirmée par des travaux à plus long terme chez l'homme.

L'interleukine-6 est également une cible centrale des rhumatismes inflammatoires. Elle est nécessaire à la maturation des lymphocytes B en plasmocytes, la différenciation des ostéoclastes et des macrophages, la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le foie. Elle est un facteur nécessaire à la différenciation des lymphocytes Th17, essentiels à l'inflammation chronique de la PR. Il est intéressant de noter que l'IL-6 a aussi des effets propres anti-inflammatoires comme l'induction de la

synthèse de l'IL-1Ra, des récepteurs du TNF- α et de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases. Le blocage de la voie de l'IL-6 en utilisant un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab) est une stratégie maintenant démontrée dans la PR et utilisée en clinique (9, 10).

Ciblage des acteurs cellulaires des rhumatismes inflammatoires

Les lymphocytes B

Les lymphocytes B produisent les auto-anticorps (comme le facteur rhumatoïde et les anti-CCP dans la PR). Cependant, ils interviennent aussi dans la physiopathologie des rhumatismes inflammatoires indépendamment de la sécrétion d'anticorps : ils sont capables de produire des cytokines et de très nombreux facteurs de croissance et de différenciation jouant un rôle majeur dans le micro-environnement synovial. Il est très intéressant de constater que c'est en fait l'utilisation du rituximab (anticorps anti-CD20), capable de dépléter toutes les sous-populations B (à l'exception des plasmocytes), qui a permis d'assigner une place essentielle à cette cellule dans la PR. La première utilisation du rituximab s'est faite dans un contexte où le hasard a joué un grand rôle, puisque le médicament était couramment utilisé dans les lymphomes, jusqu'au jour où l'un des patients traités avait aussi une PR dont les signes cliniques se sont amendés. Les lymphocytes B sont présents dans la synoviale rhumatoïde, parfois agrégés à des lymphocytes T, principalement des T CD8+CD40L+, dans des pseudo-centres germinatifs (11). Les lymphocytes T CD8+CD40L reconnaissent un antigène endogène présenté par les lymphocytes B et participent ainsi à l'aggravation de la synovite. Le traitement par rituximab déplete en lymphocyte B le sang périphérique des patients et diminue les taux d'immunoglobulines ; il diminue parfois l'infiltrat de lymphocytes B dans la membrane synoviale. Le rituximab est d'utilisation courante non seulement dans la PR, mais également dans plusieurs rhumatismes inflammatoires, notamment le lupus érythémateux systémique (LES).

Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont classiquement considérés comme des acteurs majeurs de la PR et de toute maladie auto-immune. Ils reconnaissent l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène (macrophage, cellule dendritique), phénomène qui peut se produire au sein de la synoviale rhumatoïde comme nous l'avons décrit précédemment. D'ailleurs, des stratégies anciennes (dangereuses) avaient consisté à drainer le canal thoracique de patients atteints de PR réfractaires. Plusieurs anticorps anti-CD4, ciblant les lymphocytes T, avaient fait l'objet de développements cliniques, avec finalement un bénéfice nul ou modeste.

Le lymphocyte T activé est le point de départ de plusieurs cascades, aboutissant à une différenciation lymphocytaire, à une activation se traduisant par la sécrétion de nombreuses cytokines, et à l'interaction avec d'autres cellules : lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages, synoviocytes. Les molécules de costimulation sont nécessaires à la stimulation des partenaires cellulaires, en particulier dans l'interaction entre le lymphocyte T et un macrophage ou une cellule dendritique. La costimulation des cellules intervient lorsque le CD28 (à la surface du lymphocyte) interagit avec le complexe CD80/CD86 (présent à la surface de la cellule présentatrice). Plus tardivement, un rétrocontrôle négatif empêchant la stimulation des lymphocytes T se met en place. Ce rétrocontrôle passe par l'expression membranaire d'une autre molécule, CTLA-4. CTLA-4 est une molécule de surface inductible du lymphocyte T mimant la molécule CD28. Elle vient en compétition avec CD28 pour la fixation au complexe CD80/CD86 et transduit un signal inhibant l'activation lymphocytaire T. L'abatacept est une protéine de fusion comportant le CTLA-4, et bloque cette interaction. La cible est dans ce cas l'interaction elle-même, et le résultat l'inhibition de la stimulation lymphocytaire par CTLA-4 ; il est plus que vraisemblable que le mécanisme soit complexe et fasse intervenir les lymphocytes T régulateurs.

Traitements ciblés en développement

Les biothérapies actuellement disponibles représentent un progrès spectaculaire des dix dernières années dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (12). Cependant, ces nouveaux traitements sont inefficaces chez de nombreux patients. Dans certaines indications, comme le lupus, il n'y a pas même de nouveauté disponible récente à proprement parler. Des progrès sont à attendre encore, soit en développant de nouveaux moyens d'atteindre des cibles reconnues, soit en ciblant de nouvelles molécules, extracellulaires ou intracellulaires. De façon non exhaustive, le tableau II donne quelques exemples de ces traitements en développement.

Traitements en développement anticytokines

- L'interleukine 17, produite par les lymphocytes Th17, est essentielle aux pathologies auto-immunes. En fait, il s'agit d'une famille de cytokines, dont la plus fréquemment citée est l'IL-17A, abondante dans le tissu synovial de patients atteints de PR, dont le blocage est efficace dans les modèles expérimentaux d'arthrite et plusieurs modèles d'auto-immunité (13). Des AcM anti-IL-17 sont en développement, principalement dans l'indication du traitement de la PR ou du psoriasis.
- La famille de l'IL-12, qui comporte en particulier l'IL-12 (inducteur clé de la réponse Th1 et de la sécrétion d'INF- γ par voie de conséquence) et l'IL-23 (cytokine majeure de la différenciation des lymphocytes en Th17), représente un ensemble de cibles au potentiel très prometteur. Ces deux cytokines partagent une sous-unité commune, qui est la protéine p40 : des anticorps dirigés contre p40, donc anti-IL-12/IL-23, sont en développement dans le traitement des spondylarthropathies et du psoriasis. La

recherche se poursuit pour savoir si le ciblage plus spécifique de l'IL-23 par un anticorps plus spécifiquement dirigé contre la p19 (sous-unité de l'IL-23 et non de l'IL-12) ne serait pas une bonne stratégie. À l'heure actuelle, les seuls résultats publiés montrent l'efficacité, dans un modèle murin de colite, d'un anticorps monoclonal anti-IL-23p19 de souris sur la prévention et sur l'évolution de la maladie.

- Deux facteurs importants pour les lymphocytes B sont produits en excès dans la PR, le LES, et la maladie de Gougerot-Sjögren : il s'agit de BAFF (*B-cell activation factor of the TNF-family*) et APRIL (*a proliferation-inducing ligand*). Un anticorps monoclonal anti-BAFF, le belimumab, est en développement principalement dans le LES. L'utilisation du TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*) est également étudiée : c'est une stratégie utilisant la propriété physiologique de cette molécule de « leurrer » à la fois BAFF et APRIL (inhibiteur physiologique).
- L'interféron- γ est une cytokine Th1 et à ce titre pro-inflammatoire ; elle joue des rôles importants dans la régulation de l'immunité et son inhibition peut avoir des effets paradoxaux (14, 15). Néanmoins l'inhibition d'une voie de signalisation utilisée par cette cytokine pourrait être très bénéfique dans les maladies auto-immunes (16).

Traitements en développement dirigés contre le recrutement cellulaire

Le recrutement de cellules inflammatoires et de l'immunité est une marque caractéristique des maladies auto-immunes. Il dépend en grande partie de molécules appelées « chémokines », ainsi que de petites molécules « chémo-attractantes ». Ce système représente un important ensemble de cibles thérapeutiques potentielles ; le résultat d'un ciblage thérapeutique n'est pas aisé à prévoir, car il existe plus de 40 chémokines, chacune se liant le plus souvent à plus d'un récepteur ; la plupart des 20 récepteurs de chémokines sont capables de reconnaître plusieurs chémokines.

La stratégie visant le recrutement cellulaire peut aussi passer par l'inhibition de molécules d'adhérence comme $\alpha 4/\beta 1$, ou par l'inhibition de l'angiogenèse, par des anticorps anti-VEGF. Il n'y a pas de résultat clinique probant à l'heure actuelle pour ces stratégies, qui restent extrêmement prometteuses.

Traitements en développement ciblant des cellules

Plusieurs anticorps monoclonaux sont en développement pour cibler les cellules B, tant l'efficacité du rituximab a stimulé les recherches dans ce domaine. Il s'agit d'autres anti-CD20, mais aussi d'anti-CD19, en développement dans la PR (17). Un anti-CD22 cible une molécule de surface impliquée dans la signalisation au sein de cette cellule.

Le ciblage du lymphocyte T fait aussi l'objet de travaux de recherche depuis la voie ouverte par l'abatacept. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées, comme le blocage du premier signal d'activation du lymphocyte T *via* le TCR, le blocage du second signal d'activation *via* le CD28 ou encore le blocage de la coopération lymphocyte B/

lymphocyte T. Le blocage du costimulateur inductible ICOS est un exemple de piste suivie dans plusieurs maladies auto-immunes.

Le ciblage de la cellule synoviale, si l'on y parvient avec une sélectivité suffisante, serait d'un apport considérable dans le traitement de maladies comme la PR. Depuis peu, l'identification de la cadhérine-11 comme protéine majeure de l'agrégation synoviale fait d'elle une cible véritable. Il est également possible d'envisager de chercher à induire ou stimuler la mort des synoviocytes ; des méthodes expérimentales cherchent à induire l'apoptose par des anticorps anti-Fas ou accroître l'expression de gènes pro-apoptotiques comme *Bim* ou *PUMA*. Cependant, la modulation observée n'est pas, à ce stade, spécifique des synoviocytes, ce qui pose des problèmes de développement thérapeutique.

Cibles intra-cellulaires

Ciblage des serines thréonine-kinases

Les MAP-kinases (pour *mitogen-activated protein kinases*) sont une famille d'enzymes intracellulaires régulant la production de cytokines et la réponse aux cytokines. On y trouve notamment les kinases p38, ERK (*extra-cellular regulating kinase*) et JNK (*c-Jun-N-terminal kinase*). Ce sont surtout les inhibiteurs de p38 qui sont développés extensivement, dans le but de moduler la production de cytokines inflammatoires et de chémokines en réponse au TNF ou à l'IL-1. Plusieurs essais de phase II sont en cours, aux résultats actuellement assez modestes dans la PR aux doses non toxiques (18). Une autre famille de serine thréonine kinase, les PKC (pour *protein kinase C*) est également une cible potentielle. Il ne faut cependant pas oublier, lors de la mise en place de ces stratégies, que les voies de signalisation PKC dépendantes et MAP kinases sont des voies de signalisations ubiquitaires.

Ciblage des tyrosine-kinases

Elles interviennent également dans la transmission du signal inflammatoire après fixation d'une cytokine à son récepteur. Plusieurs inhibiteurs des Janus kinases (JAK) et de *spleen tyrosine kinase* (Syk) ont été découverts avec un développement potentiel dans la PR et le LES. L'imatinib mesylate est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en cancérologie (notamment leucémie myéloïde chronique et mastocytose systémique). Compte tenu de son effet inhibiteur de plusieurs cytokines inflammatoires dont le TNF, son efficacité dans des modèles expérimentaux de polyarthrite a été évaluée (19). Le manque de sélectivité sur les cellules visées (cellules inflammatoires, lymphocytes, cellules synoviales) reste une question complexe.

Ciblage des lipide-kinases (phosphatidylinositol 3-kinase ou PI3K)

Les PI3K sont une famille de kinase hétérodimériques ou hétérotrimériques dont l'activation entraîne en retour la phosphorylation du phosphatidylinositol en différents dérivés dont le phosphatidylinositol [3, 4, 5]-trisphosphate (PIP3). Il en existe plusieurs

classes, exprimées de façon variables dans les cellules, notamment hématopoïétiques. Ces enzymes sont impliquées, entre autres, dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire. Des développements sont en cours, actuellement en phase préclinique dans les modèles de lupus ou d'arthrite.

Conclusion

Le ciblage des rhumatismes inflammatoires devient de plus en plus précis et aboutit à la mise à la disposition du clinicien de médicaments performants. Parmi eux, les anticorps monoclonaux occupent une grande place dans les stratégies thérapeutiques des maladies immunes inflammatoires (20). Il n'est pas nécessaire de connaître l'ensemble de détails physiopathologiques des maladies à traiter pour utiliser les biothérapies, mais il est utile de les avoir présents à l'esprit pour en comprendre l'efficacité et, dans certains cas, les limites. La redondance de l'action des agents impliqués dans les rhumatismes inflammatoires (chaque acteur agit sur plusieurs cibles ; chaque phénomène dépend de plusieurs acteurs) est importante à considérer.

Références

1. Senolt L, Vencosky J, Pavelka *et al.* (2009) Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev* 9: 102-7
2. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K *et al.* (2006) A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared-epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 54: 38-46
3. Hill N, Sarvetnick N (2002) Cytokine promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 14: 791-7
4. Linsen L, Thewissen M, Baeten K *et al.* (2005) Peripheral blood but not synovial fluid natural killer T cells are biased towards a Th-1 like phenotype in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7: R493-502
5. Muller-Ladner U, Ospelt C, Gay S *et al.* (2007) Cells of the synovium in the rheumatoid arthritis. Synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 9: 223
6. McInnes IB and Schett G (2007) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Rev* 7: 429-42
7. Tracey D, Klareskog L, Sasso E.H *et al.* (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 117: 244-79
8. Dayer JM (2002) Saga de la découverte de l'IL-1 et du TNF et de leurs inhibiteurs spécifiques dans la pathogénie et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis). *Rev rhum* 69: 207-17
9. Dougados M, Kahan A, Puechal X *et al.* (2007) Efficacité, tolérance et amélioration de la qualité de vie sous tocilizumab, anticorps monoclonal anti IL-6R dans la polyarthrite rhumatoïde active avec réponse inadéquate au méthotrexate : premiers résultats de l'étude OPTION. *Rev rhum* 74: 971-2

10. Smolen JS, Beaulieu A, Rubert-Roth A *et al.* (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 37: 987-97
11. Wagner UG, Kurtin PJ, Wahner A *et al.* (1998) The role of CD8+ CD40L+ T cells in the formation of germinal centers in rheumatoid synovitis. *J immunol* 161: 6390-7
12. Waldburger JM and Firestein GS (2009) Garden of the therapeutic delights: new targets in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 11: 206
13. Genovese M, Van Den Bosch F, Roberson S *et al.* (2010) LY2439821, a humanized anti-IL-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 62: 929-39
14. Boissier MC, Chiochia G, Bessis N, *et al.* (1995) Biphasic effect of interferon- γ in murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 25: 1184 -90
15. Hu X et Ivashi LB (2009) Cross-regulation of signaling pathways by interferon- γ : implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity* 31: 539-50
16. Skurkovich S, Skurkovich B (2005) Anticytokine therapy especially anti-interferon-gamma, as a pathogenetic treatment in Th1-autoimmune disease. *Ann N.Y Acad Sci* 1051: 684-700
17. Tedder TF (2009) CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 5: 572-7
18. Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V *et al.* (2009) Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 6: 335-44
19. Kitano M, Kawai M, Kuwahara Y *et al.* (2009) Imatinib mesylate inhibited rat adjuvant arthritis and PEGF-dependent growth of synovial fibroblast *via* interference with the Akt signaling pathway. *Mod Rheum* 19: 522-9
20. Semerano L, Boissier MC (2009) Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. *Med Sci* 25: 1108-12

Les anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde

L. Semerano, X. Guillot, M.-C. Boissier

Sur quoi repose l'idée d'utiliser des anti-TNF ?	22
Molécules.....	23
Anti-TNF dans les essais cliniques de la PR	25
Efficacité	25
Infliximab.....	25
Etanercept	26
Adalimumab	27
Innocuité	28
Anti-TNF et tumeurs.....	28
Infections.....	30
Autres effets secondaires.....	33
Utilisation des anti-TNF en conditions paraphysiologiques.....	34
Bilan préthérapeutique	35
Stratégies thérapeutiques par anti-TNF dans la PR	36
Quand commencer le traitement ?.....	36
Quand (et comment) modifier le traitement ?.....	37
Quand arrêter ?	39
Conclusions	39
Références.....	40

Points importants

- Les médicaments ciblant le TNF sont les plus utilisées des biothérapies des rhumatismes inflammatoires. Ils sont une immense découverte thérapeutique des 15 dernières années.
- Le rapport bénéfice/risque très favorable de ces médicaments s'accompagne de précautions d'emploi rigoureuses.
- Le dépistage de la tuberculose doit être extrêmement soigneux avant d'envisager un traitement par anti-TNF.
- Les patients doivent être prévenus de l'augmentation du risque d'infection sous anti-TNF.
- Le risque de survenue de tumeurs doit être nuancé, les rhumatismes dans lesquels ils sont utilisés étant eux-mêmes souvent à risque cancérigène.
- L'efficacité de ces médicaments est attendue sur l'inflammation et la progression de la destruction articulaire.
- On peut être amené à prescrire tôt les anti-TNF au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'exemple-type de maladie inflammatoire dans laquelle le facteur nécrosant des tumeurs-alpha (TNF- α) joue un rôle majeur. L'utilisation de molécules anti-TNF- α dans le traitement de la PR date de 1993, et la plupart des connaissances accumulées sur ces agents proviennent donc de leur utilisation dans cette pathologie.

Sur quoi repose l'idée d'utiliser des anti-TNF ?

L'utilisation des agents anti-TNF dans la PR est basée sur des expériences suggérant que le TNF- α était une cible thérapeutique possible dans cette maladie. Les étapes ont été les suivantes :

- la démonstration du rôle de l'IFN- γ comme inducteur d'une surexpression des molécules de classe II du CMH dans la membrane synoviale rhumatoïde, ouvrant pour la première fois la perspective d'une implication du réseau des cytokines dans la PR ;
- la démonstration, par immunohistologie, d'une forte expression du TNF- α et du récepteur du TNF- α (TNFR) dans la membrane synoviale rhumatoïde ;
- le fait que le blocage du TNF- α sur des cellules synoviales en cultures et dérivées de patients atteints de PR induit une diminution de l'expression d'autres molécules de l'inflammation (comme l'IL-1), menant au concept d'une cascade dépendante du TNF- α ;
- l'observation que des souris transgéniques pour le TNF- α humain développent une arthrite destructrice ;
- l'efficacité du blocage du TNF- α par un anticorps monoclonal anti-TNF- α murin dans l'arthrite au collagène chez la souris.

Cette explosion de connaissances a constitué une base rationnelle motivant l'évaluation des thérapies anti-TNF- α chez les patients développant une polyarthrite sévère et une réponse insuffisante à d'autres traitements.

En 1993, le succès du traitement de 10 patients atteints de PR anciennes et réfractaires par un anticorps chimérique monoclonal anti-TNF- α , cA2 (à présent appelé « infliximab ») a ouvert la voie à des études cliniques sur les molécules ciblant le TNF- α . Celles-ci ont d'abord été entreprises dans la PR, puis dans d'autres maladies immunitaires inflammatoires comme la maladie de Crohn, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique.

Molécules

Trois anti-TNF sont aujourd'hui disponibles en France dans le traitement de la PR : l'infliximab (Remicade®, anticorps monoclonal chimérique homme-souris anti-TNF- α), l'adalimumab (Humira®, anticorps monoclonal humanisé), et l'etanercept (Enbrel®, protéine de fusion entre le récepteur p75 et le fragment Fc de l'immunoglobuline I_gG₁ humaine).

Deux autres antagonistes du TNF- α sont en cours de commercialisation : le certolizumab pegol (Cimzia®), le produit de fusion de 2 régions de liaison au TNF- α d'un anticorps monoclonal anti-TNF- α et d'une chaîne longue pégylée stabilisant le complexe et augmentant sa durée de vie, et le golimumab (Simponi®), forme entièrement humanisée de l'infliximab.

Le tableau I résume les principales caractéristiques des 5 agents et l'expérience clinique acquise dans d'autres maladies que la PR.

En résumé, l'infliximab est une immunoglobuline humaine-murine liant le TNF soluble et membranaire. Il est administré par voie intraveineuse toutes les 4 à 8 semaines à une dose de 3-10 mg/kg. Il est donné dans la PR en association avec du méthotrexate (MTX), ce qui augmente son efficacité et semble réduire la réponse immune contre la composante murine de l'immunoglobuline. Les observations établies dans la maladie de Crohn, où l'infliximab est utilisé en monothérapie, ont montré que des anticorps anti-infliximab étaient impliqués dans les résistances au traitement. Des études plus récentes ont montré l'implication de ces anticorps dans des résistances thérapeutiques dans la PR, alors que le rôle concomitant du MTX n'est pas totalement élucidé.

L'adalimumab est un anticorps anti-TNF entièrement humanisé administré par voie sous-cutanée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines à une dose de 40 mg, soit en association avec du MTX soit en monothérapie. Comme l'infliximab, la production d'anticorps anti-adalimumab décroît l'efficacité de la molécule. L'etanercept est une protéine de fusion entre le récepteur p75 du TNF et une immunoglobuline humaine. Il se lie au TNF- α et au TNF- β (lymphotoxine, LT), et la production d'anticorps anti-etanercept a aussi été décrite dans la littérature, bien que ces anticorps ne semblent pas réduire l'efficacité de la molécule.

Tableau I – Principales données comparatives sur les médicaments anti-TNF disponibles.

	<i>Infliximab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Certolizumab</i>	<i>Golimumab</i>
Nom de marque	Remicade	Enbrel	Humira	Cimzia	Simponi
Nom historique	CA2	P75TNFR-Fc	D2E7	CDP-870	CNTO-148
Administration	IV	SC	SC	SC	SC
Doses	3-10 mg/kg/ 4-8 semaines	50 mg/semaine	40 mg/2 semaines	100, 200 ou 400 mg/4 semaines	50 ou 100 mg/ 2-4 semaines
Demi-vie ($t_{1/2}$)	8-10 jours	4 jours	10-20 jours	≅ 14 jours	7-20 jours
Volume de distribution (V_{ss})	4,3 +/- 2,5 l	8,0 l	4,7-6,0 l	ND	6,9 l
Elimination (C_L)	11 ml/h	72 +/- 5 ml/h	12 ml/h	ND	16,7 ml/h
C_{max}	118 µg/mL	1,1 +/- 0,6 µg/mL	4,7 +/- 1,6 µg/mL	ND	70,8 +/- 18,9 µg/mL
Efficacité dans la PR	+++	+++	+++	+++	+++
Efficacité dans la SPA	+++	+++	+++	ND	++
Efficacité dans la maladie de Crohn	+++	-	+++	++	ND
Efficacité dans RCH	+++	ND	+/-	ND	ND
Efficacité dans le RP	+++	+++	+++	ND	++
Efficacité dans le psoriasis	+++	++	+++	ND	ND
Efficacité dans l'AJI	++	+++	++	ND	ND
Efficacité dans la maladie de Wegener	++	-	ND	ND	ND
Efficacité dans la sarcoidose	++	-	+/-, §	ND	ND

+++ : efficacité démontrée dans plus d'un essai clinique randomisé avec ou sans méta-analyses des essais cliniques.
++ : efficacité démontrée dans au moins un essai clinique randomisé.
+/- : efficacité suggérée dans une série de cas ou par des cas rapportés.
- : pas d'efficacité.

§ : cas de sarcoidoses induits par anti-TNF décrits dans la littérature.
PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; RCH : rectocolite hémorragique ; RP : rhumatisme psoriasique ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; ND : non disponible.

Anti-TNF dans les essais cliniques de la PR

Face aux dangers potentiels des conséquences du blocage de cytokines, de nombreux essais cliniques randomisés (ECRs) ont été entrepris avant la commercialisation des molécules anti-TNF. Ces essais visaient à évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de ces agents. Par souci didactique, ces 2 aspects seront traités successivement. Les essais cliniques portant sur les anti-TNF sont accessibles aux adresses web suivantes : <http://clinicaltrials.gov/> ou <http://www.who.int> ou <http://www.actr.org.au/>.

Efficacité

L'efficacité des 3 molécules anti-TNF a été évaluée dans bon nombre d'essais cliniques. Les études pilotes étaient ATTRACT (1-5) et ASPIRE (6, 7) pour l'infliximab, TEMPO (8-10) et ERA (11) et pour l'etanercept, et ARMADA (12, 13), DE019 par Keystone *et al.* en 2004 (14) et PREMIER (15-17) pour l'adalimumab.

Malgré des différences de protocoles, de populations étudiées et de critères d'inclusion entre toutes ces études, elles comportaient bon nombre de points communs et la logique d'évaluation pour les 3 molécules était la même. Les propos principaux de toutes ces études peuvent donc se résumer de façon similaire. Ainsi, la réponse clinique aux anti-TNF a toujours été comparée à celle obtenue après utilisation du traitement de référence, le MTX. L'efficacité par rapport au MTX a été évaluée en monothérapie quand cela était possible, ou en association avec le MTX lui-même. Ensuite, les paramètres radiologiques et fonctionnels des traitements anti-TNF ont été évalués durant toute la période de traitement. Enfin, des études ont évalué tout ou partie de ces paramètres dans les PR précoces (où le terme « précoce » peut prendre différentes significations). Par la suite, d'autres essais cliniques comme BesT trial (18-21), COMET (22) et Swefot (23) ont posé la question de l'efficacité et de l'utilité d'une utilisation des agents anti-TNF en comparaison des traitements de fond dans différents contextes de stratégies cliniques.

Infliximab

L'étude ATTRACT (*Anti-TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy*) (1, 2) a porté sur l'évaluation de l'efficacité de différentes associations entre infliximab et MTX en comparaison du MTX chez des patients réfractaires au MTX seul. Ces études ont montré que la combinaison de l'infliximab et du MTX était bien tolérée et induisait une diminution durable des symptômes et des signes de la PR (réponse clinique 51 % vs 17 %). On observait aussi une amélioration de la qualité de vie. Les lésions articulaires mises en évidence par radiographie étaient plus importantes dans le groupe de patients traités par MTX (modification moyenne du score radiologique, 7,0 vs 0,6). Une sous-analyse des patients ATTRACT présentant une PR précoce (4) montrait une inhibition maximale des destructions après traitement par infliximab. Une autre sous-analyse par Breedveld *et al.* (3) montrait que les lésions radiologiques de base étaient associées à une plus faible fonctionnalité et à une moindre amélioration fonctionnelle après traite-

ment, soulignant l'importance d'un traitement précoce. Enfin, une 3^e sous-analyse (5) montrait que même chez les patients sans réponse clinique selon les critères de l'ACR*, on observait une diminution de la progression des signes radiologiques en comparaison des patients traités par du MTX, suggérant que chez les patients atteints de PR, il existe une dissociation entre ces 2 paramètres.

L'étude ASPIRE (6, 7) (Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) concernait des patients atteints de PR récentes et a montré que la combinaison de MTX et d'infliximab induisait de meilleurs bénéfices cliniques, radiographiques et fonctionnels que le traitement par du MTX seul.

L'étude BesT (18) est une étude complexe ayant donné lieu à de nombreuses analyses (19-21). Elle a porté sur la comparaison de 4 stratégies de traitement de PR précoces dans 4 groupes : traitement séquentiel (groupe 1), stratégie *step up* (traitements additifs) (groupe 2), stratégie de traitements combinés initiaux suivis de la baisse d'une corticothérapie élevée au départ (association COBRA) (groupe 3), combinaison thérapeutique initiale de MTX + infliximab (groupe 4). Les stratégies de combinaison initiales (groupes 3 et 4) résultaient en une amélioration et une diminution des signes radiologiques après 1 an plus nettes que le traitement séquentiel et la stratégie de combinaison additive. Le traitement initial par infliximab entraînait une meilleure qualité de vie, une productivité accrue, mais un coût médical plus élevé. Les ajustements de traitements guidés par le DAS étaient efficaces pour supprimer l'activité de la maladie et la progression des lésions dans tous les groupes.

Une analyse *post-hoc* après 3 ans montrait qu'un traitement initial par infliximab + MTX entraînait une diminution de la progression radiologique et une amélioration accrue de la qualité de vie. Il permettait en outre de pratiquer davantage d'interruptions de traitements par infliximab que lorsque cette molécule était administrée ultérieurement.

Etanercept

TEMPO (*Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcome*) (8) est une étude multicentrique en double aveugle de 3 ans concernant des patients ayant une PR active et ne répondant pas au MTX. La comparaison d'etanercept + MTX avec de l'etanercept seul ou du MTX seul a montré la supériorité de l'association sur les 2 types de monothérapies, sur l'activité de la maladie, le handicap fonctionnel et le délai d'apparition des lésions radiologiques après 1, 2 (9) et 3 ans (10). Une analyse longitudinale montrait que des patients recevant une thérapie combinée étaient plus de 2 fois plus susceptibles d'entrer en rémission que les patients ayant reçu une monothérapie.

L'étude ERA (11) comparait les conséquences cliniques et radiographiques de monothérapies de 2 ans par MTX ou etanercept. La monothérapie par etanercept réduisait plus efficacement l'activité de la maladie comparé au MTX, arrêta la progression radiologique et diminuait le handicap. Une sous-analyse de la cohorte ERA montrait

que même chez les non-répondeurs cliniques la progression radiologique était réduite en comparaison du groupe MTX.

L'étude COMET (22) était la première étude dans la PR à avoir la rémission clinique comme but primaire. La rémission clinique et la non-progression radiographique à un an ont été comparées chez des patients atteints de PR précoce traités par monothérapie par MTX ou par MTX combiné à l'etanercept.

Après 1 an, 50 % (95 % IC : 44-56 %) des patients ayant reçu un traitement combiné atteignaient une rémission clinique comparés aux 28 % (95 % IC : 23-33 %) ayant reçu du MTX seulement. De plus, on n'observait pas de progression radiologique chez 80 % (95 % IC : 75-85 %) vs 59 % (95 % IC : 53-65 %), des patients respectivement. Étant donné le pourcentage élevé de patients pour lesquels on parvenait à contrôler la maladie et des lésions radiologiques, même dans le groupe MTX, cette étude soulignait l'importance d'une intervention précoce dans la PR.

Adalimumab

L'essai ARMADA (*Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody D2E7 in Patients with Rheumatoid Arthritis*) (12) et ses extensions en ouvert jusqu'à 4 ans (13) ont permis de montrer la supériorité de l'association adalimumab + MTX comparé au MTX seul sur l'activité de la maladie et sur les critères fonctionnels. Après 4 ans, 78 %, 56 % et 31 % des patients atteignaient l'ACR 20, 50 et 70 respectivement, et 43 % étaient en rémission selon les critères de réponse de l'EULAR (DAS28 < 2,6), 22 % des patients n'avaient plus de troubles fonctionnels (HAQ* = 0), et jusqu'à 80 % des patients pouvaient réduire la dose de corticoïdes sans baisse d'efficacité.

L'étude DE019 (14) a évalué les paramètres cliniques, radiographiques et fonctionnels après 52 semaines de traitement par adalimumab + MTX comparé à une monothérapie par MTX chez des patients atteints de PR qui ne répondaient pas suffisamment au MTX. À la 52^e semaine, l'association permettait d'obtenir de meilleurs résultats à toutes les étapes d'analyse. Dans l'étude PREMIER, l'association adalimumab + MTX permettait d'obtenir une meilleure réponse clinique et une progression radiographique moindre même chez les PR précoces (15). Après 2 ans de traitement, 49 % des patients recevant une thérapie combinée avaient un DAS 28* correspondant à une rémission (score < 2,6) et une réponse clinique satisfaisante (réponse ACR 70 pendant au moins 6 mois consécutifs). Ces taux correspondaient à environ 2 fois ceux des patients sous monothérapie. Une sous-analyse (16) montrait qu'après 2 ans, on obtenait une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de PR précoce et traités par adalimumab + MTX. Cette amélioration était telle que les patients atteignaient un état de santé comparable à celui de la population générale des États-Unis.

Une méta-analyse de Cochrane de 6 études cliniques (24) a conclu à l'efficacité et à l'innocuité d'un traitement par adalimumab en combinaison avec du MTX dans le traitement de la PR, avec une diminution de la progression radiographique après 52 semaines.

Innocuité

L'évaluation de l'innocuité des agents anti-TNF (et de tout autre molécule) dans la PR est difficile pour différentes raisons :

- les essais cliniques randomisés uniques, pour lesquels la taille de l'échantillon est déterminée sur la base de l'efficacité escomptée, manquent de puissance statistique pour détecter des effets secondaires épars et non fréquents ;
- la durée d'observation peut être insuffisante pour déterminer des effets secondaires apparaissant sur des durées d'étude plus longues ;
- à l'inverse, des effets secondaires apparaissant précocement dans le suivi peuvent induire une surestimation du risque global ;
- la population de patients atteints de PR a déjà intrinsèquement des risques plus élevés d'effets secondaires tels que les infections et les tumeurs.
- l'impact des traitements de fonds ou des corticoïdes pourrait compliquer l'interprétation des données.

Pour l'ensemble de ces raisons, la plupart des informations disponibles sur l'innocuité des traitements par anti-TNF sont fournies par les études postmarketing de surveillance (registres nationaux) et les méta-analyses, et regroupent l'ensemble des effets secondaires détectés. Ces approches sont utiles. Par exemple, la surveillance postmarketing a permis de détecter un risque accru de réactivation de tuberculose, mais a quand même ses limites. Bien que les études observationnelles constituent une approche valable d'évaluation des risques de molécules déjà approuvées, l'utilisation à grande échelle de molécules approuvées sur une durée prolongée est nécessaire à la validation des données. De plus, de nombreux biais peuvent limiter l'évaluation de l'innocuité (biais de sélection, manque de données concernant la comorbidité ou les traitements concomitants, différences dans les populations étudiées). D'un autre point de vue, tout en gardant les limites de durée d'observation des études initiales, les méta-analyses sont, elles, limitées par l'hétérogénéité des études elles mêmes et la sur- ou sous-estimation possibles d'événements. Nous rapporterons ci-dessous les données de la littérature concernant les possibles effets secondaires et les indications de stratégies selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) telles que mentionnées sur le site du Club rhumatismes et inflammations (CRI) (www.CRI-net.com).

Anti-TNF et tumeurs

Le TNF- α est une cytokine clé de l'immunité anti-tumorale. Le blocage de cette cytokine a donc posé la question des risques de tumeurs induites chez les patients traités.

Tumeurs et PR

Les patients atteints de PR présentent un risque accru de lymphome et de cancer du poumon et, potentiellement, un risque moindre de cancer colorectal et de cancer du sein par rapport à la population générale (25). Plusieurs preuves ont de plus été

apportées de l'association entre l'activité de la PR et le risque de lymphome (26). Une revue exhaustive d'articles sur PR et lymphomes (27) de 1964 à mai 2007 a confirmé un risque environ 2 fois plus élevé de lymphome chez les patients atteints de PR, sans liaison apparente avec un surrisque lié à l'utilisation de traitements de fond. Dans cette étude, une hausse de l'incidence de lymphomes en cas de traitements par anti-TNF était suggérée. Cependant, le suivi était trop court pour conclure définitivement. De plus, l'étude de l'association entre lymphomes et PR est d'autant plus difficile que les patients présentant une maladie plus sévère sont aussi ceux qui reçoivent les traitements les plus lourds.

Tous ces éléments sont également à prendre en compte pour essayer de discriminer les effets potentiels des traitements par anti-TNF sur le risque d'autres types de tumeurs également.

Une méta-analyse des effets secondaires observés depuis l'introduction des anti-TNF sur le marché jusqu'à janvier 2005 avec l'infliximab et l'adalimumab a montré un odds ratio (OR) pour les néoplasies de 3,3 (95 % IC 1,2-9,1) et un nombre nécessaire pour nuire (*number needed to harm ou NNTH*) pour la population étudiée de 154 (95 % IC 91-500) sur 1 an pour le risque de tumeur supplémentaire sur une période de 6 à 12 mois (28). Il est important de noter que ce risque était corrélé à la dose d'anti-TNF. Aucune hausse de la survenue de tumeurs n'a été constatée au cours d'études plus longues, ce qui pourrait être expliqué par une déclaration accélérée de tumeurs pré-existantes plutôt que par une néoformation, comme cela a été suggéré par les données de plusieurs registres nationaux de biothérapies. Il est à noter que dans une étude de suivi incluant des données d'autres essais, l'OR seulement de 2,02 n'atteignant pas la significativité (95 % IC 0,95-4,29) (29).

Les mêmes auteurs ont mené une méta-analyse à partir d'ECRs sur l'etanercept, de l'introduction de cette molécule sur le marché à décembre 2006 (30). Un risque accru de tumeur était suggéré, mais qui n'atteignait pas la significativité (OR 1,84, 95 % IC : 0,79-4,28). Le risque de cancer lors de traitement par etanercept n'était accru ni en cas de durée plus longue de traitement (0-6 mois, 6-12 mois et plus de 12 mois), ni avec d'autres doses (moins de 50 mg/semaine et 50 mg/semaine ou plus).

Une large étude observationnelle portant sur 13 000 patients atteints de PR sur plus de 49 000 patients-années entre 1998 et 2005 a montré un OR accru pour le développement de mélanomes (OR 2,3, 95 % IC : 0,9-5,4) ou de cancer de la peau non mélanome (OR 1,5, 95 % IC : 1,2-1,8) chez des patients atteints de PR et traités par anti-TNF comparés aux témoins (31).

Une étude de population basée sur 3 cohortes de patients atteints de PR, l'une de prévalence de patients admis à l'hôpital entre 1990 et 2003 (n = 53 067 patients), l'autre d'incidence de patients diagnostiqués entre 1995 et 2003 (n = 3 703 patients) et enfin une dernière cohorte de patients traités par anti-TNF entre 1999 et 2003 (n = 4 160 patients), a montré un risque accru de cancer du poumon, de cancer de la peau non mélanome et de lymphome, et un risque réduit de cancer colorectal et de cancer du sein chez tous les patients atteints de PR traités ou non par anti-TNF (32, 33).

Les registres nationaux des pays européens permettent de produire des données concordantes. Les résultats de 3 registres d'Allemagne, de Suède et du Royaume-Uni,

ayant d'abord conclu à une augmentation d'un facteur 11,5 de lymphomes parmi les patients traités par anti-TNF, ont finalement été formellement rectifiés après inclusion dans un plus grand registre (32, 33). Il n'y a pas eu d'autres études montrant un risque accru de lymphome. Les données actuelles disponibles ne suggèrent pas que ce traitement confère un risque supplémentaire de lymphome. De plus, il n'y avait pas de différence dans le risque global de tumeurs solides entre les patients traités par agents anti-TNF et les autres patients atteints de PR. Depuis 2004 cependant, la FDA recommande de préciser le risque de tumeurs lié à tous les agents thérapeutiques bloquant le TNF. De rares cas de lymphome T, le lymphome T hépatosplénique, d'évolution agressive et fatale ont été rapportés chez des patients traités par des bloqueurs du TNF, mais toujours chez des patients atteints de maladie de Crohn, jamais de PR.

Dans une large cohorte de la Société britannique de rhumatologie, il n'y avait pas risque de récurrence tumorale chez les patients ayant une histoire de tumeur datant de plus de 5 ans traités par des agents anti-TNF comparés à des patients ayant reçu des traitements de fond.

Conduite à tenir

En résumé, la littérature suggère que les traitements biologiques pourraient démasquer ou faciliter l'apparition de tumeurs préexistantes plutôt qu'induire de nouvelles tumeurs dans des contextes pathologiques comme la PR, cette pathologie conférant déjà un risque accru de cancer (principalement des lymphomes), surtout en cas de maladie active mal contrôlée. Des efforts ont donc été réalisés pour dépister toute tumeur non détectée ou des conditions pré-tumorales avant de commencer un traitement. De plus, le suivi doit systématiquement éliminer toute suspicion de nouvelle tumeur. En cas d'apparition de tumeurs, le traitement doit être interrompu et sa reprise après traitement et rémission de la tumeur doit être discutée au cas par cas.

Les indications de l'AFSSAPS proscrivent les agents anti-TNF en cas de tumeurs sous-jacente ou datant de moins de 5 ans. Après cet intervalle de rémission complète, un début de traitement peut être envisagé, sauf en cas de lymphome où il convient de choisir d'autres agents biologiques (comme le rituximab).

Infections

Comme évoqué précédemment, il existe un risque accru d'infections chez les patients atteints de PR et la population générale ne constitue donc pas un groupe témoin approprié pour déterminer le risque infectieux lié aux traitements par anti-TNF.

Des études isolées portant sur le traitement de la PR par anti-TNF n'ont pas clairement montré une hausse de l'incidence d'infections. Des méta-analyses ont cependant confirmé un risque accru d'infections moyennes et sévères liées aux traitements par anti-TNF (28).

Les études postmarketing ont d'abord permis de détecter un risque accru de tuberculose, ces faits ayant mené à adopter avant le début du traitement des mesures de détection systématique d'infections sérieuses et parfois fatales dues à des bactéries, des

mycobactéries, des mycoses invasives (histoplasmosse, coccidioidomycose, candidose, aspergillose, blastomycose, et pneumocystose), des virus ou d'autres pathogènes opportunistes ayant été rapportés chez les patients sous anti-TNF.

Dixon *et al.* (34) ont montré qu'en pratique clinique, le risque d'infection sérieuse en cas de traitement par anti-TNF est le plus important dans les 3 premiers mois, avant de décroître progressivement. Une méta-analyse récente et un regroupement de données d'essais cliniques randomisés ont montré une hausse des taux d'effets secondaires sérieux (principalement des infections) quand les anti-TNF avaient été administrés à plus fortes doses que la dose normalement prescrite (35), et confirment que les risques d'effets secondaires sérieux diminuaient avec le temps. Ces données suggèrent que la stratégie la plus adaptée avant de commencer les traitements par anti-TNF est d'évaluer systématiquement les infections latentes et les expositions éventuelles à ces pathogènes (voir bilan pré-anti-TNF plus loin).

Dans tous les cas, les patients sous anti-TNF doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière à la recherche d'infections rares et atypiques, exactement comme les patients sous chimiothérapie ou atteints du sida.

Selon les recommandations du CRI, il faudrait vacciner les patients sous anti-TNF- α contre la grippe et le pneumocoque et évaluer, au cas par cas, l'indication d'autres vaccinations, en sachant que les vaccins vivants sont contre-indiqués. De la même façon, il faut limiter les voyages dans des zones d'endémies infectieuses et envisager d'éventuelles vaccinations avec virus vivants avant la mise en route du traitement anti-TNF.

Tuberculose

Malgré une forte incidence mondiale, l'incidence de la tuberculose (TB) demeure faible dans les pays occidentaux, avec tout de même des différences entre ces derniers (de 140 cas pour 100 000 personnes par an en Roumanie à 18 en Espagne, 5 en Suède et aux États-Unis). La tuberculose peut ne pas être détectée dans les essais cliniques et une méta-analyse de tous les essais cliniques et leurs extensions n'a pu détecter de risque accru de tuberculose sous etanercept. Un risque accru d'activation de tuberculose latente sous infliximab a d'abord été mis en évidence dans des études postmarketing (36). Cela a mené à la mise en place de registres nationaux de surveillance et à la promulgation de recommandations dans différents pays pour détecter des tuberculoses latentes. En France, les recommandations de l'AFSAPS sont disponibles sur le site du CRI. L'intra-dermo réaction à la tuberculine (PPD, 0,1 ml ou 5 unités, lecture entre 48 et 72 heures, seuil de positivité à 5 mm), ainsi qu'une radiographie des poumons sont obligatoires pour chaque patient. Le dépistage doit aussi comporter un interrogatoire détaillé pour rechercher des antécédents de BCG, des antécédents personnels et familiaux de tuberculose (exploration du contagé) ou traitements anti-tuberculeux antérieurs, sachant que les traitements donnés avant 1970 étaient insuffisants, de même que les examens cliniques détaillés. En cas d'image évocatrice de séquelles tuberculeuses à la radiographie du thorax, le dépistage peut mener à la fibroscopie bronchique. En cas d'IDR phlycténulaire, la recherche systématique du BK dans le crachat et les tubages doit être réalisée. En cas de tuberculose latente, un traitement prophylactique doit être initié 3 semaines avant

la mise en route du traitement anti-TNF. En cas de tuberculose active, un traitement complet de la maladie doit être réalisé avant le début des anti-TNF, sauf cas particuliers où l'intérêt de commencer le traitement le plus tôt possible peut être discuté.

Une fois que le traitement a commencé, un suivi attentif des signes ou des symptômes de la tuberculose (respiratoires, ou d'autres organes) est obligatoire.

La découverte d'une tuberculose active sous traitement impose l'arrêt immédiat des anti-TNF, une déclaration à la pharmacovigilance et un traitement complet de la maladie de durée variable selon le type de tuberculose. Une reprise des anti-TNF dans ces cas n'est pas recommandée avant 2 mois après la fin du traitement, mais elle pourrait être discutée de façon pluridisciplinaire dans des situations particulières.

Risques de tuberculose en fonction des différentes molécules

Les données des différents registres nationaux, même avec leurs limites propres (rapports incomplets, manque de données comme les traitements annexes et contexte médical) semblent jusqu'à présent être en accord et indiquent une fréquence plus élevée de réactivation de la tuberculose après traitement par les anticorps monoclonaux comparé au traitement par etanercept. Les données les plus récentes du registre français RATIO (37) montrent un rapport d'incidence standardisé (RIS) de tuberculose sous anti-TNF de 12,2 (95 % CI 9,7-15,5). Le RIS était plus élevé pour l'infliximab (RIS 18,6 [95 % CI 13,4-25,8]) et l'adalimumab (RIS 29,3 [95 % CI 20,3-42,4]) que pour l'etanercept (RIS 1,8 [95 % CI 0,7-4,3]) (37).

La méthode mathématique de simulation Monte Carlo sur les données d'incidence de tuberculose (cas rapportés par la FDA entre 2003 et 2008) suggère que le regroupement d'événements au début des traitements correspondrait à une réactivation de tuberculose latente, alors que ceux qui apparaissent ultérieurement correspondent à des nouvelles infections. Ce modèle montre une médiane de taux mensuel de réactivation de tuberculose latente sous infliximab de 20,8 %, ce qui était 12,1 fois celui calculé pour le traitement par etanercept ($P < 0,001$) (38). En revanche, le risque de progression d'une nouvelle infection par *M.tuberculosis* vers une tuberculose active semble comparable entre les deux molécules (39).

Il faut néanmoins rappeler que, à la lecture détaillée des dossiers cliniques, la plupart des réactivations de tuberculose ont eu lieu chez des patients n'ayant pas reçu de traitement préventif alors que cela aurait dû être le cas. Pour cette raison, et malgré les arguments en faveur d'une moindre réactivation de tuberculoses latentes sous etanercept, le choix de l'anti-TNF ne repose pas entièrement sur ce paramètre.

Infections virales chroniques

Les patients doivent être mis en garde contre des risques accrus vis-à-vis des infections virales, et les vaccins doivent être mis à jour avant le début du traitement quand cela est possible (voir le bilan préthérapeutique ci-dessous). Toute infection chronique, et notamment par VIH, VHB ou VHC est normalement une contre-indication au traitement. Des exceptions peuvent concerner les infections à VHC à réplication lente avec un contrôle resserré des transaminases et de la virémie à 1, 3, 6 mois et 1 an.

Quinze cas de patients traités par anti-TNF dans un contexte d'infection chronique par VHB ont jusqu'à présent été publiés. L'issue était favorable chez 9 d'entre eux parmi lesquels 4 recevaient l'antiviral lamivudine 100 mg/jour. Cette dernière approche est recommandée après avis d'un hépatologue.

L'expérience en cas d'infection par le VIH est assez limitée et suggère une innocuité relative du traitement, bien qu'une conduite extrêmement prudente reste de mise.

Les traitements par anti-TNF pourraient être associés à un risque accru de zona (40), mais les données sont assez hétérogènes. En cas d'infection chronique par HSV ou VZV, une approche prudente est donc recommandée. En revanche, aucun risque particulier de réactivation d'infection par EBV ne semble apparaître en cas de traitement par anti-TNF (41). Aucune hausse d'infection par un virus en particulier n'a été décrite sous traitement anti-TNF.

Autres effets secondaires

Risques liés aux perfusions et injections

Les perfusions d'infliximab ont été associées à des réactions d'hypersensibilité, principalement urticaire, dyspnée et/ou hypotension, 2 heures après la perfusion. Certains cas de pseudo-maladie sérique ont été rapportés chez des patients, principalement en début de traitement et lors de la reprise de celui-ci après interruption préalable. Les pseudo-maladies sériques ont été associées à une hausse des anticorps anti-infliximab, une baisse de la concentration sérique détectable d'infliximab, et une perte possible d'efficacité. Même si des réactions allergiques graves sont possibles (et rares), les effets postinjection d'adalimumab ou d'etanercept se limitent le plus souvent à des réactions locales, le plus souvent d'intensité moyenne, aux points d'injection (érythème et/ou prurit, douleur ou gonflement, plus rarement hémorragie) de 3 à 5 jours et ne nécessitent généralement pas d'interruption de traitement.

Induction d'anticorps antinucléaires

L'apparition d'anticorps antinucléaires (AAN) au cours de traitements par anti-TNF a été décrite, plus fréquemment sous traitement par infliximab. C'est un phénomène fréquent, concernant 30 à 70 % des patients inclus dans les études contrôlées (42). Ce phénomène est peut-être dû à l'absence du signal d'apoptose après blocage du système TNF-TNFR1. La positivité en AAN apparaît au cours du traitement et les titres augmentent progressivement. Outre les AAN peuvent apparaître des auto-anticorps anti-ADN natifs, antinucléosome de type IgM ou IgG. L'apparition d'un syndrome lupique reste cependant rare malgré l'apparition de ces auto-anticorps. Celui-ci disparaît après arrêt du traitement par anti-TNF et régresse parfois lors du maintien. La baisse progressive des titres d'anticorps est généralement observée après arrêt du traitement. Selon les indications du CRI, il n'est pas contre-indiqué de traiter un patient ayant une positivité des anticorps antinucléaires, ni de traiter un patient avec un syndrome de chevauchement PR-autre connectivite, ces derniers devant faire l'objet d'une surveillance particulière. La

recherche d'une positivité des anticorps antinucléaires peut fournir un taux de référence, mais il n'y a pas d'indication à les contrôler au cours du traitement. Il faut en revanche rester vigilant quant à la survenue des manifestations lupiques telles que les signes systémiques (fièvre, asthénie), cutanés, hématologiques, les sérites et les thromboses. La conduite à tenir devant des manifestations cliniques de lupus varie selon leur gravité et peut aller de la poursuite du traitement par anti-TNF en cas de manifestations mineures, jusqu'à l'arrêt des anti-TNF et au traitement de la manifestation si nécessaire.

Maladies démyélinisantes

Malgré l'efficacité des stratégies anti-TNF dans les modèles animaux de maladies démyélinisantes, leur utilisation dans des essais cliniques de sclérose en plaques a entraîné une aggravation de la maladie. En outre, des cas de maladies démyélinisantes ont été observés au cours de traitement par anti-TNF. Ainsi les anti-TNF sont contre-indiqués en cas de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes. Une approche prudente est recommandée en cas d'histoire familiale de maladie démyélinisantes, le rapport bénéfice-risque doit être évalué, un consentement éclairé doit être obtenu et un suivi neurologique attentif doit être mis en œuvre.

Insuffisance cardiaque

Le TNF- α est impliqué dans le développement de l'insuffisance cardiaque où des taux plus élevés de cette cytokine sont associés à une espérance de vie réduite. L'utilisation de l'infliximab dans les essais cliniques pour l'insuffisance cardiaque entraîne cependant un accroissement de la mortalité. La prévalence et l'incidence des insuffisances cardiaques paraissent être augmentées chez les patients atteints de PR. Bien que cela n'ait pas été étudié dans les essais cliniques, les registres de données ne suggèrent pas une apparition ni une aggravation des insuffisances cardiaques dans la PR en cas de traitement par anti-TNF (43). L'insuffisance cardiaque de classe III-IV de la NYHA est une contre-indication formelle de traitement par infliximab ou adalimumab, et une attention particulièrement importante doit être portée en cas de traitement par etanercept. Les insuffisances cardiaques de sévérité moyenne ne constituent pas de contre-indication au traitement, mais un suivi attentif doit être réalisé avec un arrêt immédiat en cas d'aggravation.

Utilisation des anti-TNF en conditions paraphysiologiques

Grossesse

Les trois agents anti-TNF sont de catégorie B en ce qui concerne la grossesse. Bien que les études ne suggèrent pas de risque accru ou de danger pour le fœtus, les agents anti-TNF sont actuellement contre-indiqués au cours de la grossesse. Tout traitement en cours doit être interrompu avant l'arrêt de la contraception. En France, selon les directives du CRAT (Centre de renseignements sur les agents tératogènes, <http://lecrat.org>), un délai de 5 demi-vies de la molécule concernée est conseillé avant

la conception (2 mois pour l'etanercept et l'infliximab, 3 mois pour l'adalimumab). Des délais inférieurs (3 semaines pour l'etanercept, 2 mois pour l'infliximab et l'adalimumab) sont suggérés par le CRI à partir d'analyse de la littérature sur les rapports bénéfice-risque.

Allaitement

Bien qu'on ne sache pas si les anti-TNF sont excrétés dans le lait maternel humain ou absorbé systématiquement après ingestion, les traitements par anti-TNF doivent être repris seulement après la fin de l'allaitement.

Sujet âgés

Il n'y a pas de contre-indication particulière aux traitements par anti-TNF chez les sujets âgés. Malgré un taux plus élevé d'effets secondaires mis en évidence dans les essais cliniques chez le sujet de plus de 65 ans, aucune modification de dose n'est recommandée pour les 3 molécules. L'utilisation de cette classe de médicaments doit prendre en compte les comorbidités fréquemment associées chez les sujets âgés, pouvant constituer une réelle contre-indication.

Bilan préthérapeutique

Sur la base des éléments cités ci-dessus, il existe des contre-indications absolues à l'utilisation des anti-TNF, des contre-indications relatives, et des situations qui demandent une surveillance particulière. Un bilan préthérapeutique est indiqué avant de débiter tout traitement par anti-TNF (voir site du CRI).

À l'interrogatoire il faut donc rechercher :

- les antécédents personnels de tumeur solide, hémopathie, lymphome (cf. supra pour conduite à tenir) ;
- les antécédents familiaux de conditions précancéreuses ou prédisposant à un cancer (polypose colique, cancer du sein ou de l'ovaire dans la famille, etc.) ;
- antécédents personnels, familiaux ou contact antérieur avec un cas de tuberculose (cf. supra) ;
- antécédents personnels de maladies démyélinisantes (sclérose en plaques, névrite optique, etc.) ;
- antécédents personnels d'infections chroniques récidivantes bactériennes ou virales ;
- insuffisance cardiaque ;
- vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG, rubéole, varicelle, oreillons, rougeole, vaccin oral antipolio) ;
- grossesse ou désir de grossesse ;
- infections herpétiques génitales récidivantes ou zona récent ;
- une mise à jour des vaccinations est conseillée, de même qu'une vaccination systématique contre la grippe et le pneumocoque ;
- l'examen clinique doit vérifier l'absence de fièvre et d'autre signes suggérant les conditions décrites ci-dessus.

Les examens complémentaires à demander en première intention sont :

- hémogramme (vérifier l'absence de cytopénie ou d'autre anomalies) ;
- électrophorèse des protéines sériques (pour exclure une éventuelle gammapathie monoclonale) ;
- sérologies hépatite B et C, et VIH avec l'accord du patient (exclure infection chronique) ;
- radiographie du thorax (exclure tuberculose, pathologie pulmonaire aiguë ou chronique) ; l'intérêt d'un scanner pulmonaire en coupes fines est fonction du contexte ;
- intradermoréaction à la tuberculine à 5 UI (Tubertest®) (vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'IDR est < 5 mm) ;
- en fonction de la clinique : panoramique dentaire, radiographies des sinus, ECBU, avis cardiologique.

En cas de présence d'un de ces signes, situations et/ou pathologies, il existe des fiches pratiques détaillées du CRI auxquelles se référer avant d'instaurer un traitement par anti-TNF.

Stratégies thérapeutiques des anti-TNF dans la PR

Compte tenu des travaux publiés et de l'expérience clinique cumulée, de nombreuses questions se posent quant à l'utilisation des agents anti-TNF en clinique. L'efficacité sans précédent des agents anti-TNF dans l'histoire des traitements de la PR a largement été démontrée. Le contrôle actif de la maladie est évident comme en attestent les proportions de patients atteignant les différents types de réponse ACR et les scores DAS 28 correspondant à des améliorations ou à des rémissions. Une inhibition et souvent un arrêt complet de l'évolution des lésions structurales^{*} sont flagrantes avec ces molécules, surtout associées au MTX. L'inhibition des lésions anatomiques a été démontrée même pour des patients chez lesquels un effet clinique satisfaisant n'a pas été obtenu, ce qui suggère un effet indépendant des anti-TNF sur l'évolution structurale. Il existe aussi une amélioration incontestable des paramètres fonctionnels et de la qualité de vie des patients. Tous ces effets se traduisent par une balance positive sur le coût-bénéfice, le coût-efficacité, le coût-utilité, et confirment la valeur des traitements anti-TNF. De nombreuses questions quant à l'utilisation des agents anti-TNF se posent cependant à propos de l'efficacité, des effets secondaires et du coût de ces traitements. Nous présentons ici les principales questions posées dans la littérature :

Quand commencer le traitement ?

Le moment adéquat pour initier un traitement anti-TNF est un point crucial. Il faut d'une part considérer l'insuffisance potentielle de traitement et la possibilité d'évolution vers des lésions anatomiques (« structurales ») et un handicap et, d'autre part, les problèmes liés à des traitements trop lourds et à leur coût élevé.

Même si la progression des destructions se poursuit tout au long de la maladie, un contrôle actif de l'activité de la maladie dans les phases précoces entraîne un meilleur contrôle clinique à long terme et un ralentissement des lésions destructrices.

Précoce oui, mais à quel point ? Les traitements anti-TNF peuvent être initiés après une réponse insuffisante au MTX (ou traitement de fond équivalent) à dose maximale et/ou en cas d'échec après association à d'autres traitements de fond. On recommande pour cette raison un suivi clinique attentif avec des ajustements dictés par les scores de DAS comme cela a été suggéré dans des études telles que TICORA (44), afin d'être en mesure de détecter rapidement le degré de réponse clinique aux traitements de fond.

Une autre question est de décider s'il faut débiter tout de suite un traitement par anti-TNF en cas de diagnostic de PR. L'étude COMET (22) montre 50 % de rémissions cliniques et 80 % de non progression radiologique après un an en cas de traitement par etanercept + MTX dès le diagnostic établi. Les résultats en cas de traitement par le MTX seul sont cependant également bons (28 % et 59 % pour les mêmes paramètres), suggérant que ce n'est pas seulement le choix de la molécule, mais aussi le choix d'une stratégie agressive qui permet d'obtenir des résultats satisfaisants. Selon les résultats de l'étude BesT, chez les patients présentant une PR récente recevant un traitement combiné COBRA (traitement de fond + doses décroissantes de corticoïdes), une thérapie systématiquement guidée par le DAS résulte en une amélioration clinique significative et une suppression possible de la progression des lésions articulaires. L'essai récent Swefot (23) suggère que 3 mois de traitement par MTX, suivi en cas de non-réponse par 3 mois de triple thérapie par traitement de fond (MTX+SSZ+HCQ), entraîne de 59 % de bonnes réponses (critères de l'EULAR) après 6 mois ; confirmant que des traitements de fond agressifs associés à un suivi rapproché permettent aussi d'obtenir de bons résultats et d'identifier les patients pouvant bénéficier du traitement par anti-TNF sur une période raisonnable de 6 mois.

Au-delà des résultats de ces études, qui nous suggèrent une conduite à tenir sur la base des résultats obtenus sur des groupes de patients, il serait intéressant de pouvoir identifier les patients qui, mieux que d'autres, pourraient (et devraient) bénéficier d'une introduction précoce des anti-TNF. Une approche intéressante est celle d'une étude faite *a posteriori* sur les résultats de progression radiologique des patients des études ATTRACT et ASPIRE (45). Il a été possible de construire des matrices du risque d'une augmentation de 5 points du score de destruction de Sharp-Van der Heijde sur 1 an, selon le traitement reçu (MTX ou association MTX + IFX), et d'autres caractéristiques du patient (nombre d'articulations gonflées/28, FR CRP). De cette façon, par exemple, un patient ayant une CRP > 30 mg/l, un facteur rhumatoïde > 200 UI et plus de 17 articulations gonflées, avait un risque absolu accru d'évolution radiologique entre 31 et 34 %, s'il était traité par MTX seul par rapport à l'association MTX + IFX. Cette méthode nécessite d'être validée sur de plus grandes cohortes dans des études prospectives, mais elle semble suggérer une approche efficace pour détecter d'avance des candidats à un traitement précoce sur la base de caractéristiques simples qui font partie de l'évaluation routinière du patient.

Quand (et comment) modifier le traitement ?

Malgré les avancées thérapeutiques indubitables dues aux anti-TNF, plus de 50 % des patients n'atteignent pas la réponse ACR 50 dans les essais cliniques. Les données des registres nationaux montrent même qu'en pratique clinique courante, il existe une

proportion encore plus importante de non-répondeurs que dans les essais cliniques contrôlés (46), tandis que les données tirées de la pratique clinique dans les centres spécialisés suggèrent un plus fort pourcentage de patients répondeurs que dans les essais cliniques (47). Quoi qu'il en soit, il existe, pour un pourcentage élevé de patients, une perte d'efficacité (résistance secondaire ou résistance thérapeutique acquise) ou encore l'apparition d'effets secondaires en cours de traitement.

Les accords consensuels nationaux et internationaux suggèrent de réaliser des analyses quantitatives de la réponse aux anti-TNF pour chaque patient. Une évaluation de l'efficacité du traitement doit ainsi être effectuée à la 12^e semaine.

Les indices composites validés pour mener à bien cette évaluation (critères préliminaires de réponse de l'ACR, DAS, DAS 28, CDAI, SDAI) sont cohérents entre eux. Concernant les traitements par anti-TNF, il a été montré que, à l'échelon d'un groupe (autrement dit pas à l'échelon individuel), l'activité de la maladie après 3 mois de traitement est prédictive de l'activité clinique à 1 an (48). En d'autres termes, il est difficile, mais pas impossible, qu'un patient n'ayant pas une réponse satisfaisante après 3 mois puisse l'atteindre plus tard. Inversement, les bons répondeurs à 3 mois ont de bonnes chances de conserver une telle réponse à 1 an.

Parmi les non-répondeurs aux traitements anti-TNF, on peut distinguer les résistances primaires des résistances secondaires. Chez un patient n'ayant jamais répondu, on parle de résistance primaire, alors que la perte d'une réponse préexistante définit la résistance secondaire. Il a été montré, dans un certain nombre d'études, que les patients ne répondant pas à l'un des anti-TNF peuvent très bien répondre à un autre ou même aux 2 autres. De même ceux qui ne répondent pas à 2 anti-TNF peuvent répondre au 3^e. Une étude réalisée par des rhumatologues aux États-Unis a montré que 94 % d'entre eux modifiaient le traitement en substituant un anti-TNF à un autre.

La logique de cette attitude pourrait reposer sur des différences de biodisponibilité, de stabilité des complexes TNF-inhibiteur ou encore l'apparition d'anticorps neutralisant antimédicament. Il semble que l'implication de ce dernier phénomène joue un rôle particulièrement important dans l'apparition de résistance secondaire aux anticorps monoclonaux anti-TNF (infliximab, adalimumab) (49).

Malgré des hétérogénéités principalement dues à la qualité des données thérapeutiques de modification de traitement pour la plupart issues d'études en ouvert, on peut dégager les points suivants :

- Tout d'abord le nombre de *switches* est corrélé à une réduction de l'efficacité (pourcentage de répondeurs) du nouvel anti-TNF (50, 51).
- Ensuite, remplacer une molécule anti-TNF par une autre paraît plus efficace si la raison en est une résistance secondaire ou une intolérance à la première. Les résultats de l'étude ReAct (52) portant sur des patients autorisés à changer d'anti-TNF pour de l'adalimumab après échec des 2 autres anti-TNF vont dans ce sens : si le motif de modification de traitement était une résistance secondaire ou une intolérance, la réponse était meilleure qu'en cas de résistance primaire à l'une des 2 autres molécules. Des études plus restreintes suggèrent les mêmes conclusions. Cependant, dans une autre étude portant sur le changement d'un traitement par infliximab par de l'etanercept et démontrant l'efficacité de cette dernière molécule dans ce contexte, la

réponse était meilleure chez les non-répondeurs primaires à l'infliximab, bien que la différence ne fût pas statistiquement significative (53).

- Enfin, il existe un risque accru d'effets secondaires après administration d'un second ou d'un troisième anti-TNF, risque 2 fois supérieur lorsque le motif de modification de traitement était une intolérance (54). Même si le risque d'infection était plus élevé au cours de la première année de traitement, avec une réduction progressive au cours du temps (34), le changement d'anti-TNF est associé à une seconde hausse du risque relatif d'infection (52, 55).

Tous ces éléments suggèrent que, en particulier en cas de résistance primaire ou d'intolérance, un effet de classe peut être suspecté, posant les bases logiques de l'introduction d'autres agents biologiques agissant par d'autres mécanismes.

Au contraire, en cas de résistance ou d'intolérance secondaires, un effet lié à la molécule anti-TNF en question peut être suspecté. Dans ce cas, il a été montré que pour les patients sous anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) la production d'anticorps antimédicament pourrait être impliquée (56). Dans ce cas 2 stratégies sont possibles :

- on peut augmenter la dose ou la fréquence d'administration de la molécule anti-TNF, ce qui montre néanmoins une efficacité limitée dans plusieurs études ;
- changer d'anti-TNF, ce qui permettrait de surmonter un effet lié à la molécule en gardant la bonne cible thérapeutique.

Quand arrêter ?

Il n'y a pas de recommandation officielle ou de conseils portant sur l'arrêt des traitements par anti-TNF, mais certaines suggestions peuvent être tirées de la littérature. Dans les PR anciennes répondant aux anti-TNF, l'arrêt induit une rechute clinique (57). Chez les PR précoces, l'étude BesT a montré qu'en cas de traitement par infliximab + MTX (25 mg/semaine) depuis le début, la maladie restait peu active chez 67 des 120 patients étudiés après arrêt de l'infliximab et réduction du MTX à une dose de 10 mg/semaine. Dans une étude restreinte de Quinn *et al.* (58), on observait une meilleure fonction physique et un HAQ plus élevé après 12 mois de traitement par infliximab + MTX pendant l'année suivant l'arrêt de l'infliximab, comparé aux patients qui n'avaient reçu que du MTX. Il est possible que le moment d'introduction de l'anti-TNF au cours de la maladie soit important, comme cela est également suggéré par les différences dans les pourcentages de succès thérapeutiques entre les PR récentes ou anciennes. Sur cette question, des études supplémentaires sont nécessaires avant d'établir des pratiques cliniques définitives

Conclusions

L'introduction des traitements anti-TNF dans la PR a permis d'obtenir des résultats sans précédent en terme d'efficacité clinique (contrôle de l'activité de la maladie), de prévention des lésions anatomiques destructrices et de prévention du handicap. L'efficacité de

cette classe d'agents thérapeutiques sur les lésions structurales est évidente même en l'absence de réponse clinique. Le contrôle efficace et prolongé de l'activité de la maladie induit aussi une baisse de la comorbidité et une normalisation de l'espérance de vie dans la PR.

De nombreuses questions demeurent néanmoins lorsque l'on considère les effets secondaires dangereux et le coût élevé de ces molécules, l'ensemble de ces questions étant d'ailleurs interdépendantes. Les enjeux sont les suivants :

- quantifier précisément l'efficacité de ces médicaments afin de cadrer correctement le rapport bénéfice/risque et l'analyse coût/bénéfice pour chaque patient et pour la collectivité ;
- assurer de façon prospective le suivi des effets secondaires potentiels qui ne sont pas clairement mis en évidence dans les essais cliniques avec les registres, et développer en conséquence des précautions d'utilisation, contre-indications et avertissements ;
- développer des stratégies d'utilisation des anti-TNF, afin d'en exploiter correctement l'efficacité, ce qui pourrait réduire les effets secondaires et optimiser les coûts médicaux ;
- rechercher des facteurs prédictifs (clinique et biologique, et éventuellement génétiques) d'efficacité.

Une réponse complète à ces questions importantes fait partie du programme de recherche actuel sur les anti-TNF et d'autres agents biologiques dans la PR comme dans d'autres maladies.

En dépit de traitements de plus en plus divers en cours de développement, le TNF reste une cible majeure dans la PR, comme le confirment d'incontestables résultats. Par ailleurs, 2 autres agents anti-TNF sont en cours de commercialisation dans la polyarthrite rhumatoïde (certolizumab et golimumab) et d'autres stratégies de ciblage du TNF, comme les vaccins thérapeutiques aux résultats prometteurs (59).

Références

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F *et al.* (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) *versus* placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354: 1932-9
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW *et al.* (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343: 1594-602
3. Breedveld FC, Han C, Bala M *et al.* (2005) Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64: 52-5
4. Breedveld FC, Emery P, Keystone E *et al.* (2004) Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63: 149-55
5. Smolen JS, Han C, Bala M *et al.* (2005) Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 52: 1020-30

6. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS *et al.* (2004) Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 3432-43
7. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW *et al.* (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54: 702-10
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP *et al.* (2008) Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363: 675-81
9. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V *et al.* (2006) Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 54: 1063-74
10. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R *et al.* (2007) Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56: 3928-39
11. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW *et al.* (2002) Etanercept *versus* methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46: 1443-50
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE *et al.* (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48: 35-45
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE *et al.* (2006) Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 65: 753-9
14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT *et al.* (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 50: 1400-11
15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF *et al.* (2006) The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate *versus* methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54: 26-37
16. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D (2008) Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 35: 206-15
17. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG *et al.* (2008) Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59: 1467-74
18. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF *et al.* (2005) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 3381-90

19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF *et al.* (2008) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 58 (2 Suppl): S126-35
20. Van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP *et al.* (2007) Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 66: 1356-62
21. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP *et al.* (2008) Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67: 823-8
22. Emery P, Breedveld FC, Hall S *et al.* (2008) Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 372: 375-82
23. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P *et al.* (2009) Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 374: 459-66
24. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I (2005) Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005113
25. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S (2008) A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10: R45
26. Baecklund E, Ekbom A, Sparen (1998) Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *Bmj*; 317: 180-1
27. Kaiser R (2008) Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 8: 87-93.
28. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ *et al.* (2006) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 295: 2275-85
29. Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N (2006) Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *Jama* 296: 2201; author reply 2203-4
30. Bongartz T, Warren FC, Mines D *et al.* (2009) Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 68: 1177-83
31. Wolfe F, Michaud K (2007) Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 56: 2886-95
32. Askling J, Fored CM, Baecklund E *et al.* (2005) Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64: 1414-20
33. Askling J, Fored CM, Brandt L *et al.* (2005) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64: 1421-6

34. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M *et al.* (2007) Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 56: 2896-904.
35. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC (2009) The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 68: 1136-45
36. Keane J, Gershon S, Wise RP *et al.* (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098-104
37. Tubach F, Salmon D, Ravaud P *et al.* (2009) Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 60: 1884-94
38. Wallis RS (2008) Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 8: 601-11
39. Plessner HL, Lin PL, Kohno T *et al.* (2007) Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis* 195: 1643-50
40. Strangfeld A, Listing J, Herzer P *et al.* (2009) Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama* 301: 737-44
41. Miceli-Richard C, Gestermaun N, Amiel C *et al.* (2009) Effect of methotrexate and anti-TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathies. *Arthritis Res Ther* 11: R77
42. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S (2005) Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 64: 403-7
43. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E *et al.* (2007) All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 66: 880-5
44. Grigor C, Capell H, Stirling A *et al.* (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 364: 263-9
45. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D *et al.* (2009) A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 48: 1114-21
46. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ *et al.* (2007) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 66: 1473-8
47. Mierau M, Schoels M, Gonda G *et al.* (2007) Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 46: 975-9
48. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS (2007) Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 56: 3226-35
49. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM *et al.* (2009) Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 1739-45

50. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC *et al.* (2008) Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 47: 507-13
51. Smolen JS, Weinblatt ME (2008) When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 67: 1497-8
52. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P *et al.* (2007) Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 46: 1191-9
53. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V *et al.* (2007) Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum* 57: 448-53
54. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD *et al.* (2007) Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 56: 13-20
55. Askling J, Forel CM, Brandt L *et al.* (2007) Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 66: 1339-44
56. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM *et al.* (2009) Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 1739-45
57. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P (2004) Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. *Rheumatology* 43: 243-4.
58. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ *et al.* (2005) Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 27-35
59. Delavallee L, Le Buanec H, Bessis N *et al.* (2008) Early and long-lasting protection from arthritis in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) transgenic mice vaccinated against TNFalpha. *Ann Rheum Dis* 67: 1332-8

Les thérapies ciblées des spondylarthrites

P. Claudepierre

Introduction.....	46
Les biothérapies et les spondylarthrites.....	46
Les anti-TNF dans la SA : un mot « d'histoire ».....	46
Efficacité à court terme des anti-TNF- α dans la SA.....	47
Efficacité du golimumab dans la SA.....	48
Efficacité des anti-TNF- α dans des formes particulières de SA.....	48
Les formes ankylosées.....	48
Les formes « préradiographiques ».....	49
Les enthésites rebelles.....	49
Maintien thérapeutique des anti-TNF- α dans la SA.....	49
Tolérance des anti-TNF- α	50
Anti-TNF- α : effet structural* dans la SA ?.....	50
Les anti-TNF- α dans le rhumatisme psoriasique : un mot « d'histoire ».....	51
Efficacité des anti-TNF- α dans le rhumatisme psoriasique.....	51
Au total : place des anti-TNF- α dans les spondylarthrites.....	53
Conclusions et perspectives.....	54
Références.....	55

Points importants

- Les anti-TNF- α ont bouleversé la prise en charge des spondylarthrites.
- Ils sont cependant réservés à certaines situations.
- Le diagnostic doit être certain.
- La maladie doit être active malgré un traitement AINS optimisé (et pour les formes périphériques l'éventuel essai de la salazopyrine et/ou gestes locaux).
- La monothérapie est de règle.
- L'efficacité clinique est fréquente et souvent de grande amplitude.
- Il ne semble pas y avoir d'effet sur la progression des lésions radiologiques dans les formes déjà évoluées.
- D'autres biothérapies sont des candidates potentielles, en cours d'évaluation.

Introduction

L'irruption des thérapeutiques ciblées (ou biothérapies) dans l'arsenal thérapeutique des spondylarthrites (ou spondylarthropathies) a incontestablement bouleversé la prise en charge de nombre de ces rhumatismes inflammatoires chroniques. Ainsi l'étonnante efficacité des médicaments anti-TNF- α dans ces affections nous a amenés non seulement à apprendre à recourir à bon escient à ces médicaments, à les intégrer dans notre stratégie thérapeutique, mais également à revoir notre façon d'appréhender le diagnostic de la maladie ; il apparaît ainsi de plus en plus souvent nécessaire d'aller vers un diagnostic précoce de la maladie. Une des grandes interrogations d'aujourd'hui autour de ces médicaments réside dans l'existence ou non d'un effet structural, au-delà de leur effet sur l'inflammation clinique, biologique et en IRM. Ces questions récentes nous ont d'ailleurs conduits à reconsidérer également un grand pan physiopathologique de la spondylarthrite qui est celui des mécanismes d'ossification tout à fait originaux de cette affection. Ces avancées thérapeutiques majeures ne doivent cependant pas nous faire perdre de vue que ces médicaments ne sont indiqués que chez certains patients aujourd'hui, et que pour la plupart d'entre eux, une bonne prise en charge thérapeutique signifie toujours avant tout un maniement optimal des AINS associé à une bonne kinésithérapie et hygiène de vie.

Les biothérapies et les spondylarthrites

Dans les spondylarthrites, seule la classe des anti-TNF- α est pour le moment disponible, les autres produits n'ayant pas encore été étudiés dans cette indication. Les trois anti-TNF- α actuellement disponibles en France ont des indications à la fois dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Il s'agit de :

- un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF- α : infliximab (Remicade®), administré par voie veineuse, à la dose de 5 mg/kg toutes les 6 à 8 semaines ;
- un récepteur soluble p75 du TNF- α : etanercept (Enbrel®), administré par voie sous-cutanée toutes les semaines à la dose de 50 mg/semaine ;
- un anticorps monoclonal humain anti-TNF- α : adalimumab (Humira®), administré par voie sous-cutanée à la dose de 40 mg/2 semaines.

Les anti-TNF dans la SA : un mot « d'histoire »

Dans le courant des années quatre-vingt-dix débute le développement des médicaments anti-TNF- α dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn. Ainsi, l'infliximab s'avère rapidement très efficace dans le contrôle de l'activité de ces affections ; l'etanercept va démontrer la même efficacité dans la PR, suivi par l'adalimumab. Dès les premiers résultats avec l'infliximab, les éléments qui vont amener à développer l'idée de l'utilisation des anti-TNF- α dans la spondylarthrite ankylosante (SA) et les autres spondylarthrites (SpA) sont réunis, puisque l'on dispose de médicaments capables de contrôler les arthrites périphériques rebelles de la PR et l'inflammation digestive de la maladie de Crohn (dont on rappelle ici les liens physiopathogéniques avec les SpA).

Plusieurs données vont alors contribuer au premier essai de l'infliximab dans la SA. L'une d'entre elles, probablement la plus déterminante, est la constatation faite par les investigateurs des essais thérapeutiques dans la maladie de Crohn que les manifestations articulaires éventuellement associées à l'atteinte digestive répondent également très bien au traitement. De plus, dans les années quatre-vingt-dix, l'équipe de Berlin a montré l'expression de TNF- α au sein même de tissu sacro-iliaque enflammé chez des patients atteints de SA. Enfin, certaines équipes ont rapporté des taux élevés de TNF- α sérique chez les malades atteints de SA. Le premier essai en ouvert d'un médicament anti-TNF- α (infliximab) dans la SA a lieu à la fin des années quatre-vingt-dix (1). Après cette étude pilote ouverte, d'autres études ouvertes, issues de diverses équipes d'Europe ou d'Amérique du Nord, sont venues renforcer cette impression de grande efficacité symptomatique de l'infliximab. Ainsi, l'étude avec le plus grand effectif, multicentrique française, ayant inclus 50 patients atteints de SA axiales réfractaires, a montré une réponse suivant les critères internationaux ASAS* 20 chez 94 % des patients (2).

Efficacité à court terme des anti-TNF- α dans la SA

Après les espoirs importants engendrés par ces études ouvertes, 2 études contrôlées contre placebo sont venues confirmer l'efficacité de l'infliximab dans la SA et les SpA (3, 4). Concernant la SA, 70 patients d'âge moyen de 40 ans, atteints de SA actives sous AINS, évoluant depuis 15 ans en moyenne, ont reçu les 3 perfusions initiales d'infliximab ou d'un placebo (3). À 12 semaines, 53 % des patients traités étaient répondeurs contre seulement 9 % sous placebo ($p < 0,0001$), la réponse étant définie par une réduction de l'activité (indice BASDAI*) d'au moins 50 %. Plus récemment a été publiée une autre étude randomisée contre placebo dans la SA, de grande envergure puisque portant sur 279 patients et d'une durée de 6 mois (5). Là encore, l'infliximab a obtenu une proportion de répondeurs « clinico-biologiques » très supérieure à celle du placebo : 61,2 % de répondeurs ASAS 20 vs 19,2 %, ainsi qu'une amélioration significative de l'indice fonctionnel et des mesures de mobilité. Une étude multicentrique française a montré l'efficacité prolongée à un an, avec un bénéfice apparent du régime de perfusion systématique toutes les 6 semaines comparativement au régime à la demande, mais sans bénéfice de l'adjonction de méthotrexate (6).

L'évaluation de l'etanercept a rapidement apporté le même type de résultats favorables, à travers en particulier 4 études randomisées contre placebo depuis 2002. L'étude de plus grande envergure a inclus 277 patients pour une durée de traitement de 6 mois (7). Outre le traitement symptomatique à dose stable (AINS, prédnisone jusqu'à 10 mg par jour, antalgiques), les patients pouvaient également avoir un traitement de fond à dose stable depuis 4 semaines au moment de l'inclusion. À 3 mois, il existait 59 % de répondeurs ASAS 20 dans le groupe etanercept contre seulement 28 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$), ces proportions étant à 6 mois de 57 % et 22 %. Chez une grande proportion de répondeurs, l'amplitude de l'amélioration allait au-delà des critères ASAS 20 : on observait ainsi 17 % de patients répondant aux critères de rémission partielle à 6 mois (contre 4 % dans le groupe placebo). Une amélioration significative

des mesures axiales (Schober, ampliation thoracique, distance occiput/mur) et d'autres critères secondaires a été observée.

Concernant l'adalimumab, une vaste étude multicentrique randomisée contre placebo sur 6 mois, ayant inclus 315 patients atteints de SA active, a plus récemment montré l'efficacité de cette molécule également (8). L'adalimumab était utilisé à la dose de 40 mg en S/C tous les 14 jours. Dès 3 mois, il existait 58,2 % de répondeurs ASAS 20 dans le groupe adalimumab contre seulement 20,6 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$), cette différence persistant à 6 mois. L'état de rémission partielle suivant les critères ASAS était obtenu à 6 mois chez 22,1 % des patients sous adalimumab contre seulement 5,6 % sous placebo.

Efficacité du golimumab dans la SA

Ce dernier anti-TNF- α , normalement bientôt commercialisé en France, est lui aussi un anticorps monoclonal humain administrable par voie sous-cutanée. Il a montré son efficacité dans la SA, en particulier dans un essai thérapeutique contre placebo, à la dose de 50 ou 100 mg (2 groupes actifs), toutes les 4 semaines (9). À la semaine 14, la proportion de répondeurs ASAS 20 était de 59,4 % et 60 % au sein des groupes golimumab 50 et 100 mg respectivement, contre seulement 21,8 % dans le groupe placebo. Une amélioration symptomatique plus nette avec la réponse ASAS 40 a également été montrée ainsi qu'une amélioration fonctionnelle et de qualité de vie.

Parallèlement, une étude menée dans le rhumatisme psoriasique périphérique a placé aussi cet autre anti-TNF- α dans l'arsenal thérapeutique contre ce rhumatisme inflammatoire (10).

La recherche de facteurs prédictifs de réponse à court terme aux anti-TNF- α (3 mois) a été menée dans plusieurs études ; une CRP initialement élevée est le seul facteur retrouvé de façon constante, avec les différentes molécules (11, 12). Cependant, la valeur prédictive de ce paramètre n'est pas suffisante à l'échelon individuel (30 % au moins de répondeurs chez ceux ayant une CRP normale) pour permettre une identification *a priori* des patients pouvant bénéficier des anti-TNF- α .

Efficacité des anti-TNF- α dans des formes particulières de SA

Les formes ankylosées

Il a pu être considéré que les anti-TNF- α n'avaient plus grand intérêt dans les formes évoluées de la maladie comprenant une fusion complète du rachis. Or des études spécifiques portant sur des petits groupes de tels patients, gardant bien sûr des symptômes évoquant une activité persistante de la maladie, ont montré que les anti-TNF- α conservaient toute leur efficacité symptomatique chez ces patients ; bien entendu le gain fonctionnel est différent.

Il est donc logique de considérer la possibilité d'un traitement anti-TNF- α chez un patient ayant un rachis fusionné, mais qui continue à être douloureux de façon inflammatoire malgré un traitement AINS optimisé.

Les formes « préradiographiques »

Les essais thérapeutiques se sont presque tous déroulés avec des patients vérifiant les critères de New York de SA, c'est-à-dire ayant une sacroiliite radiologique. Cela a conduit à des AMM dans ce sous-type de spondylarthrite. Or, en pratique quotidienne, bon nombre de patients ont une spondylarthrite certaine sans encore de sacroiliite, et sont en échec thérapeutique avec les traitements conventionnels. Les recommandations françaises pour la mise sous anti-TNF- α des patients atteints de spondylarthrite ont élargi le spectre de patients concernés en considérant comme pertinent d'envisager le traitement chez un patient à radiographies normales, mais ayant des signaux inflammatoires à l'IRM de type spondylarthrite.

Deux études randomisées contre placebo sont récemment venues apporter la preuve de l'efficacité de ces médicaments (infliximab et adalimumab dans ces études) dans ces formes préradiographiques. Cela nous conforte donc dans la possibilité de traiter par anti-TNF- α des patients ayant une spondylarthrite évidente cliniquement, avec des radiographies normales, active et en échec des traitements conventionnels, en s'appuyant sur une preuve d'inflammation en imagerie (IRM).

Les enthésites rebelles

Une autre situation particulière dans les spondylarthrites est celle des formes avec enthésite prédominante. On ne parlera pas ici des formes polyenthésitiques qui ont été jusque-là non ou peu étudiées. Les données concernent surtout les formes avec talalgies rebelles, ayant résisté à tous les traitements classiques par voie orale et locale et constituant un handicap important ; il peut s'agir de SA avec sacroiliite avérée ou même de spondylarthrite « préradiographique ». Quelques travaux préliminaires en ouvert ont suggéré une très bonne efficacité des anti-TNF- α dans ces enthésites calcanéennes rebelles, avec une corrélation avec la régression de l'œdème osseux en IRM. Cela vient d'être confirmé par la communication de M. Dougados à l'EULAR 2009 des résultats de l'essai HEEL, ayant comparé en double aveugle l'efficacité de l'etanercept à celle du placebo sur de telles talalgies objectivées par IRM ; l'anti-TNF- α a confirmé son efficacité dans cette situation.

Maintien thérapeutique des anti-TNF- α dans la SA

Compte tenu du fait qu'il avait été montré que dans les formes chroniques la rechute survenait presque toujours dans les mois suivant l'arrêt du traitement, la question du maintien de l'efficacité et de la tolérance de ces médicaments s'est rapidement posée.

Le suivi à un an du retraitement (5 mg/kg toutes les 6 semaines) des 70 patients de la 1^{re} étude contrôlée a montré qu'à un an, 54 patients (78 %) étaient encore traités par infliximab, 18 % étaient en rémission suivant les critères ASAS, 50 % avaient une diminution d'au moins 50 % de leur BASDAI et 60 % avaient arrêté les AINS. Le suivi de cette cohorte resserrée a ensuite montré la poursuite du traitement à 5 ans chez 55 % des patients initiaux, avec un maintien de l'efficacité chez ceux-ci. De même, le suivi à presque 4 ans des patients d'une large cohorte, cette fois-ci issue d'un essai thérapeutique portant sur l'etanercept, a montré un maintien de 49 %. Plus récemment introduit, l'adalimumab a fait état d'un très bon maintien thérapeutique à 2 ans (82 %), avec là aussi une conservation de l'efficacité initiale.

Tolérance des anti-TNF- α

Comme en témoignent les bons taux de poursuite thérapeutique, la tolérance de ces médicaments dans la SA est très satisfaisante. Les effets secondaires des anti-TNF- α identifiés à partir de l'expérience dans la PR et la maladie de Crohn ont été retrouvés ensuite dans les SpA (sensibilité accrue aux infections, possibilité de réveil d'une infection tuberculeuse, apparition d'auto-anticorps...). Cela justifie les mêmes précautions, avant traitement et pendant le traitement, dans la prise en charge des SpA. Certaines données préliminaires suggèrent un meilleur maintien thérapeutique dans la SA que dans la PR, qui pourrait être dû à la fois à une efficacité plus importante et à une meilleure tolérance, cette dernière étant possiblement liée au fait que les patients atteints de SA sont plus jeunes, ont moins de comorbidités, et pas ou moins de traitement immunosuppresseur associé.

Anti-TNF- α : effet structural* dans la SA ?

La capacité des anti-TNF- α à contrôler au long cours les symptômes chez la plupart des patients, ainsi qu'à juguler l'éventuel syndrome inflammatoire biologique, laissait penser que ces médicaments bloquaient également « la progression des lésions radiologiques » de la SA, à l'instar de ce qui est connu dans la PR. Or, 2 études ont récemment montré qu'il n'en est en fait rien : le suivi sur 2 ans de groupes importants de patients inclus dans des essais thérapeutiques avec l'infliximab et l'etanercept n'a pas montré de différence dans la progression du score mSASSS* (score de lésions radiologiques axiales) comparativement à un groupe contrôle constitué de patients de la cohorte OASIS et ayant reçu un traitement conventionnel (13, 14). Il apparaîtrait donc à la lumière de ces études que ces 2 puissants anti-TNF- α ne ralentissent pas significativement la progression des lésions radiologiques de la SA, alors même qu'ils obtiennent un bon contrôle de l'inflammation clinique, biologique et même très souvent en IRM, de ces patients. L'existence de cette discordance apparente a amené à considérer la possibilité d'un découplage entre les mécanismes de l'inflammation de la maladie et son pouvoir ossifiant (15). Or, si ce découplage existe bien, il est logique de penser que dans des SA

déjà avancées, l'ossification progresse en de nombreux sites pour son propre compte et n'est donc plus accessible à une thérapeutique dirigée contre le TNF- α ; effectivement, les patients des 2 études avaient en moyenne environ une dizaine d'années d'évolution de la maladie, ce qui empêche actuellement de conclure vis-à-vis d'un éventuel effet structural dans des formes plus précoces.

Les anti-TNF- α dans le rhumatisme psoriasique : un mot « d'histoire »

Les résultats favorables dans la PR puis ceux des spondylarthropathies incluant des patients atteints de rhumatisme psoriasique laissent envisager le bénéfice des agents anti-TNF- α , spécifiquement pour ce rhumatisme inflammatoire chronique. En fait, plusieurs arguments physiopathogéniques en faveur de l'implication du TNF- α dans le rhumatisme psoriasique peuvent être avancés, justifiant l'utilisation des agents anti-TNF- α . Ainsi, il a été montré que les lymphocytes T circulants retrouvés dans la peau et l'articulation des patients et les macrophages produisent des taux élevés de TNF- α . Des taux élevés de TNF- α ont également été retrouvés au niveau articulaire et cutané, il en a été de même pour le taux de récepteurs du TNF- α dans le liquide synovial, de façon corrélée à la sévérité clinique. Des études histologiques ont de plus montré le bénéfice du blocage du TNF- α par l'infliximab, notamment sur l'angiogenèse. Enfin, au niveau génétique, un polymorphisme du TNF- α associé à la forme juvénile du rhumatisme psoriasique a été mis en évidence.

Ainsi, après la PR et la maladie de Crohn, et parallèlement à la spondylarthrite ankylosante (SA), un rôle clé du TNF- α a donc été mis en évidence dans le psoriasis et le rhumatisme qui lui est associé.

Efficacité des anti-TNF- α dans le rhumatisme psoriasique

Dès 2000, l'etanercept faisait irruption dans la littérature rhumatologique avec la parution remarquée des résultats d'une 1^{re} étude randomisée contre placebo. Soixante patients (30 dans chaque groupe) atteints de rhumatisme psoriasique actif ont été traités par 25 mg d'etanercept 2 fois par semaine ou placebo pendant 12 semaines ; 47 % d'entre eux ont poursuivi le méthotrexate pendant l'étude (16). Une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j) pouvait être poursuivie de façon stable. Une réponse selon les critères PsARC* (critère d'efficacité articulaire primaire) était obtenue par 87 % des patients sous etanercept contre 23 % des patients sous placebo. Quant aux critères ACR* 20 (critère secondaire d'efficacité), ils étaient atteints chez, respectivement, 73 % et 13 % des patients. Les critères ACR 50 et 70 ont été atteints par, respectivement, 50 % et 13 % des patients sous etanercept contre 3 % et 0 % des patients sous placebo. Il n'a pas été noté de différence par rapport au placebo selon l'association ou non de l'etanercept avec le MTX. Une étude multicentrique (17 centres américains) de plus grande envergure a alors fait suite (17). Les auteurs se sont de plus intéressés à l'éventuelle efficacité

de l'etanercept sur les lésions radiographiques. Deux cent cinq patients avec un rhumatisme actif (au moins 3 articulations douloureuses et 3 articulations gonflées), ont été randomisés etanercept/placebo et évalués à 6 mois, puis suivis en ouvert sous etanercept pendant 6 mois supplémentaires. Une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j), et le MTX (≤ 25 mg/sem) à dose stable pouvaient être poursuivis (41,5 % des patients). À 12 semaines, 59 %, 38 % et 11 % des patients sous etanercept étaient, respectivement, répondeurs selon les critères ACR 20 (critère primaire d'efficacité), 50 et 70 contre, respectivement, 15 %, 4 % et 0 % des patients sous placebo. L'efficacité, rapidement objectivée (1^{re} évaluation à 4 semaines), s'est maintenue à 24 semaines avec l'obtention des mêmes critères pour 50 %, 37 % et 9 % des patients sous etanercept contre, respectivement, 13 %, 4 % et 1 % des patients sous placebo. En utilisant les critères de réponses PsARC (critère secondaire), 72 % étaient répondeurs à 12 semaines sous etanercept contre 31 % sous placebo, les résultats se maintenant à 24 semaines (70 % contre 23 %). Il n'y a pas eu d'effet observé de la prise concomitante de MTX. L'atteinte cutanée était en même temps très nettement améliorée sous etanercept. Une amélioration significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ* a été notée, de 54 % dans le groupe etanercept contre 6 % dans le groupe placebo. Pour l'évaluation de la progression radiographique, le score total de Sharp modifié a été utilisé sur les mains, en intégrant la mesure des articulations interphalangiennes distales. À 1 an, un arrêt de la progression a été noté avec une évolution dans le sens négatif du score total de Sharp (- 0,03 unité) chez les patients du groupe initialement sous etanercept contre une progression dans le groupe des patients initialement sous placebo de 1,00 unité ($p = 0,0001$). Ainsi, pour la première fois, un traitement a montré sa capacité à freiner la progression des lésions radiographiques du rhumatisme psoriasique. Cette efficacité radiologique venait donc s'ajouter à la puissante action symptomatique de ce traitement.

Quelque temps plus tard, l'infliximab a également apporté la preuve de son efficacité dans le traitement du RP. L'étude IMPACT (*Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial*), multicentrique, a comporté une 1^{re} phase contrôlée de 16 semaines, puis une 2^e phase en ouvert de 34 semaines supplémentaires (18). Les 104 patients inclus avaient un rhumatisme psoriasique évoluant depuis environ 11 ans en moyenne, restant actif et réfractaire à au moins un traitement de fond. Les AINS, la corticothérapie (≤ 10 mg/j), les traitements de fond, à doses stables, et les traitements locaux cutanés étaient autorisés pendant l'étude. Soixante-quatorze patients ont reçu au moins un traitement de fond concomitant, en majorité du MTX (58 patients soit 46 %). Durant la phase contrôlée, les patients ont reçu soit une perfusion d'infliximab (5 mg/kg) soit de placebo aux semaines 0, 2, 6 et 14. Dans la 2^e phase, les patients qui étaient sous placebo dans la 1^{re} phase ont reçu des perfusions d'infliximab (5 mg/kg), toutes les 8 semaines, de la semaine 22 à la semaine 46. À la semaine 16, sur 99 patients évalués, 65 %, 46 % et 28,8 % des 52 patients traités par infliximab ont répondu, respectivement, aux critères ACR 20 (critère primaire d'efficacité), 50 et 70 contre 9,6 % des 52 patients du groupe placebo répondant, uniquement, aux critères ACR 20. La réponse selon les critères PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) (critère secondaire), indice composite plus spécifique du rhumatisme psoriasique, a été obtenue chez

75 % des patients sous infliximab contre 21 % des patients sous placebo. Il n'y a pas eu de différence de réponse entre les patients selon l'association ou non du MTX aux perfusions d'infliximab. Quant aux lésions cutanées, elles se sont très nettement améliorées sous infliximab. Au terme de cette phase contrôlée, les améliorations articulaire et cutanée ont été maintenues à 1 an et les résultats radiographiques ont mis en évidence un arrêt de la progression, comparativement à la progression préalable, dans les 2 groupes, à la semaine 50. Une 2^e étude multicentrique, appelée « IMPACT 2 », avait pour objectif essentiel de confirmer les résultats précédents à plus grande échelle (19). Deux cents patients (100 sous placebo, 100 sous infliximab) ayant un rhumatisme psoriasique évoluant depuis au moins 6 mois et insuffisamment maîtrisé par les AINS ou les traitements de fond ont ainsi été inclus. Les patients du groupe infliximab recevaient des perfusions (5 mg/kg) aux semaines 0, 2, 6, 14 et 22. Les patients du groupe placebo ne s'améliorant pas à S14 de 10 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées bénéficiaient alors de perfusions d'infliximab aux semaines 16, 18 et 22, l'aveugle étant maintenu. Quarante-sept pour cent des patients (du groupe infliximab) étaient, à l'entrée, sous MTX (dose moyenne 16 mg/sem). À la semaine 14, 58 %, 36 % et 15 % des patients traités par infliximab ont répondu, respectivement, aux critères ACR 20, 50 et 70 contre, respectivement, 11 %, 3 % et 1 % dans le groupe placebo. À la semaine 24, sur les 185 patients (93 %) ayant terminé l'étude, les critères ACR 20, 50 et 70 sont atteints par 54 %, 41 % et 27 % des patients sous infliximab contre, respectivement, 16 %, 4 % et 2 % des patients sous placebo. Les critères PsARC ont également été atteints pour 77 % des patients sous infliximab contre 27 % sous placebo à la semaine 14, et 70 % contre 32 % à la semaine 24. Un effet positif sur les dactylites et les enthésio-pathies a également été noté, de même que l'amélioration des composantes physiques et psychiques du SF-36 et le handicap fonctionnel (HAQ). Il n'est pas possible de retenir une éventuelle différence de réponse selon l'association ou non au MTX. Enfin, l'effet structural a été là aussi mis en évidence.

Concernant l'adalimumab, une étude randomisée de 24 semaines, comparant ce 3^e anti-TNF à la dose de 40 mg en sous-cutané tous les 15 jours au placebo, a été menée (étude ADEPT) chez 313 ayant un rhumatisme psoriasique périphérique actif, 51 % d'entre eux prenant du MTX (20). À 24 semaines, les critères ACR 20, 50 et 70 ont été atteints par, respectivement, 57 %, 39 % et 23 % des patients sous adalimumab contre, respectivement, 15 %, 6 % et 1 % des patients sous placebo. L'association du MTX ne semble pas avoir eu d'influence. Malgré la faible durée de comparaison, une différence de progression radiologique en faveur de l'adalimumab a pu être mise en évidence.

Au total : place des anti-TNF- α dans les spondylarthrites

Malgré les preuves indiscutables de la grande efficacité symptomatique des anti-TNF- α dans la SA et le RP, efficacité à laquelle peut s'ajouter l'effet structural observé dans le RP, il n'apparaît toujours pas raisonnable de traiter une majorité des patients atteints de ces rhumatismes par anti-TNF- α . En effet, certains effets secondaires connus de ces traitements, comme l'augmentation de la sensibilité aux infections opportunistes,

bien que très rares, sont potentiellement graves. Il existe également certaines inconnues concernant les effets secondaires potentiels à long terme de ces traitements. De plus, le coût direct élevé de ces traitements doit également être pris en compte, même si certaines données sont en faveur d'un coût global bien plus favorable.

Chez quels patients doit-on alors proposer un traitement anti-TNF- α ? Comme nous l'avons abordé plus haut, les recommandations du groupe international d'experts, ASAS, portent sur les patients atteints de SA vraie, c'est-à-dire avec sacro-iliite radiologique, trop peu de données étant disponibles dans les spondylarthropathies indifférenciées. Schématiquement, ces recommandations mettent en évidence le fait que l'on peut considérer un traitement anti-TNF- α dans une SA avérée qui a résisté à un traitement AINS bien conduit, et, pour les formes périphériques, à des gestes locaux et un traitement par la salazopyrine (21). En France, des recommandations ont été proposées par un groupe d'experts du CRI (Club rhumatismes et inflammations) pour la SFR (22). La principale différence entre les 2 types de recommandations est la possibilité qu'offrent les recommandations françaises de traiter des formes axiales de SpA sans encore de sacro-iliite radiologique, mais avec une autre preuve en imagerie d'inflammation axiale (IRM des sacro-iliaques ou du rachis par exemple) ; notons également que ces recommandations préconisent l'essai de 3 AINS, et non 2, avant les anti-TNF- α .

Conclusions et perspectives

Nous disposons donc avec les anti-TNF- α de médicaments permettant souvent le contrôle des symptômes des patients ayant une spondylarthrite rebelle, que celle-ci soit axiale ou périphérique, permettant également le contrôle de l'inflammation biologique lorsqu'elle existe, une amélioration de la fonction, de la qualité de vie et un effet de ralentissement de la progression des lésions radiologiques pour le RP.

De nouvelles perspectives s'ouvrent avec ces médicaments : en allant vers un diagnostic précoce, avec l'imagerie et de nouveaux critères utilisant l'IRM (critères ASAS), nous allons pouvoir traiter les patients ayant des formes récentes en échec thérapeutique ; nous verrons alors s'il est possible, comme dans la PR, d'induire plus souvent des rémissions dans ces formes précoces et d'avoir un effet structural axial.

Mais d'autres avancées sont attendues à court terme, reposant sur d'autres biothérapies n'ayant plus comme cible le TNF- α . Parmi les « candidats déclarés », on retrouve les médicaments anti-IL-6, anti-IL-23 et l'abatacept. En effet le blocage de l'action de l'IL-6 (par le tocilizumab) a déjà fait la preuve de son efficacité dans la PR et de nombreux arguments plaident pour un rôle de cette cytokine également dans les spondylarthrites. Quant à l'IL-23, tous les feux sont tournés vers elle depuis que plusieurs publications récentes ont, d'une part, montré l'association de la maladie de Crohn, du psoriasis, du RP et de la SA à des variants du récepteur de l'IL-23, et que, d'autre part, des essais thérapeutiques ont fait la preuve de l'efficacité de l'ustekinumab, anti-IL-23, mais également anti-IL-12, dans ces différentes affections. Quant à l'abatacept, ce récepteur de fusion analogue du CTLA-4 et donc inhibiteur de la costimulation des lymphocytes T, traitement avéré de la PR, certaines données préliminaires suggèrent qu'il pourrait avoir également une efficacité dans la SA et le RP.

Nous sommes donc à une phase encore précoce de la prise en charge des spondylarthrites par les biothérapies. Les premières biothérapies, dans leurs premières indications, ont déjà révolutionné la prise en charge de ces affections. L'optimisation de ces premières molécules, la survenue d'autres offrent des perspectives thérapeutiques passionnantes et nous permettant de communiquer un certain optimisme à nos patients.

Références

1. Braun J, Brandt J, Listing J *et al.* (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with Infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359: 1187-1193
2. Breban M, Vignon E, Claudepierre P *et al.* (2002) Efficacy of Infliximab in refractory ankylosing spondylitis : results of a six- month open-label study. *Rheumatology* 41: 1280-1285
3. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P *et al.* (2005) Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 52: 582-91
4. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D *et al.* (2002) Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (Infliximab) *versus* placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 46: 755-765
5. Calin A, Dijkmans BA, Emery P *et al.* (2004) Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63: 1594-600
6. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P *et al.* (2008) Maintenance of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial, comparing systematic *versus* on-demand regimen. *Arthritis Rheum* 58: 88-97
7. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J *et al.* (2003) Enbrel ankylosing spondylitis study group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 48: 3230-6
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, *et al.* (2006) Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54: 2136-46
9. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D *et al.* (2008) Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 58: 3402-12
10. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P *et al.* (2009) Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 60: 976-86
11. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J *et al.* (2004) Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63: 665-70
12. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P *et al.* (2009) Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 36: 801-8

13. Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S *et al.* (2008) Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 58: 1324-31
14. Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X *et al.* (2008) Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 58: 3063-70
15. Claudepierre P, Wendling D (2008) Are inflammation and ossification on separate tracks in ankylosing spondylitis? *Joint Bone Spine* 75:520-2
16. Mease PJ, Goffe BS, Metz J *et al.* (2000) Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 356: 385-90
17. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX *et al.* (2004) Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 50: 2264-72
18. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B *et al.* (2005) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 52: 1227-36
19. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K *et al.* (2005) Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 64: 1150-7
20. Mease PJ, Gladman D, Ritchlin C *et al.* (2004) Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 50: 4097
21. Braun J, Davis J, Dougados M. *et al.* (2006) ASAS working group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 316-20
22. Pham T, Fautrel B, Dernis E *et al.* (2007) On behalf of the Club rhumatismes et inflammations (CRI/SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 74: 638-46

Rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes systémiques

C. Sordet, E. Chatelus, J.-E. Gottenberg, J. Sibilia

Le rituximab : un traitement efficace dans la polyarthrite rhumatoïde	59
L'étude de preuve du concept de phase IIa, en échec au méthotrexate : preuve du concept.....	59
L'étude de phase IIb, en échec au méthotrexate : DANCER.....	60
L'étude phase III dans la PR active sous méthotrexate ou anti-TNF : MIRROR	60
L'étude de phase III, en cas d'échec aux anti-TNF : REFLEX.....	61
L'étude dans la PR actives sous méthotrexate : SERENE.....	62
L'étude dans la PR récente naïve de méthotrexate: IMAGE	62
Les données de tolérance dans la PR.....	62
Les réactions aiguës à la perfusion.....	64
Les infections	64
Les affections malignes	66
Les anticorps humains antichimérique (Haca).....	66
Les immunoglobulines	67
Place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en 2009	67
Le rituximab dans les autres maladies auto-immunes.....	68
La place du rituximab au cours du lupus érythémateux systémique...	68
La place du rituximab au cours du syndrome Sjögren	69
La tolérance dans le cadre des maladies auto-immunes.....	70
Conclusion	71
Le bilan préthérapeutique	71
Références.....	73

Points importants

- Le rituximab en association avec le méthotrexate est actuellement indiqué en cas de PR grave chez un adulte qui présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements de fond notamment à un ou plusieurs anti-TNF- α (AMM). La prescription du rituximab peut être discutée en cas de contre-indication au traitement anti-TNF- α (notamment antécédents de lymphome).
- Un bilan s'impose avant le début du traitement par le rituximab. Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet doit être réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication. En dehors des examens biologiques habituels, il est utile de mesurer les concentrations initiales d'immunoglobulines, car une diminution des IgM et des IgG a été observé. Il est conseillé de réitérer ce dosage en cas de traitement itératif (possibilité d'hypogammaglobulinémie sous rituximab). Si les IgG < 5,2 g, l'indication du rituximab doit être réévaluée en fonction de la balance risque/bénéfice.
- Une sérologie VIH, hépatite B et C doit être réalisée. Une radiographie du thorax est conseillée. La recherche de tuberculose n'est pas indispensable.
- Les contre-indications du rituximab sont : les infections graves et actives, l'insuffisance cardiaque grave (NYHA, Classe IV) ou autre cardiopathie grave et non contrôlée, hypersensibilité au rituximab (ou à l'un des excipients) ou aux protéines murines, hypogammaglobulinémie.
- En cas d'antécédents cardiaques connus, le risque de complications cardiovasculaires survenant dans le cadre d'une réaction à la perfusion doit être pris en compte avant l'administration de rituximab et le malade doit être surveillé de près pendant la perfusion. Les accidents cardiovasculaires sont surtout survenus lors de l'utilisation du rituximab dans les lymphomes préalablement par des drogues cardiotoxiques (adriamycine).

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B (LB), mais qui n'est pas exprimé par les lymphocytes pré-B et les plasmocytes. Il induit une destruction sélective des LB qu'ils soient normaux ou éventuellement tumoraux. Le rituximab détruit ces lymphocytes B par 3 mécanismes principaux : apoptose, cytotoxicité dépendante du complément et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le lymphocyte B synthétise des immunoglobulines, mais est aussi une cellule présentatrice d'antigènes qui produit de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, en déplaçant le lymphocyte B, le rituximab va agir sur la réponse immunitaire, en particulier en diminuant l'activation des lymphocytes T.

Ce traitement commercialisé en 1997 a démontré son efficacité chez les patients souffrant de différents syndromes lymphoprolifératifs. Ces dernières années, le

rituximab a été de plus en plus utilisé dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Pour l'instant, seule la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une indication reconnue depuis 2006, car son efficacité a été démontrée dans des essais prospectifs randomisés. Ce traitement est également en cours d'études dans différentes affections auto-immunes en particulier le lupus, le syndrome de Goujerot-Sjögren.

Le rituximab : un traitement efficace dans la polyarthrite rhumatoïde

Initialement, il avait été observé que la polyarthrite rhumatoïde s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge ont décrit les 5 premiers patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement conventionnel sous rituximab. Le traitement associait alors, un peu comme la chimiothérapie, 4 perfusions hebdomadaires de rituximab et 2 perfusions de cyclophosphamide (750 mg) et une corticothérapie journalière (entre 30 à 60 mg/j). Les 5 patients ont une bonne réponse dont 3 une excellente avec un ACR^{*} 70. Cette efficacité est maintenue au moins 6 mois, 2 d'entre eux sont traités encore à 34 et 49 semaines avec de nouveau une excellente réponse (ACR 70).

Nous insisterons particulièrement sur les études randomisées contrôlées contre placebo qui ont été réalisées dans la PR

L'étude de preuve du concept de phase IIa, en échec au méthotrexate : preuve du concept

C'est la première étude en double aveugle dans la polyarthrite rhumatoïde qui a porté sur 161 patients qui avaient une PR active sous méthotrexate (1). L'ancienneté de la PR est de 9 à 12 ans, le score de DAS 28^{*} varie entre 6,8 à 6,9. Cette étude sur 24 semaines comprenait 4 bras de traitement : méthotrexate, rituximab, rituximab plus cyclophosphamide, rituximab et méthotrexate

Le critère principal était la réponse ACR 50.

La proportion de malades ayant une réponse ACR 50 était significativement plus élevée avec l'association rituximab-méthotrexate (43 % ; $p = 0,005$) ou rituximab-cyclophosphamide (41 % ; $p = 0,005$) qu'avec le méthotrexate seul (13 %). De plus, le rituximab seul est plus efficace que le placebo.

Les principales conclusions de cette étude de phase IIa peuvent se résumer ainsi :

Dans la PR réfractaire au méthotrexate, le rituximab en traitement unique de 2 perfusions est efficace, qu'il soit donné seul ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate.

L'efficacité du rituximab est accrue par l'administration concomitante de méthotrexate, mais non de cyclophosphamide.

L'étude de phase IIb, en échec au méthotrexate : DANCER

Une étude en double insu a ensuite été réalisée pour évaluer le protocole d'administration du rituximab en association avec le méthotrexate dans la PR (2). Elle a porté sur 465 malades dont la PR ne répondait pas ou plus au traitement de fond (1 à 5 autres traitements de fond que le méthotrexate et les anti-TNF). L'ancienneté de la PR était en moyenne de 9 à 11 ans et la DAS moyen variait de 6,7 à 6,8. L'étude a comparé deux posologies de rituximab (500 mg et 1 000 mg par perfusion) et un placebo en 2 perfusions intraveineuses espacées de 2 semaines. Afin de déterminer si l'administration concomitante de glucocorticoïdes diminuait les réactions liées aux perfusions, les malades ont reçu une prémédication intraveineuse seule (100 mg de méthylprednisolone 30 à 60 min avant chaque perfusion), une prémédication intraveineuse et orale (60 mg de prednisone de J2 à J7 et 30 mg de J8 à J14 en plus de la méthylprednisolone) ou un placebo de glucocorticoïde.

Le critère principal était la proportion des malades ayant une réponse ACR 20 à 24 semaines. Celle-ci a été observée chez 55 % des patients traités par rituximab 500 mg 2 fois et 54 % de ceux traités par rituximab 1 000 mg 2 fois, contre 28 % seulement des malades traités par le placebo (en association avec le méthotrexate) ($p < 0,0001$). Les différences comparables ont été observées pour les réponses ACR 50 et 70. La posologie la plus élevée a permis d'augmenter discrètement la fréquence des réponses ACR 70, alors qu'il n'avait pas de différence pour les réponses ACR 20 et ACR 50 pour les 2 posologies.

La corticothérapie intraveineuse a permis de diminuer l'intensité et la fréquence des réactions indésirables liées à la 1^{re} perfusion, mais pas de façon significative lors de la 2^e perfusion. Avec la corticothérapie intraveineuse, une réaction aiguë à la 1^{re} perfusion a été notée dans 19 % des malades du groupe placebo, 19 % du groupe rituximab (2 x 500 mg) et 29 % du groupe rituximab (2 x 1 000 mg). Sans corticothérapie intraveineuse, ces proportions étaient respectivement de 14, 32 et 37 %. Il n'y a par contre pas de modification concernant les réactions au cours de la 2^e perfusion. L'adjonction de la corticothérapie orale ne modifie en rien la fréquence de réaction.

Les principales conclusions de l'étude DANCER sont :

- la confirmation de l'efficacité du rituximab dans la PR réfractaire au méthotrexate ;
- une efficacité symptomatique comparable des 2 posologies de rituximab (500 et 1 000 mg 2 fois) en ce qui concerne les réponses ACR 20 et ACR 50, mais tendance vers une meilleure efficacité de la posologie supérieure pour l'obtention d'une réponse ACR 70 ;
- l'absence d'amélioration, de l'efficacité en cas de traitement glucocorticoïde, mais intérêt d'une dose prémédication avant la 1^{re} perfusion de rituximab pour diminuer la fréquence des réactions.

L'étude phase III dans la PR active sous méthotrexate ou anti-TNF : MIRROR

Cette étude réalisée en double insu avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes posologies de rituximab (3). Trois cent soixante-dix-huit patients

sont randomisés, ils sont âgés en moyenne de 52 ans, l'ancienneté de la PR est en moyenne de 8 ans avec un DAS à 6,7. La randomisation est faite en 3 bras : rituximab en dose réduite (500 mg x 2 ; 500 mg x 2), en dose croissante (500 mg x 2 ; 1 000 mg x 2), en dose standard (1 000 mg x 2 ; 1 000 mg x 2). Le critère principal est le critère ACR 20 à la semaine 48.

Dans les bras dose croissante et réduite, on note 64 % de patients répondeurs ACR 20, 72 % pour le bras dose standard. Il n'y a pas de différence significative. Le profil de tolérance est superposable dans les 3 bras.

Les principales conclusions de l'étude MIRROR sont :

- l'efficacité similaire du rituximab quelle que soit la posologie ;
- pas de différence dans le profil de tolérance quel que soit le bras de traitement

L'étude de phase III, en cas d'échec aux anti-TNF : REFLEX

Cette étude réalisée en double insu avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab associé au méthotrexate en cas de PR active et de réponse insuffisante à un ou plusieurs anti-TNF (4).

Les 520 malades inclus, tous traités par méthotrexate, ont été divisés par randomisation dans un rapport 3 sur 2 en 2 groupes, dont l'un a reçu du rituximab (2 perfusions de 100 mg) et l'autre un placebo. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 12 ans. Le score DAS 28 moyen variait de 6,8 à 6,9.

Le critère principal est la réponse ACR 20 après 24 semaines. Celle-ci est significativement plus élevée avec le rituximab par rapport au placebo (51 % vs 18 % ; $p < 0,0001$). Des résultats semblables ont été notés pour les réponses ACR 50 et ACR 70.

Les lésions articulaires ont été évaluées grâce à la lecture de radiographies des mains et des pieds de façon centralisée par 2 observateurs. Après 56 semaines, l'évolution des lésions structurales évaluée chez 456 malades était significativement moins importante dans le groupe rituximab (5). Des différences significatives ont été observées pour les modifications tant sur le score érosion (1,32 vs 0,59 ; $p = 0,0043$) que sur le score pincement articulaire (0,99 vs 0,41 ; $p = 0,0007$). La proportion de malades dont le score d'érosion est resté stable était significativement plus élevée dans le groupe de rituximab. L'aggravation modeste sur le plan structural chez les patients sous placebo s'explique par l'ancienneté des PR (environ 12 ans), stade auquel la progression structurale est lente.

On peut noter que les résultats sur le plan structural chez les patients sous abatacept (étude AIM) sont similaires à celui des patients sous rituximab dans l'étude REFLEX, pourtant le critère d'inclusion était une inefficacité du méthotrexate et non des anti-TNF (6).

Les principales conclusions de l'étude Reflex sont :

- preuve de l'efficacité du rituximab en une seule cure de 2 perfusions de 1 000 mg dans la PR réfractaire aux anti-TNF- α ;
- preuve d'un effet structural du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF- α .

L'étude dans la PR actives sous méthotrexate : SERENE

Cette étude a été menée en double aveugle chez des PR évoluant depuis 7 ans en moyenne avec un DAS 28 moyen à l'inclusion à 6,5 (7). Cinq cent neuf patients ont été randomisés en 3 bras : méthotrexate, rituximab (500 mg x 2) et méthotrexate ; rituximab (1 000 mg x 2) et méthotrexate. Le critère principal est le taux de répondeurs ACR à la semaine 24 : en ACR 20, on note 23 %, 54 et 51 % pour respectivement les groupes de patients méthotrexate seul, méthotrexate et rituximab (500 mg x 2), méthotrexate et rituximab (1 000 mg x 2), en ACR 50 : 9 % pour le groupe méthotrexate et 26 % pour les groupes avec le rituximab quelle que soit la posologie. Le profil de tolérance est identique dans les 3 groupes.

Les principales conclusions de l'étude SERENE sont :

- l'efficacité du rituximab combiné au méthotrexate en 1^{re} biothérapie dans la PR en réponse inadéquate au méthotrexate ;
- pas de différence entre les 2 posologies du rituximab.

L'étude dans la PR récente naïve de méthotrexate : IMAGE

Cette étude a été menée en double aveugle chez des PR récentes évoluant depuis moins 4 ans, afin d'analyser la réponse clinique et radiographique au traitement par rituximab par rapport au placebo (8, 9). Au total, 755 patients ont été randomisés en 3 groupes : méthotrexate, méthotrexate et rituximab (500 mg x 2) et méthotrexate et rituximab (1 000 mg x 2). Le critère principal est la modification du score radiologique, les critères secondaires étant les réponses ACR et EULAR. L'ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde est inférieure à 1 an, l'activité de la maladie est importante (DAS 28 > 7). À 52 semaines, on note une meilleure réponse clinique et radiologique dans le groupe RTX (1 000 mg x 2) que dans le groupe placebo. L'amélioration de la qualité de vie est meilleure dans les groupes rituximab et méthotrexate que dans les groupes méthotrexate + placebo. La plus grande proportion de patients sans progression radiologique est dans le groupe rituximab 2 x 1 000 mg (63,5 % vs 53,4 % dans le groupe placebo et 57,7 % dans le groupe rituximab 2 x 500 mg). La tolérance est tout à fait superposable dans les 3 groupes ; les événements indésirables sévères sont de 10 % environ, quel que soit le groupe du traitement. Le pourcentage d'infections sévères est de 6,09, 4,61 et 3,73 événements/100 patient-années dans les groupes placebo + méthotrexate, rituximab (2 x 500 mg) et rituximab (2 x 1 000 mg).

Les principales conclusions de l'étude IMAGE sont :

Preuve de l'efficacité du rituximab en terme clinique mais également radiologique chez des PR naïves de tout traitement avec un petit avantage notamment en terme structural pour le groupe rituximab (2 x 1 000 mg).

Les données de tolérance dans la PR

Elle est bonne dans l'ensemble chez les malades souffrant de PR. L'analyse de l'ensemble des données sur la tolérance obtenues chez les 2 579 patients traités par rituximab,

Tableau I – Essais prospectifs effectués dans la polyarthrite rhumatoïde avec la rituximab.

Étude	Nombre de patients	Critères d'inclusion	Principaux résultats
Edwards <i>et al.</i> (1)	161	Échec d'un traitement par MTX	• ACR 50 à 24 semaines : 43 % rituximab 1 000 mg + méthotrexate 41 % rituximab 1 000 mg + cyclophosphamide 13 % méthotrexate • Rituximab + MTX > rituximab seul
Emery <i>et al.</i> « DANCER » (2)	465	Échec d'au moins un traitement de fond autre que le MTX	• ACR 20 à 24 semaines : 55 % rituximab 500 mg 54 % rituximab 1 000 mg 28 % placebo • ACR 70 : Rituximab 1 000 mg > 500 mg • Prémédication par corticoïdes : ➤ réactions liées à la perfusion de rituximab
Cohen <i>et al.</i> « REFLEX » (4)	520	Échec d'au moins un traitement par Anti-TNF-α	• ACR 20 à 24 semaines : 51 % rituximab 1 000 mg 18 % placebo • Rituximab <i>vs</i> placebo : ➤ ACR 50, 70 ; DAS 28, EULAR Amélioration fonctionnelle ➤ Progression radiologique
Emery <i>et al.</i> « SERENE » (7)	509	Échec au traitement par MTX	• ACR 20 à 24 semaines : 23 % placebo 54 % et 51 % rituximab 500 mg et 1 000 mg • ACR 50 : à 24 semaines : 9 % placebo 26 % rituximab 500 mg et 1 000 mg
Tak <i>et al.</i> « IMAGE » (8)	755	Naïve de tout traitement	• ACR 50 à 52 semaines : 41,8 % placebo 59,4 % rituximab (500 mg) 64,8 % rituximab (1 000 mg) • ACR 70 à 52 semaines : 24,9 % placebo 42,2 % rituximab (500 mg) 46,8 % rituximab (1 000 mg)
Rubbert-Roth « MIRROR3 »	378	Échec au traitement par MTX et/ou anti-TNF	• ACR 20 à 48 semaines : 64 % rituximab dose croissante (500 mg x 2 puis 1 000 mg x 2) • 72 % rituximab dose croissante • Efficacité superposable quelle que soit la posologie

MTX : méthotrexate.
ACR 20, 50, 70 : réponses selon les critères de l'American College of Rheumatology (du moins au plus stringent).

lors du développement clinique, n'a pas suggéré de nouveaux effets indésirables non mis en évidence dans les essais randomisés (10). Mille neuf cent vingt-six, 1 228, 794, 282 patients ont bénéficié respectivement de 2, 3, 4 et 5 cycles. Deux mille quatre cent dix-sept patients ont été suivis pendant 1 an, 1 198 pendant 2 ans, 743 pendant 3 ans, 564 pendant 4 ans et 109 pendant 5 ans après le début du traitement.

Les réactions aiguës à la perfusion

La majorité des réactions indésirables est survenue lors de la 1^{re} perfusion et est restée d'intensité discrète ou modérée, cédant facilement au traitement. L'analyse des données issues des études en double insu a montré que la fréquence des réactions aiguës était de 26 % après la 1^{re} perfusion (contre 19 % chez les témoins) et de 9 % (contre 11 %) après la 2^e perfusion (11). Moins de 1 % des patients ont présenté des réactions graves à la perfusion. La fréquence des réactions à la première perfusion diminue avec le nombre de cures. Quatorze événements graves à la perfusion au 1^{er} cycle, 4 au 2^e, 0 au 3^e, 1 au 4^e, 0 au 5^e cycle (10). Une prémédication par la méthylprednisolone à la dose de 100 mg est conseillée au moins 30 min avant la perfusion de rituximab. Il convient d'administrer également un antihistaminique et du paracétamol.

Les infections

Une augmentation de la fréquence des infections graves (définies par une hospitalisation et/ou une antibiothérapie par voie parentérale) a été constatée pendant la période en double insu de l'étude DANCER (4,7 sur 100 patient-années avec le rituximab 2 fois 1 000 mg *vs* 3,2 avec le placebo) (2) et de l'étude REFLEX (5,2 sur 100 patient-années *vs* 3,7) (4). Toutefois, la fréquence d'ensemble des infections graves dans les groupes rituximab était comparable à celle observée dans la population générale des malades souffrant de PR et n'a pas augmenté au cas de traitement itératif (12).

Ces infections graves sont corrélées à la baisse des IgG mais pas à la baisse des IgM.

Type d'infections

Plus, globalement, 67 % des malades, après une ou plusieurs cures de rituximab, ont présenté des infections. Il s'agissait d'infections des voies respiratoires supérieures à type de rhinopharyngite (32 %) et d'infections urinaires (11 %). La fréquence des infections sévères est de 4,26 patients-années (95 %, IC 3,77-4,82) (10).

Les infections opportunistes

Aucun cas d'infection opportuniste de réactivation virale ou de tuberculose n'a été signalé au cours du développement du rituximab dans la PR. Latorre *et al.* (13) rapportent l'absence de réactivation de tuberculose chez 3 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traitée par rituximab et ayant comme antécédent une tuberculose latente

ou active. Un cas isolé de miliaire tuberculeuse spontanée a été décrit chez un malade traité par rituximab en association avec de l'adalimumab et léflunomide.

Actuellement, 3 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'apparition spontanée ont été signalés chez des patients qui recevaient du rituximab dans des indications non validées (lupus systémique et vascularite). Il est important de noter que ces patients avaient des maladies anciennes et traitées par des immunosuppresseurs. On note toutefois 2 cas de LEMP au cours de polyarthrite rhumatoïde (10), dont l'une est uniquement traitée par leflunomide. Cette observation pose le problème d'un risque exceptionnel d'infection à virus JC chez ces patients, en particulier quand ils sont préalablement immunosupprimés.

Les infections sous rituximab après anti-TNF

Il existe peu de données sur l'association des anti-TNF- α et du rituximab qui est déconseillé. Dans une étude ouverte, 78 patients sortis des études cliniques prématurément après avoir reçu des anti-TNF- α ont été traités par rituximab (14). La fréquence des infections graves dans cette situation était de 7,62 sur 100 patients-années, ce qui semblait comparable à la fréquence observée en cas de prescription de novo d'anti-TNF- α , dans la PR (6,4 sur 100 patient-années).

Les infections sous biothérapies après rituximab

Genovese *et al.* (15) se sont intéressés à la fréquence des infections sévères chez 216 patients ayant eu du rituximab (au cours du développement clinique du rituximab) et traités ensuite par une autre biothérapie. Cent soixante-dix-huit ont reçu des anti-TNF, 31 de l'abatacept, 9 de l'anakinra. La médiane de suivi est de 11 mois. Il y avait une déplétion périphérique en lymphocyte B dans 86,1 % lors du switch thérapeutique (dans les 6 mois après le dernier cycle de rituximab). La fréquence des infections sérieuses chez les 216 patients sous rituximab est de 5,73/100 patients-années (95 %, IC 3,33-9,86), et après le switch thérapeutique est de 5,36 patients-années (95 %, IC 3,04-9,43). Il n'y a pas d'augmentation d'infection sévère dans le sous-groupe des patients ayant des anti-TNF (178 patients) : 5,99 patients-années pour les patients sous rituximab versus 5,22 patients-années pour les patients « switchés » vers les anti-TNF.

Les données du registre AIR-PR

Le suivi des patients traités par rituximab pour une PR reste relativement court, de plus, les malades à haut risque d'infection ou ayant des comorbidités importantes ont été exclus des études cliniques. Les données de registre sont alors très intéressantes, car les effectifs sont plus importants, le suivi plus long que dans les études cliniques avec des patients non sélectionnés avec plusieurs comorbidités. Un registre a été créé par la Société française de rhumatologie pour permettre de suivre les malades souffrant de PR traités par rituximab (AIR-PR), mais également des patients souffrant de maladies auto-immunes (AIR).

Dans le cadre de AIR-PR, les données disponibles fin septembre 2009 portent sur 2 000 polyarthrites rhumatoïdes ; dans le cadre de AIR, 506 patients sont inclus.

Dans le registre AIR-PR, les patients sont d'âge moyen 57,5 ans et 78,7 % sont de sexe féminin. La durée moyenne de la maladie est de 13 ans. L'activité de la maladie est importante avec un DAS 28 en moyenne de $5,7 \pm 1,2$. Les patients ont reçu en moyenne 3 traitements de fond avant le rituximab. On retrouve bien sûr les anti-TNF avec un pourcentage : de 22,9 %, de 34,9 %, et de 20,3 % pour 1,2 ou 3 anti-TNF respectivement comme précédent traitement de fond. On note tout de même 21,9 % de patients n'ayant jamais eu d'anti-TNF avant le rituximab. La corticothérapie est associée dans 77,6 % avec une posologie de $12,1 \text{ mg/jour} \pm 9,7$. Le rituximab est administré en monothérapie dans 34,5 % et en association dans 65,5 % avec surtout une association avec le méthotrexate dans 76,1 %. Les comorbidités sont loin d'être négligeables dans la population de ce registre : 24,6 % ont des antécédents d'infections sévères, 10,2 % un diabète, 10,7 % une affection chronique et 13 % un cancer.

On dispose actuellement d'un suivi moyen après administration du rituximab de $1,2 \pm 0,8$ an. Mille trois cent trois patients ont été suivis au moins 3 mois, 712 patients ont été traités (2 cycles pour 466, 3 pour 176, 4 pour 45 et plus de 5 cycles pour 25 patients), ce qui fait 1 629 patients-années. Il y a au total 106 infections sévères dont 82 survenant dans les 12 mois après le rituximab chez 78 patients (5 infections sévères/100 patients-années). Les données présentées par van Vollenhoven à l'EULAR et à l'ACR 2009, avec une exposition respective de 5 964 et de 7 198 patients-années, sont de 4,26/100 patients-années et de 4,25 patients/100 patients-années. Le taux d'infections sévères du registre AIR est donc sensiblement identique à celui des essais cliniques alors que les comorbidités sont moins importantes au cours des études cliniques.

Les affections malignes

IL n'y a ni cas de maladies lymphoprolifératives malignes, ni augmentation du risque de néoplasie maligne (10, 12). Au cours du registre AIR-PR, on note 22 cancers dont 6 cutanés, 7 d'entre eux avaient un cancer dans leurs antécédents, ce qui fait environ 1,2 cancer/100 patients-années.

Les anticorps humains antichimériques

Lors des études en double insu au cours de la PR, moins de 5 % des malades avaient des anticorps humains antichimériques (Haca). Chez ces malades, le dosage est généralement devenu positif pendant les premières 24 semaines. En cas de traitement itératif, moins de 10 % des malades avaient des Haca (16). La signification clinique de l'apparition de Haca n'est pas connue dans la PR traitée par rituximab. L'apparition d'Haca lors de l'administration d'autres anticorps monoclonaux utilisés pour traiter des maladies auto-immunes en dehors de la PR s'accompagnerait d'une diminution de l'efficacité ou de la survenue de réactions retardées, mais cela n'est pas formellement démontré pour le rituximab.

Les immunoglobulines

Lors des essais cliniques, la limite inférieure de la normale retenue est de 5,2 g/l pour les IgG et de 5 g/l pour les IgA et IgM.

Les concentrations d'immunoglobulines ne se sont pas modifiées de façon notable pendant les 24 semaines de suivi lors des études cliniques en dehors des IgM. En effet, 10,1 % des patients ont une baisse significative des IgM après la 1^{re} cure de rituximab, cette proportion augmentant à 38,8 % après la 5^e cure. Il existe un faible pourcentage de patients (> 10 %) dont le taux d'IgG baisse sous la norme (10).

Place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en 2009

Pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) élaborées en septembre 2007 préconisent, au même titre que la SFR et le CRI, de débiter par un anti-TNF sauf contre-indication, après échec au méthotrexate pris pendant au moins 3 mois à bonne dose. Mais l'échec, l'intolérance ou l'échappement au premier anti-TNF est une situation qui se présente dans environ 30 % des cas. Les recommandations de la HAS en septembre 2007 préconisaient plutôt (sauf contre-indication) d'utiliser un 2^e anti-TNF avant de changer pour d'autres biothérapies. Ce choix était dicté par un recul plus important des anti-TNF par rapport aux nouvelles biothérapies, mais il autorise l'utilisation du rituximab dès l'échec d'un anti-TNF, conformément au libellé de l'AMM.

Au-delà des recommandations standard, la pratique montre que le rituximab peut avoir une place différente au moins dans deux situations différentes :

- en cas de contre-indication à un anti-TNF comme une maladie auto-immune, mais aussi en cas d'ATCD d'affection néoplasique ;
- chez des sujets « cibles » qui associé à la polyarthrite rhumatoïde ont un syndrome lymphoprolifératif B ou une maladie auto-immune (lupus systémique, syndrome de Sjögren...).

Dans la littérature, les études comparant les stratégies thérapeutiques sont rares. Il s'agit habituellement des données de registre. Une étude (17) compare le maintien thérapeutique du 2^e anti-TNF en fonction de la cause d'arrêt du premier (intolérance ou inefficacité). Le maintien thérapeutique du 2^e anti-TNF est meilleur en cas d'intolérance au premier que dans la situation d'échec. Par contre, le maintien thérapeutique paraît identique entre le 1^{er} et 2^e, mais diminuait fortement pour le 3^e anti-TNF. Cela semble confirmer l'impression générale qu'il est plutôt inutile d'essayer un 3^e anti-TNF si les 2 premiers sont stoppés.

Certains registres ont comparé 2 stratégies : l'une proposant le rituximab, l'autre un 2^e anti-TNF.

Chatzidionysiou *et al.* rapportent à l'EULAR 2009 les données du registre STURE concernant 667 patients ayant reçu au moins 2 biothérapies. Des 153 patients après l'échec à 2 anti-TNF, 41 ont reçu le rituximab, 52 l'adalimumab, 44 l'éta nercept,

16 l'infliximab en 3^e traitement biologique. La diminution du DAS 28 à 6 mois chez les patients ayant bénéficié du rituximab en 3^e ligne est significativement plus importante que pour les patients ayant eu un autre anti-TNF (18).

Le registre suisse 2009 (19), lui, rapporte une différence en terme de baisse du DAS en faveur du rituximab (50 patients) par rapport au 2^e anti-TNF (66 patients). Dans cette étude, la réponse au rituximab était meilleure qu'un anti-TNF en cas d'échec primaire. Par contre, en cas d'échappement ou d'arrêt du 1^{er} anti-TNF pour intolérance, la réponse au rituximab était identique à celle obtenue par un 2^e anti-TNF.

Un PHRC national intitulé ROC a débuté fin 2009, il a pour but d'analyser différentes stratégies thérapeutiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde après l'échec à un anti-TNF : « switcher » vers un 2^e anti-TNF ou vers une autre biothérapie choisie par le prescripteur. Ce travail permettra de comparer les réponses entre les 2 bras de traitement en terme d'efficacité, mais également de tolérance et donc d'éclairer le clinicien dans sa pratique courante.

Le rituximab dans les autres maladies auto-immunes

Si l'utilisation du rituximab a désormais montré aux travers de différents essais multicentriques randomisés son efficacité tant en terme clinique que radiologique, le rituximab est également souvent prescrit au cours des maladies auto-immunes, mais avec un niveau de preuve moins élevé. Nous abordons dans le paragraphe suivant la place du rituximab au cours du lupus et du syndrome de Goujerot-Sjögren. Le rituximab a certainement une place dans d'autres situations dans les vascularites à ANCA (20).

La place du rituximab au cours du lupus érythémateux systémique

Les données des études non contrôlées

Le rituximab a été évalué au cours d'une étude rétrospective ; il s'agissait de patients ayant un lupus réfractaire avec une glomérulonéphrite active ou une cytopénie auto-immune réfractaire aux traitements immunosuppresseurs. Le rituximab a été administré à 31 patients lupiques (17 glomérulonéphrites, 10 purpuras thrombopéniques et 4 anémies hémolytiques auto-immunes. Une réponse partielle ou complète a été obtenue dans l'année qui a suivi le traitement par rituximab chez 11 des 17 patients avec atteinte rénale (augmentation de 25 % de la clairance chez 8 patients). Une augmentation significative du chiffre des plaquettes a été obtenue chez tous les patients ayant une thrombopénie. Cinq patients ont normalisé leurs plaquettes dans les 6 mois. Enfin, le rituximab a permis une réduction significative du titre des auto-anticorps anti-ADN natif et anticorps anti-plaquettes chez les patients avec une glomérulonéphrite et une thrombopénie, respectivement (21).

L'efficacité du rituximab a également été évaluée au cours d'une étude ouverte sur 6 mois. Elle portait sur 16 patients atteints de lupus systémique d'âge moyen de

37 ans (19, 56) évoluant depuis 10,5 ans et résistant aux immunosuppresseurs (incluant le cyclophosphamide utilisé chez 15/16 patients (6,5 g au total). Le rituximab est administré selon le schéma suivant (4 x 375 mg/m²) S1, S2, S3, et cyclophosphamide 0,5 g/m² à S1 et S4. Les données d'efficacité sont tout à fait intéressantes avec 9 patients sur 16 en rémission (SLEDAI* < 3) et réponse BILAG* chez 15/16. On note également la baisse des anti-ADN (IgG et IgA) (22).

Dans la littérature, il existe près de 600 cas rapportés de lupus traités par rituximab ; environ trois-quarts des patients ont obtenu une déplétion en lymphocyte B dans les 3 premiers mois, délai nécessaire à avoir aussi une réponse clinique. L'efficacité a été surtout rapportée en cas de glomérulonéphrite proliférative (classe III, IV et V de l'OMS), en cas de cytopénies auto-immunes sévères et réfractaires. Le registre A/R confirme l'excellente tolérance du rituximab au cours du lupus et une efficacité certaine, intéressante qui mérite d'être confirmée (23).

Les études contrôlées

L'étude EXPLORER (24) est une étude prospective randomisée et contrôlée contre placebo. Deux cent cinquante-sept patients ayant un lupus systémique modéré à sévèrement actif (> 1 BILAG A ou 2 > BILAG B), malgré au moins un immunosuppresseur, ont été inclus. L'objectif est de démontrer l'efficacité clinique du rituximab au cours du lupus extrarénal. Les patients, pour une grande majorité féminine (91 %), sont âgés en moyenne de 40 ans, l'ancienneté de la maladie est d'environ 8,6 ans. En terme de réponse clinique, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (placebo et rituximab). Quant aux données de tolérance, elles sont sensiblement équivalentes entre les 2 groupes : la fréquence des infections sévères est de 17 % pour le placebo, de 9,5 % pour le rituximab, la fréquence des réactions aux perfusions : à la 3^e est de 8 % pour le placebo et de 13,6 % pour le rituximab ; à la 4^e est de 4,5 % pour le placebo et de 14,8 % pour le rituximab.

Le schéma de l'étude LUNAR (25) est une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo. Cent quarante-quatre patients souffrant de néphrite lupique ont été inclus. Les patients âgés en moyenne de 30,6 ans sont majoritairement de sexe féminin (90 %). Soixante-neuf pour cent ont une néphrite lupique de stade IV, 32 % de classe III, 33 % de classe V. Les patients bénéficient d'un traitement par mycophénolate mofétil seul ou associé à un traitement par rituximab. Les résultats sont attendus prochainement.

La place du rituximab au cours du syndrome Sjögren

Les données des études non contrôlées

Le rituximab semble prometteur en cas d'atteinte extraglandulaire.

Une étude a porté sur le syndrome de Sjögren primaire d'apparition récente (< 4 ans) (n = 8) et chez les patients ayant un syndrome de Sjögren associé à un lymphome de type MALT de la glande parotide (n = 7) Les patients ayant un flux

salivaire $> 0,1$ ml/min avant le rituximab ont vu ce flux salivaire augmenter significativement contrairement à ceux qui avaient un flux salivaire $< 0,1$ ml/min. Sur les 7 patients ayant un lymphome MALT, 3 sont en rémission, 3 sont considérés comme stable pendant qu'un patient est en progression. (26)

Au cours d'une étude rétrospective : 16 patients d'âge médian 58,5 ans avec une durée médiane d'évolution de la maladie de 9,5 ans. Les pathologies sont variables : 5 cas de LNH et 11 syndromes de Sjögren dont 2 cas pour une polyarthrite sévère, 2 cas d'atteinte pulmonaire réfractaire avec polysynovites, 5 cryoglobulinémies, 1 cas de thrombopénie et 1 cas de multinévrite. La posologie était dans la majorité des cas de 375 mg/m²/sem pendant 4 semaines avec un suivi médian de 14,5 mois. Le rituximab a été efficace sur les manifestations systémiques du syndrome de Sjögren (9 sur 11 répondeurs). Il y a peu d'amélioration du syndrome sec, mais 3 patients ont noté une régression du gonflement glandulaire. À noter un cas de maladie sérique (27).

Les données des études contrôlées

Une autre étude a inclus 17 patients atteints de syndrome de Sjögren avec un score de fatigue supérieur à 50 sur une échelle visuelle analogique, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du rituximab (2 perfusions de 1 000 mg à 15 jours d'intervalle). Cette étude a montré une réduction significative du score de la fatigue et du score du SF-36 chez les patients traités par rituximab (28).

Une étude prospective randomisée en double aveugle portant sur 30 patients a mis en évidence une augmentation de la sécrétion salivaire sous rituximab (29).

Une étude prospective et randomisée française (TEARS) est actuellement en cours et permettra de mieux définir la place du rituximab au cours du syndrome de Sjögren.

Au total, ces différentes études plaident en faveur d'une efficacité du rituximab au cours du syndrome de Sjögren : parotidomégalie et gonflement des autres glandes salivaires et manifestation extraganglionnaires (cryoglobulinémie) et les marqueurs d'activation B.

La tolérance dans le cadre des maladies auto-immunes

Les données de registre AIR (inclusion de patients atteints de maladies auto-immunes ayant bénéficié d'un traitement par rituximab) permettent d'analyser la tolérance du rituximab dans les maladies auto-immunes. En juin 2009, ce registre a inclus 504 patients : 134 lupus systémiques, 75 syndromes de Sjögren, 76 vasculaires, 46 myosites et 167 autres pathologies. Toutes maladies confondues, elles évoluent depuis $9,2 \pm 7,5$ ans en moyenne, les patients, pour une majorité des femmes (71,5 %), sont âgés en moyenne de $48,5 \pm 18,1$ ans. Les patients sont très majoritairement sous corticothérapie (91 %) à la posologie moyenne de 20,9 mg, 42,6 % sont traités par rituximab en monothérapie, 57,4 % ont un traitement immunosuppresseurs associés. Quatre cent quatre-vingt-sept patients sont suivis en moyenne 8 mois avec donc 447 patients-années. Dans ce registre, on relève 9 décès : 3 infections sévères, 2 cancers, 4 évolutions de la maladie auto-immune, 5 maladies sériques

(1 syndrome de Sjögren, 3 lupus, 1 vascularite), 6 cancers (1,3/100 patients/an), 31 infections sévères (6,9/100 patients/an). Ces chiffres nécessitent bien sûr d'être confirmés dans l'avenir.

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est la première maladie auto-immune pour laquelle l'efficacité du rituximab a été démontrée par des études contrôlées. Il doit être réservé pour le moment à des polyarthrites rhumatoïdes pas suffisamment améliorées par les traitements de fond, notamment les anti-TNF, même s'il a démontré son efficacité au cours des polyarthrites rhumatoïdes naïves de tout traitement. Malgré le caractère rassurant des données concernant la tolérance, les données de registre sont et seront très intéressantes dans l'avenir : effectif important, patient de la « vraie vie » et suivi prospectif long. Le rituximab a, par ailleurs, un avenir tout à fait intéressant au cours d'autres maladies auto-immunes (hématologiques, neurologiques) et au cours des vascularites, notamment quand celles-ci sont réfractaires aux traitements conventionnels. D'autres molécules « anti-B » semblent aussi intéressantes : les anti-BAFF dans la polyarthrite rhumatoïde (30), les anti-Blys dans le lupus non rénal (31) ; quant aux anti-CD19, les premiers résultats *in vitro* sont encourageants (32).

Le bilan préthérapeutique

Un bilan s'impose avant le début du traitement par le rituximab. Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication (fiche du CRI) (33). La liste qui suit ne contient pas les éléments permettant de réaliser le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À vérifier à l'interrogatoire

- ☐ Absence d'antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée.
- ☐ Absence d'antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales).
- ☐ Absence d'antécédent de cancer solide (un antécédent de lymphome B n'est pas une contre-indication).
- ☐ Absence de pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représenterait un risque thérapeutique.

À vérifier à l'examen clinique

- ☐ Absence d'infection évolutive.
- ☐ Absence de signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques.
- ☐ Absence d'hypertension artérielle mal équilibrée.

Vaccinations

- ☐ On proposera une mise à jour des vaccinations.
- ☐ On vaccinera systématiquement contre le pneumocoque.

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention

- ☐ Électrocardiogramme.
- ☐ Hémogramme.
- ☐ Électrophorèse des protéines sériques.
- ☐ Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM). Il est conseillé de réitérer ce dosage en cas de traitement itératif, possibilité d'hypogammaglobulinémie sous rituximab.
- ☐ Sérologies hépatites B et C. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle.
- ☐ Radiographie du thorax.
- ☐ La recherche systématique de tuberculose n'est pas indispensable.

Examens complémentaires à conseiller

- ☐ Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T).
- ☐ Sérologie VIH.

Les contre-indications au rituximab

- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée.
- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales).

Les précautions d'emploi du rituximab

- IgG en dessous de la normale du laboratoire.
- Lymphopénie T et/ou B.
- Hépatite, VIH.
- Neutropénie $< 1\,500/\text{mm}^3$.

Examens complémentaires à surveiller

- ☐ EPP et dosage pondéral des Ig.
- ☐ NFS pour surveiller les neutrophiles et lymphocytes.

Références

1. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J *et al.* (2004) Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 350: 2572-81
2. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sonoswska A *et al.* (2006) The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite méthotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 54: 1390-400
3. Rubbert-Roth A, Tak PP, Bombardieri S *et al.* (2010) Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA : results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* [Epub ahead of print]
4. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW *et al.* (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54: 2793-806
5. Keystone E, Emery P, Peterfy C *et al.* (2006) Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX Study). *Ann Rheum Dis* 65 (Suppl): 58
6. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW *et al.* (2006) Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144: 865-76.
7. Emery P, Rigby WF, Combe B *et al.* (2010) Efficacy and safety of rituximab as first line biologic therapy in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized controlled study (SERENE). *Ann Rheum Dis* 24
8. Rigby WF, Ferraccioli G, Greenwald M. *et al.* (2009) Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized active comparator placebo-controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in pat. *Ann Rheum Dis* [Abst SAT 0121]

9. Tak PP et Rigby W, Rubbert A *et al.* (2009) Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab and methotrexate in patients with early active rheumatoid arthritis who are naive to methotrexate: a randomised active comparator placebo-controlled. *Ann Rheum Dis* [Abst OP 002]
10. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO *et al.* (2010) Long term safety of patient receiving rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical trials. *J Rheumatol* 28 [Epub ahead of print]
11. Van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C *et al.* (2007) Extended follow-up of the long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66 (Suppl II): 88
12. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P *et al.* (2007) Safety of TNF inhibitors and non biologic DMARDs in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 66 (Suppl. II): 262
13. Latorre MC, Valero YS (2009) Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and disseminated and latent tuberculosis: long term follow-up. *Ann Rheum Dis* [Abst SAT 0061]
14. Breedveld FC, Genovese M, Emery P *et al.* (2006) Safety of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 65 (Suppl II): 178
15. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P *et al.* (2009) Rate of serious infections in rituximab treated patients with rheumatoid arthritis that subsequently receive other biologic therapies EULAR, Copenhagen, 10-13 jun
16. Morelan L, van Vollenhoven R, Emery P *et al.* (2006) Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: results of a pooled analysis. *Ann Rheum Dis* 65 (Suppl II): 332
17. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD *et al.* (2007) Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 56: 13-20
18. Chatzidionysiou K, Carli C, Van Vollenhoven RF *et al.* (2009) Rituximab *versus* anti-TNF in patients who previously failed one or more anti-TNF in an observational cohort: the sarastra study. *Ann Rheum Dis* [Abst FRI 0265]
19. Finckh A, Ciurea A, Bruhlart L *et al.* (2009) Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2009 May 15. [Epub ahead of print]
20. Stone JH, Merckel PA, Seo P *et al.* (2009) Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE) *Arthritis Rheum*; Abst 550
21. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zendjanchi K *et al.* (2008) Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J. Rheum* 35: 826-33.
22. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A *et al.* (2008) Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 67: 330-4
23. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P *et al.* (2010) Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French AIR registry. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print]
24. Merrill JT, Newwelt CM, Wallace DJ *et al.* (2010) Efficacy and safety of rituximab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: the randomized double blind phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation (Explorer). *Arthritis Rheum* 62: 22-233

25. Furie R, Rovin BH, Kamen DL *et al.* (2009) Trial design and baseline characteristics of patients in the randomized double-blind, placebo-controlled phase III lupus nephritis assessment with rituximab study (Lunar). *Ann Rheum Dis* [Abst THU 0242]
26. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK *et al.* (2005) Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open label phase II study. *Arthritis Rheum* 52: 2740-50
27. Seror R, Sordet C, Guillevin L *et al.* (2007) Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 66: 351-7
28. Dass S, Bowman SJ, Vital EM *et al.* (2008) Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 67: 1541-4
29. Meijer JM, Vissink A, Meiners PM *et al.* (2008) Rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a double-blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* : abst 713
30. Genovese E, Mociran M, Biagini S *et al.* (2009) Phase 2 study of safety of a novel anti-BAFF monoclonal antibody in patients with RA treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*: Abst 1923
31. Navarra S, Guzman R, Galbacher A (2009) Belimumab, a BlyS-Specific Inhibitor, reduced Disease activity, Flares and prednisone use in patients with active SLE: efficacy and safety results from the phase 3 BLISS-52 study. *Arthritis Rheum*: LB-1
32. Ortiz EC, POng E, Horton HM *et al.* (2009) Suppression of primary SLE B Cells by XmAbR5871, An anti-CD-19 Monoclonal antibody (mAb) that co-engages the B cell Antigen Receptor (BCR) and the FcgammaRIIb inhibitory receptor. *Arthritis Rheum* 2009: Abst 675
33. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE *et al.* (2008) Rituximab (MabThera) therapy and safety management. *Clinical tool guide. Joint Bone Spine*. Jun 75 Suppl 1: S1-99

L'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde

G. Falgarone, D. Dumont-Fischer, N. Saitenberg-Kermanac'h

Introduction	78
Lymphocytes et interactions cellulaires	78
Efficacité et tolérance de l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde	81
Efficacité de l'abatacept, chez les patients en échec d'anti-TNF.....	81
Tolérance et effets secondaires	82
Infections sous abatacept	83
Vaccination.....	84
Risque tumoral	84
Autres précautions ou effets secondaires.....	85
Autres indications	85
Abatacept et arthrites indifférenciées	85
Arthrites chroniques juvéniles	86
Autres indications dont SPA	86
Fiche de prescription	86
Références.....	89

Points importants

- L'abatacept agit sur l'interaction entre une cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte ; c'est un médicament qui cible l'activation lymphocytaire T.
- L'abatacept nécessite un bilan préthérapeutique comparable à celui des autres traitements ciblés.
- La principale indication de l'abatacept dans les rhumatismes est la polyarthrite rhumatoïde. Des travaux rapportent son efficacité également dans les arthrites juvéniles, les arthrites débutantes, voire indifférenciées et les spondylarthropathies.

Introduction

Le CTLA4 a été découvert lors de la purification de molécules exprimées par les lymphocytes T (LT) activés. C'est en décidant de détailler les mécanismes de costimulation que le CTLA4-Ig a été produit, alors que les recherches dans ce champ d'investigation avançaient peu par manque d'outils, et notamment d'anticorps spécifiques. C'est une fois encore à partir des travaux dans les modèles expérimentaux murins, dans le domaine de la transplantation et des maladies auto-immunes, que l'abatacept (CTLA4-Ig) a été développé en misant sur un mécanisme d'action alors novateur, car relatif à la co-stimulation.

Lymphocytes et interactions cellulaires

Le rôle du lymphocyte T a été démontré dans la polyarthrite rhumatoïde, et repose principalement sur le caractère délétère des T auxiliaires (T helper) de type 1 et 17. Les T auxiliaires sont stimulés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), dans la synovite, parfois au sein de pseudo-centres germinatifs où sont dénombrés des lymphocytes B, et donc des CPA parmi lesquelles des cellules dendritiques (DC). Pour comprendre le rôle de l'abatacept, il faut s'intéresser aux molécules de costimulation qui font la spécificité des CPA professionnelles, que sont les DC. En effet c'est parce que ces cellules expriment les molécules de costimulation, dont le CD80, CD86, et le CD40, qu'elles sont de très efficaces présentatrices et peuvent même stimuler des LT naïfs. Il existe, dans la synapse immunologique, d'autres molécules comme les intégrines, elles-mêmes cibles de biothérapies, qui sont présentes en renfort pour favoriser et prolonger le contact DC-LT (fig. 1). La présentation au TCR (récepteur spécifique du lymphocyte T) de l'antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité exprimé par la CPA induit un 1^{er} signal d'activation cellulaire dans le lymphocyte T. La résultante est l'entrée du LT en phase G1 (initiation de son activation puis éventuelle division), et l'expression du CD40L. Le CD40L se lie au CD40 exprimé par la CPA, et les molécules de costimulation des CPA sont en retour fortement exprimées à leurs surfaces qui se lient ensuite au CD28 du LT. Il se propage alors dans le LT le 2^e signal qui est l'ultime facteur induisant une cascade d'événements activateurs : (i) dans le lymphocyte T, transduction du gène de l'IL-2 (cytokine pro-inflammatoire et facteur de croissance T), prolifération du LT, expression de molécules anti-apoptotiques de la famille de Bcl2, (ii) dans la CPA, maturation supplémentaire et expression des molécules de costimulation comme B7.1/B7.2 ou CD80/86. Sans ce 2^e signal, le LT entre en anergie puis en apoptose.

Après cette activation cellulaire, le LT exprime le CTLA4 qui induit un signal négatif dans le LT, jouant ainsi le rôle d'extincteur.

Le CTLA4 est également reconnu comme marqueur de lymphocytes T régulateurs (Treg), mais aussi comme molécule favorisant la synthèse de TGFbeta, une des cytokines de la régulation. Il induirait sur les CPA la baisse des molécules de costimulation et l'expression d'IDO (indoléamine déoxygénase) impliquée dans la régulation, notamment des LT.

Tableau I – Efficacité clinique de l'abatacept.

Phase d'étude	Type PR	Nb pts	Durée	Association	Abatacept			Placebo			DAS 28 rémission	
					ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Aba	Pla
II (2)	Échec TT fond	214	3m	0	53	/	/	31	/	/		
II (3)	Échec MTX	339	6m	MTX	60	36,5	16,5	35,6	11,8	1,7		
II (26)	Échec MTX	339	1a	◊	62,6	41,7	20,9	36,1	20,2	7,6	34,8	10,1
III (AIM) (5)	Échec MTX	652	1a	◊	73,1	48,3	28,8	39,7	18,2	6,1	23,8	1,9
III (ATTAIN) (27)	Échec anti-TNF	391	6m	MTX et autres tt fond	50,4	20,3	10,2	19,5	3,8	1,5	10	0,8
III (ATTEST)	Échec MTX Aba/inf	431	6m	MTX	66,7	40,4	20,5	41,8	20	9,1	11,3	2,9
(28)			1a	MTX	72,4	45,5	26,3				18,7	

DAS 28 : Disease Activity Score sur 28 articulations ; Pts = patients ; TT = traitement, Aba = abatacept ; Inf = infliximab ; Pla = placebo ; MTX : méthotrexate ; durée : m = mois, a = an ; ACR 20/50/70, au moins 20 %/50 %/70 % d'amélioration des critères de l'American College of Rheumatology ; AIM : Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate ; ATTAIN : Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate responders ; ATTEST : Abatacept or infliximab versus placebo, a Trial for Tolerability, Efficacy and Safety in Treating RA.

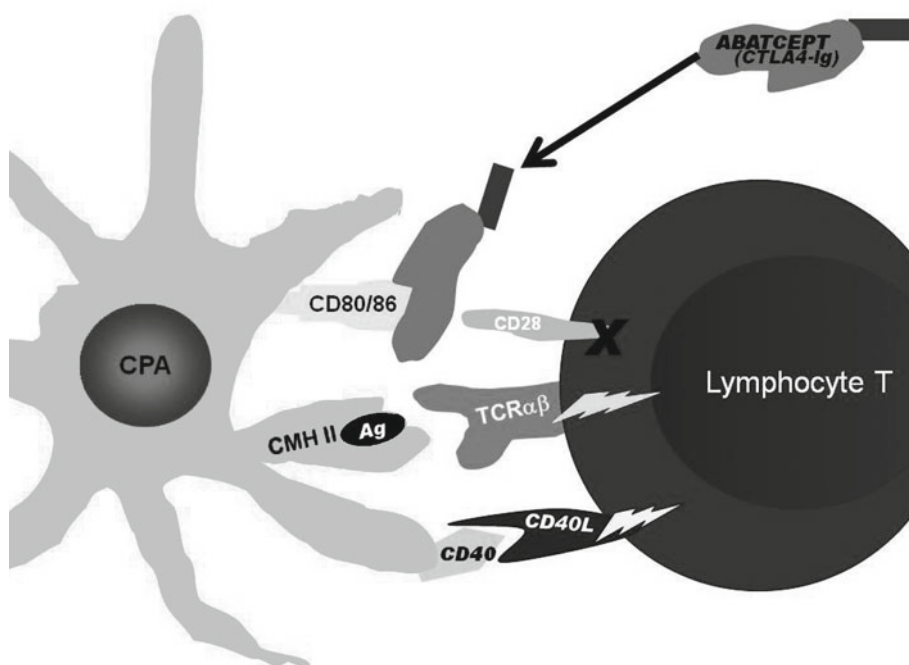


Fig. 1 – La liaison du TCR au CMH de classe II chargé en antigène sera plus efficace si la coopération cellulaire est favorisée par l'interaction entre le CD80/86 et le CD28. CTLA4-Ig empêche cette interaction. CPA : cellule présentatrice d'antigène. Ag : antigène. CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de type II. TCR : *T cell Receptor*.

On comprend qu'imiter le CTLA4, ou en délivrer, puisse permettre une régulation, et donc un traitement des maladies auto-immunes.

L'abatacept est une protéine de fusion entre le CTLA4 et un Fc récepteur, tronqué. Sans la partie activatrice du complément, ce Fc récepteur permet, outre une probable stabilisation de la molécule, d'optimiser sa purification. On dispose ainsi d'une molécule capable de se lier très efficacement à son ligand naturel le CD86, exprimé par la CPA. Cette molécule empêche ainsi la liaison du CD28 du LT aux molécules de costimulation des CPA, c'est-à-dire le 2^e signal amplificateur précédemment cité. De forte affinité, cette liaison n'est pas déplacée par le CD28, dont la voie d'activation est alors bloquée, bloquant ainsi la production d'IL-2. De ce fait, les LT naïfs et mémoires ne peuvent plus proliférer. Le CTLA4, qui n'est pas un agent déplétant, peut favoriser l'expansion des lymphocytes TH2. Le CTLA4 diminue indirectement l'activation des lymphocytes B, des CPA, dont les DC, et les synoviocytes. Cependant, son mode d'action serait indépendant d'IDO. Dans la synoviale, il diminuerait le nombre de lymphocytes T CD4 recruté, l'expression de certaines métalloprotéinases (MMP1 et 3), et les cytokines de l'inflammation telles que l'IL-6, IFN- γ , IL-1, le TNF- α .

Il a été démontré dans le modèle de l'arthrite au collagène que le CTLA4 diminuait la production d'anticorps anticollagène. Il diminue les arthrites lorsqu'il est injecté par voie intrapéritonéale, et prévient la destruction ostéo-articulaire. Il faut toutefois noter

que son action semble suffisamment fine pour ne pas diminuer la réaction d'hypersensibilité retardée ; on ne peut donc simplement assimiler cette molécule à une molécule « anti-LT ».

Efficacité et tolérance de l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde

Dès 1999, l'abatacept a été utilisé chez l'homme dans le psoriasis cutané. Il s'agissait de l'étude de phase I sur 26 semaines où les auteurs ont observé une amélioration clinique et une bonne tolérance, sans baisse des immunoglobulines, ni déplétion des cellules présentatrices ou modification dans les sous-populations T (1).

En 2002, Moreland et coll. (2) ont publié la 1^{re} étude de phase IIa, suggérant l'efficacité de l'abatacept en monothérapie chez des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde (PR) en échec d'un traitement de fond ou de l'etanercept. Cette étude avait utilisé 3 dosages différents (0,5, 2 et 10 mg/kg, administré à J1, J15, J29 et J57) et a permis d'atteindre l'ACR* 20 de manière dose dépendante chez 51 % des patients à 10 mg/kg/j contre 31 % des patients sous placebo, à la 28^e semaine. Ce dosage a donc été retenu, d'autant que les effets secondaires étaient comparables dans les 3 groupes de traitements et le groupe placebo. L'efficacité de l'abatacept est reportée dans le tableau I, à la dose de 10 mg/kg, dose de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans l'étude de phase IIb qui soutint la demande d'AMM (3), l'abatacept était associé au méthotrexate (MTX). En effet, parmi les 339 patients souffrant de PR en échec de MTX initié depuis 6 mois au moins, l'ACR 20 a été obtenu chez 60 % des patients à 6 mois, 35,3 % dans le groupe placebo. Respectivement, 36,5 % et 16,5 % des patients étaient améliorés avec un ACR 50 et ACR 70 à la dose de 10 mg/kg. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés de manière comparable entre les groupes traités et celui sous placebo et méthotrexate étaient des maux de tête, des infections des voies respiratoires hautes, des douleurs musculo-squelettiques, des nausées et vomissements. Ces résultats ont été confirmés dans la phase d'extension jusqu'à 12 mois.

Efficacité de l'abatacept, chez les patients en échec d'anti-TNF

Dans l'essai ATTAIn (*Abatacept Trial in Treatment of Anti-TN- α INadequate responders*), 391 patients souffrant de PR en échec d'anti-TNF (infliximab et/ou etanercept) ont été inclus et traités par abatacept à 10 mg/kg, majoritairement en association avec le MTX ; 75,6 % et 82 % des patients étaient sous MTX, respectivement dans le groupe abatacept et placebo). Les critères principaux de cette étude étaient l'amélioration du HAQ* de 0,3 point et l'ACR 20 à 6 mois. Tous deux ont été atteints ainsi que les critères secondaires : ACR 50, ACR 70, HRQOL, la rémission (DAS 28* < 2,6), ou un faible

niveau d'activité de la maladie ($\text{DAS } 28 \leq 3,2$) comme reporté dans le tableau I pour les critères ACR et le DAS. Ces résultats semblent se confirmer à 18 mois, comme cela est mentionné dans l'extension ouverte de cette étude (4).

Dans l'étude AIM (*Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate*) (5), l'abatacept a été utilisé en première ligne de biothérapie, c'est-à-dire en échec de MTX. L'efficacité de l'abatacept est alors de l'ordre de celle que l'on observe avec les anti-TNF, soit 73 %, 48 % et 29 % pour l'ACR 20, 50 et 70 respectivement. De plus, 42,5 % des patients avaient une activité de la maladie faible et 23,8 % étaient en rémission (contre 10 % des patients avec faible activité de la maladie, et 2 % en rémission dans le groupe placebo).

La destruction radiologique est prévenue par l'abatacept à la fois en terme d'érosion (respectivement 0 et + 0,27 dans le groupe sous abatacept comparé au placebo) ou sur le score radiologique (modifié par Genant, 0,25 et 0,53 respectivement). L'efficacité clinique semble se maintenir à 2 et 3 ans, avec dans l'analyse post-hoc des radiographies une moindre progression sous abatacept dans tous les paramètres, c'est-à-dire le score total, et les scores d'érosion et de pincement articulaire. Ces bons résultats se maintiennent à 3 ans, et surtout peuvent être prédits, car les patients ayant un score d'activité clinique faible (LDAS) à 6 mois n'ont pas de progression de leurs lésions radiologiques.

En 2009, une revue détaillée de Cochrane résume l'efficacité de l'abatacept à partir des 7 essais cliniques randomisés publiés ayant inclus environ 3 000 patients (1 863 traités par abatacept et 1 045 patients sous placebo) (6). L'abatacept semble de 1,7 à 4 fois plus efficace que les traitements comparés (essentiellement MTX et infliximab) concernant l'obtention d'une réponse ACR 20, 50 et 70 %. Le nombre de patients à traiter pour obtenir une réponse clinique satisfaisante (ACR 50) est de 5, ce qui est comparable au nombre calculé pour les traitements par l'adalimumab (cité *in* 6, revue de Cochrane également).

Tolérance et effets secondaires

Les précautions relatives à l'utilisation de l'abatacept sont détaillées dans des recommandations établies par la Société française de rhumatologie et le CRI, Club rhumatismes et inflammation (7). Elles reprennent les données de la littérature, les recommandations officielles, et l'opinion d'experts dans le domaine.

La somme de 5 études randomisées comprenant des études contrôlées de phase II et des essais thérapeutiques en phase III permet d'obtenir des informations à partir d'environ 2 000 patients traités par abatacept, ayant reçu le traitement en double aveugle pendant au moins 6 mois (parfois 12). Cela représente 1 687 patients-années. On peut alors calculer que le pourcentage d'événements indésirables sévères était de 14 % sous abatacept contre 12,5 % sous placebo comprenant en majorité des pneumonies, des carcinomes baso-cellulaires et des douleurs thoraciques.

Le principal signe cardiovasculaire était la survenue d'une hypertension artérielle dans 6,6 % des patients sous abatacept, contre 4,6 % sous placebo ; une hypertension artérielle décompensée doit inciter à la prudence, et à obtenir un avis spécialisé ; cependant

les maladies cardiovasculaires, stables, ne sont pas des contre-indications à l'abatacept. Soulignons que les effets secondaires cardiovasculaires étaient rares ; il s'agissait d'hypertension artérielle, de palpitations, de tachycardie ou bradycardie, d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie coronarienne, d'infarctus, et de fibrillation auriculaire.

On estime qu'environ 3 % des patients développent un anticorps contre le CLTA4 ou la portion immunoglobulinique de l'abatacept.

Il n'y a pas à ce jour d'augmentation d'incidence de maladies auto-immunes sous abatacept, mais des documents de tutelle soulignent la nécessité d'une vigilance élevée (8).

Infections sous abatacept

Dans les 5 essais contrôlés, rapportant plus de 2 000 cas de patients ayant reçu l'abatacept, ce traitement induit sensiblement plus d'infection que le placebo. Les infections rapportées sont principalement des infections respiratoires hautes et urinaires représentant 5,5 % de patients infectés en plus, avec un chiffre passant de 48,7 patients infectés sous placebo contre 54,1 % sous abatacept (9). Cependant, le taux d'infections nécessitant une hospitalisation et le nombre d'hospitalisations en raison d'une pneumonie (respectivement 2,7 et 0,65/100 patients-années) seraient comparables à ceux observés dans 6 cohortes de patients ayant une PR traitée par immunomodulateurs (94 000 patients) (10). Une augmentation du risque d'infection pulmonaire est rapportée chez les patients souffrant d'une pathologie pulmonaire sous-jacente (11) ; ces patients nécessitent une surveillance et des précautions d'utilisation comme l'attestent des cas sévères d'infections survenus chez des patients souffrant de BPCO et traités par abatacept (12).

Il n'y a pas de lien direct entre l'administration d'abatacept et le risque de tuberculose, même si 3 cas ont été décrits, dont 1 sous placebo. Les procédures concernant le dépistage du risque de réactivation tuberculeuse, identiques à celles indispensables avant l'administration d'anti-TNF, sont toutefois recommandées avant la prescription d'abatacept.

Dans les principales études contrôlées, il a été observé une augmentation du nombre d'infections par herpes simplex virus chez les patients souffrant de PR traitées (2 % vs 1 % sous placebo). En revanche, aucun cas d'infection par hépatite B, C ou le VIH, ni le JC virus n'a été rapporté sous abatacept. À ce jour, puisque son innocuité n'a pas été démontrée dans le contexte des hépatites virales ou le VIH, si l'abatacept doit être proposé, cela se fera après l'avis d'un spécialiste (infectiologue, hépatologue).

Un cas mortel d'infection aspergillaire a été décrit sous abatacept, ce qui représentait moins que les 2 décès sous placebo dus à une pneumocystose et une septicémie (9).

Les infections sévères représentent 3 % des effets secondaires rapportés, et peuvent toucher l'arbre respiratoire (bronchites, bronchopneumopathies, sinusites), l'arbre urinaire (cystites ou urétrite, pyélonéphrites), la peau (cellulite, surinfections d'ulcères, abcès sous-cutanés), ou digestives (diverticulites). L'utilisation de l'abatacept en association aux anti-TNF (11, 13) est pourvoyeuse d'infections sévères ; cette association est donc formellement contre-indiquée.

Si les chiffres publiés sur le nombre d'infections, et plus généralement d'événements secondaires survenant chez les patients sous abatacept, sont globalement faibles et rassurants car non statistiquement différent du nombre observé chez les patients sous placebo, il est nécessaire de souligner que ces effectifs sont faibles, ce qui peut également expliquer leur manque de significativité statistique (6).

Vaccination

La réponse vaccinale est directement influencée par la coopération cellulaire entre les lymphocytes T et les lymphocytes B. La production des immunoglobulines est conditionnée par la maturation de lymphocytes B possédant un récepteur de haute affinité après costimulation par les lymphocytes T auxiliaires. Il était donc nécessaire d'étudier la réponse vaccinale chez des volontaires sains, mais aussi chez des patients souffrant de PR. La réponse vaccinale vis-à-vis de la toxine tétanique ou du pneumocoque a été examinée dans une étude ouverte chez des sujets sains recevant de l'abatacept (14). Cette étude présentait en outre l'avantage d'utiliser deux antigènes dont l'un est connu pour avoir une réponse T dépendante (toxine tétanique), tandis que l'autre non (polysaccharides du pneumocoque). Alors que l'abatacept semble atténuer la réponse vaccinale mesurée sur le titre des anticorps, on observe toutefois une réponse satisfaisante aux vaccins dans 60 % des cas avec le tétanos (titre multiplié par 2), et 70 % des cas avec le pneumocoque (réponse à au moins 3 sérotypes). Ces résultats sont concordants avec le mécanisme d'action de l'abatacept qui amoindrit la réponse vaccinale vis-à-vis d'antigènes T dépendants, mais permet tout de même une vaccination satisfaisante ; l'abatacept semble peu interférer avec la réponse vis-à-vis d'antigènes thymo-indépendants. Parmi les patients de l'étude ARRIVE, 21 patients traités par abatacept ont eu une séroconversion satisfaisante et conforme à celle de sujets sains.

Risque tumoral

Dans la PR, le risque relatif de développer une tumeur pour les patients atteints de PR est augmenté. En effet, ce risque serait de 2,1 pour le lymphome, de 1,6 pour le cancer du poumon, et de 0,7 et 0,8 respectivement pour le cancer colorectal et les tumeurs du sein. L'expérience rapportée sous abatacept est, à ce jour, largement inférieure à celle publiée dans le contexte des traitements par anti-TNF. Cependant, les études ayant permis d'apprécier le risque infectieux par exemple (les 6 cohortes déjà mentionnées) permettent uniquement d'estimer le risque tumoral attendu dans la PR, sans certitude liée au faible nombre de cas. La comparaison des données obtenues des essais cliniques à l'incidence des tumeurs (comprenant les cancers bronchopulmonaires, du sein, digestifs, de prostate et les lymphomes, mais à l'exclusion des tumeurs cutanées) dans plusieurs cohortes de PR n'a pas retrouvé de sur-risque lié à l'abatacept.

Parmi les rares cas de cancers rapportés sous abatacept (1,4 % sous abatacept contre 1,1 % sous placebo), on observait des cancers pulmonaires qui n'étaient pas rapportés dans le groupe placebo.

Ces résultats rassurants sont à mettre en perspective avec ceux observés lors du blocage du CTLA4 dans les thérapies adjuvantes antitumorales. Bloquer le CTLA4 permet d'obtenir une meilleure régression de certaines tumeurs (mélanomes, cancer du rein, de prostate, de l'ovaire, du sein et du colon) sans induire de T régulateurs intratumoraux, qui empêchent l'efficacité optimale des cellules T antitumeurs (15-17).

Autres précautions ou effets secondaires

Le CTLA4 serait impliqué dans une meilleure tolérance vis-à-vis du fœtus ; ainsi, un polymorphisme du CTLA4 est décrit dans une population chinoise et serait associé à un risque de fausses couches à répétition (18). On ne décrit pas de tératogénicité chez l'animal après l'administration d'abatacept. Cependant, à très hautes doses sont décrites des inflammations thyroïdiennes, et des réponses T axillaires de la réponse humorale exacerbées. L'abatacept passe la barrière hémato-placentaire, mais avec une diminution de concentration ; la molécule de fusion est retrouvée dans le lait maternel.

Des cas de grossesse sous abatacept, soit chez des femmes elles-mêmes traitées par abatacept soit pour des femmes dont le mari était traité par abatacept, ont été rapportés. Parmi ces quelques cas (PR ou sclérose en plaques), il faut souligner que certaines patientes prenaient également du méthotrexate ou du léflunomide. La majorité a été suivie d'avortements spontanés ; quelques grossesses à terme avec nourrisson vivant ont été observées (7). Rappelons qu'une contraception est nécessaire, et doit être vérifiée tous les 3 mois.

Compte tenu de la demi-vie de l'abatacept qui est en moyenne de 13 jours (de 8 à 25 jours selon les individus), un délai de 40 jours à 2 mois devrait être respecté avant la conception.

Le même délai devrait être respecté avant toute chirurgie programmée. L'avenir et d'autres études, dont observationnelles, préciseront si comme pour les anti-TNF, ce délai qui semble long pour une PR sévère et active, peut être raccourci sans danger de retard à la cicatrisation ni d'augmentation du risque infectieux postopératoire.

Pour les voyageurs, notons qu'aucune précaution relative à l'utilisation des dérivés chloroquiniques ne semble nécessaire compte tenu de l'association non compliquée de l'abatacept à l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques.

À l'ère de la multiplicité des biothérapies, la question de la tolérance de l'abatacept, au décours du rituximab, a été discutée dans une publication concernant un petit groupe de malade (19). Les 10 patients rapportés sur 22 avaient une tolérance parfaite lors de l'utilisation du rituximab secondaire à l'abatacept.

Autres indications

Abatacept et arthrites indifférenciées

Traiter la polyarthrite rhumatoïde demande une intervention précoce dans l'optique d'agir tôt sur la maladie et d'éviter le maximum de dégâts (articulaires, osseux, et même systémiques comme vasculaires notamment). Or, le diagnostic de polyarthrite

rhumatoïde peut être retardé quand les patients ne présentent pas les critères de classification de l'ACR, par exemple. De plus, certaines arthrites indifférenciées exprimant des auto-anticorps, anticorps anti-peptides citrullinés ou facteur rhumatoïde* sont particulièrement à risque de devenir des PR. Un essai de phase II, sur 2 ans, a été réalisé pour traiter les arthrites indifférenciées, donc souvent très récentes, par abatacept pour tenter ainsi d'en modifier l'évolution naturelle (20). Le schéma thérapeutique comportait un traitement actif d'arthrites indifférenciées pendant 6 mois, puis l'arrêt des traitements ; le critère principal était le fait de ne pas satisfaire au diagnostic de PR à 1 an. Le nombre de rémissions semblait plus important sous abatacept, avec une diminution de la progression radiologique par rapport au groupe sans abatacept. Soulignons que cette baisse de progression radiologique semblait maintenue à 6 mois, plaidant d'une certaine façon pour une possible modification du profil évolutif de ces polyarthrites.

Arthrites chroniques juvéniles

L'abatacept est autorisé dans les arthrites chroniques juvéniles sur la base d'un essai clinique randomisé instauré après 4 mois de traitement en ouvert à la dose de 10 mg/kg ; seuls les répondeurs ont été inclus dans la partie randomisée de l'essai (21). Ce traitement permet de réduire significativement le nombre de poussées (qui ne concerne alors plus que 30 % des patients). Sur ce petit groupe, il n'était pas observé de différences significatives sur le nombre d'événements secondaires.

Autres indications dont SPA

Des résultats préliminaires sur quelques patients rapportés sont en faveur d'une efficacité de l'abatacept dans certaines spondylarthrites réfractaires aux anti-TNF, dont le rhumatisme psoriasique (22, 23). Ce produit qui peut au besoin être utilisé en autorisation temporaire d'utilisation (ATU en France) fait l'objet d'un essai contrôlé en projet.

L'utilisation du CTLA dans les modèles murins de lupus a permis d'observer des données complexes sur son rôle dans la physiopathologie lupique, et notamment de la néphrite lupique (24). À ce jour, l'abatacept ne semble pas offrir d'opportunité thérapeutique convaincante dans le lupus (25).

Fiche de prescription

La perfusion se réalise sans prémédication.

À faire avant administration

- ☐ Vérifier l'absence de facteur de risque de tuberculose.
- ☐ Vérifier l'absence d'antécédents ou d'infections chroniques et/ou sévères.

- ☐ Vérifier l'absence d'antécédent tumoral;
- ☐ Vérifier l'absence de bronchopneumopathie chronique obstructive : BPCO.
- ☐ Vérifier à l'examen physique, l'absence de fièvre, infection, adénopathies, hypertension artérielle, ou tout signe évoquant un cancer.
- ☐ Vérifier que les vaccins ont été faits suffisamment à l'avance (au mieux 15 jours pour un vaccin tué ou particulaire, au minimum 15 jours, mais au mieux 1 mois pour un vaccin vivant).
- ☐ Il est recommandé de réaliser la vaccination antipneumococcique.

Examens complémentaires

- ☐ Prescrire et vérifier la numération, formule sanguine, l'électrophorèse des protéines sériques, la radiographie de thorax, et l'intradermoréaction (se référer aux recommandations pour le risque de réactivation de tuberculoses sous anti-TNF).
- ☐ Vérifier les transaminases et les sérologies de l'hépatite B, C et VIH ; les actualiser si datant de plus de 5 ans.
- ☐ En cas d'infection chronique au virus herpès simplex, un avis spécialisé doit être recueilli, et au besoin l'acyclovir introduit.
- ☐ Vérifier et réaliser selon pertinence individuelle le dépistage du cancer colorectal, de la prostate, des seins.
- ☐ En cas d'antécédent de traitement par rituximab, vérifier le typage lymphocytaire et doser les immunoglobulines sériques.

Contre-indication à l'utilisation de l'abatacept

- Allergie à l'abatacept ou un des excipients.
- Infection sévère, septis, infection opportuniste.
- Cancer ou antécédents de cancer datant de moins de 5 ans, à l'exception des cancers basocellulaires en cas d'exérèse en zone saine.
- Précautions d'usage : BPCO, hyogamaglobulinémie, lymphopénie, gamma-pathie de signification indéterminée.

Principaux effets secondaires à la perfusion et procédure d'administration

- Dans 10 % des cas, on rapporte maux de tête, fatigue, nausée, fièvre, hypo ou hypertension artérielle à la perfusion. Les réactions allergiques sévères sont rares.
- On recommande une surveillance tensionnelle avant la perfusion d'abatacept qui dure 30 minutes environ (100 ml), puis en fin de perfusion et 1/2 heure après la perfusion.

- En cas d'intolérance légère à modérée, on recommande de diminuer par 2 le débit de perfusion, voire d'injecter un antipyrétique (paracétamol), ou un antihistaminique.
- Si les symptômes persistent, la perfusion doit être arrêtée, mais peut éventuellement être reprise à la disparition complète des symptômes (et toujours à un débit diminué).
- En cas de réaction sévère, on débranche la perfusion, en maintenant une voie d'abord et on traite le symptôme.

Surveillance du traitement

- Il n'y a pas de surveillance biologique nécessaire, mais on recommande un contrôle de l'hémogramme avec numération, de la créatininémie, des transaminases tous les 3 mois. Les autres traitements doivent être suivis selon les recommandations qui s'appliquent.
- Il est nécessaire de vérifier la contraception des femmes en âge de procréer tous les 3 mois. D'un point de vue pharmacologique et compte tenu de la demi-vie de l'abatacept, une conception est possible dès 18 semaines après arrêt du traitement

Délai avant switch et associations

- L'association de l'abatacept à un anti-TNF est contre-indiquée ; on recommande un espacement de ces 2 types de molécules de 5 demi-vies de l'anti-TNF concerné avant la réalisation de la perfusion d'abatacept.
- En l'absence d'informations détaillées, l'association à l'anakinra n'est pas recommandée.
- L'utilisation de l'abatacept après un traitement par rituximab requiert de vérifier le taux d'immunoglobulines ainsi que le taux de lymphocytes.
- Après abatacept, aucun test biologique n'est à ce jour disponible pour vérifier le contexte immunitaire du patient.
- Rappelons que toutes les molécules immunomodulatrices conventionnelles peuvent être utilisées avec l'abatacept ; dans la PR, on recommande une molécule ayant fait la preuve de son efficacité, au mieux prévenant la destruction articulaire.

Références

1. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA *et al.* (1999) CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 103: 1243-52
2. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F *et al.* (2002) Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 46: 1470-9
3. Kremer JM, Westhovens R, Leon M *et al.* (2003) Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349: 1907-15
4. Genovese MC, Schiff M, Luggen M *et al.* (2008) Efficacy and safety of the selective costimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 67: 547-54
5. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW *et al.* (2006) Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144: 865-76
6. Maxwell LJ, Singh JA (2010) Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 37: 234-45
7. Pham T, Claudepierre P, Constantin A *et al.* (2009) Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 76 Suppl 1: S3-S55
8. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Orencia scientific discussion document 19 novembre 2009 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/pdfs/EPAR/orencia/H-701-enb6.pdf>
9. Sibilia J, Westhovens R (2007) Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 25: S46-56
10. Smitten A, Simon T, Qi K *et al.* (2008) Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: An epidemiological assessment with > 10,000 Person-years of exposure arthritis rheum 58: S786
11. Weinblatt M, Combe B, Covucci A *et al.* (2006) 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* 54:2807-16
12. Miller KL, Sawitzke AD, Doane J (2008) Abatacept and serious respiratory infections in patients with previous lung disease. *Clin Rheumatol* 27: 1569-71
13. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A *et al.* (2007) Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 66: 228-34
14. Tay L, Leon F, Vratsanos G *et al.* (2007) Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 9: R38
15. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ *et al.* (2003) Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 4712-7

16. Maker AV, Attia P, Rosenberg SA (2005) Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *J Immunol* 175: 7746-54
17. Quezada SA, Peggs KS, Curran MA, Allison JP (2006) CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J Clin Invest* 116: 1935-45
18. Wang X, Lin Q, Ma Z *et al.* (2005) Association of the A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of CTLA-4 with the susceptibility to unexplained recurrent spontaneous abortion in the Chinese population. *Am J Reprod Immunol* 53: 100-5
19. Mishra R, Singh V, Pritchard CH (2009) Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*
20. Emery P, Durez P, Dougados M *et al.* (2008) Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA. *Ann Rheum Dis* 67, Suppl II: 89
21. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P *et al.* (2008) Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*;372:383-91
22. Vieira FJ, Callado MR, Vieira WP (2009) Abatacept as an option therapy in difficult to treat psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*
23. Olivieri I, D'Angelo S, Mennillo GA *et al.* (2009) Abatacept in spondyloarthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition. *Ann Rheum Dis* 68: 151-2
24. Oracki SA, Tsantikos E, Quilici C *et al.* CTLA4Ig alters the course of autoimmune disease development in *Lyn*^{-/-} mice. *J Immunol* 184:757-63
25. Schroder JO, Zeuner RA (2009) Biologics as treatment for systemic lupus: great efforts, sobering results, new challenges. *Curr Drug Discov Technol* 6: 252-5
26. Kremer JM, Dougados M, Emery P *et al.* (2005) 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* 52: 2263-71
27. Genovese MC, Becker JC, Schiff M *et al.* (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*;353:1114-23
28. Schiff M, Keiserman M, Coddling C *et al.* (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67: 1096-103

Le blocage de la voie de l'interleukine-6

C. Masson

La cible interleukine-6	92
Description.....	92
Récepteurs Il-6	93
Activité pro-inflammatoire de l'IL-6 et sa régulation.....	93
Action articulaire et systémique de l'IL-6 dans la PR.....	94
Action articulaire	94
Action systémique.....	94
Histoire du développement du tocilizumab	95
Les grands essais cliniques internationaux	95
Stratégie de développement	95
Étude Option	96
Étude TOWARD	96
Étude RADIATE.....	97
Étude AMBITION	97
Étude LITHE.....	98
Utilisation pratique.....	99
Posologie européenne.....	99
Indications	99
Effet attendu. Délai	100
Effets secondaires	101
Le risque infectieux.....	101
Réactions à la perfusion	102
Les troubles digestifs.....	102
La cytolyse hépatique.....	102
Les anomalies hématologiques.....	103
Les anomalies des examens lipidiques	103
Effets secondaires divers	104
Prévention des effets secondaires	104
Fiche résumée de prescription européenne de tocilizumab	105
Références.....	107

Points importants

- La cytokine interleukine 6 (IL-6) a des actions pléiotropiques articulaires et systémiques.
- Le blocage de la voie cytokinique IL-6 est nouvelle dans les maladies systémiques, et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).
- Le tocilizumab est le 1^{er} médicament anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6.
- Le tocilizumab agit en bloquant par compétition la fixation de l'IL-6 sur ses récepteurs solubles et membranaires, inhibant ainsi la transmission médiée par ces récepteurs.
- L'efficacité du tocilizumab a été démontrée dans différentes maladies dont la PR, pour cette dernière à la fois sur le plan clinique, biologique, anatomique, fonctionnel.
- La posologie initiale en une perfusion mensuelle recommandée de tocilizumab dans la PR est différente en Europe et aux USA, respectivement 8 mg/kg et 4 mg/kg.
- Le tocilizumab est réservé, selon l'avis de janvier 2010 de la FDA, pour les patients souffrant d'une PR après échec d'au moins un anti-TNF-alpha, ce qui n'est pas le cas en Europe.
- Le tocilizumab est prescrit avec le méthotrexate dans la PR, ou un autre traitement de fond ou en monothérapie.
- Le taux d'infections graves sous tocilizumab (avec une stratégie de prévention adaptée) paraît comparable à celui des autres biothérapies.
- Une surveillance est nécessaire par rapport aux effets indésirables digestifs, hépatiques (cytolyse), hématologiques (leuconéutropénie, thrombopénie), lipidiques avec un suivi vasculaire.

La cible interleukine-6 (1-4)

Description (fig. 1)

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par de nombreux types cellulaires. Elle participe à des processus physiologiques tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation, et la stimulation de l'hématopoïèse. Elle est mise en cause dans la pathogenèse de différentes affections, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Cette cytokine IL-6 polypeptide de 21KDa comporte 212 acides aminés constituant 4 chaînes alpha. Son gène est sur le chromosome 7p21. Sa production déclenchée par différents stimulus, en particulier l'IL-1 β , le TNF- α , l'interféron γ est assurée par les monocytes activés, les macrophages, les lymphocytes T et B, les fibroblastes. Mais aussi par de nombreuses autres cellules : les polynucléaires neutrophiles, les cellules endothé-

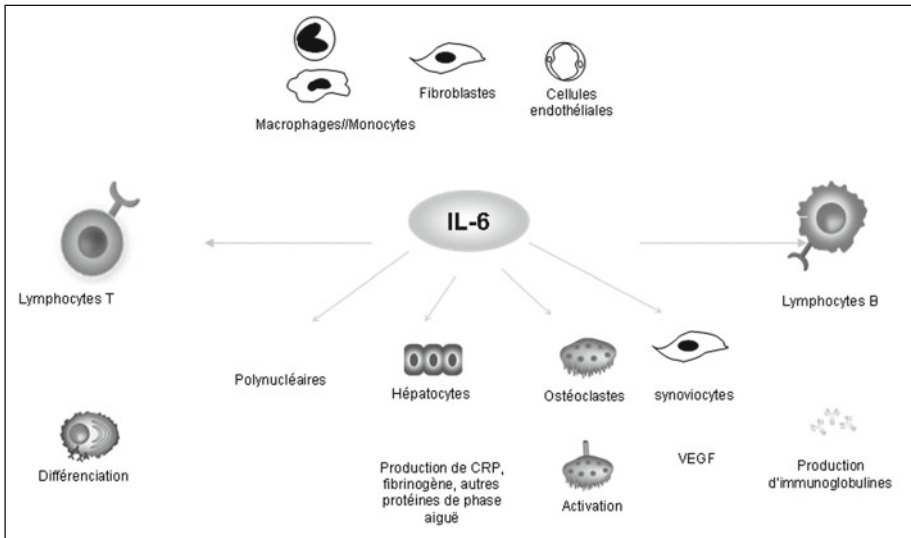


Fig. 1 – IL-6 : origine et principales cellules cibles.

liales, les cellules du muscle lisse, les éosinophiles, les chondrocytes, les ostéoblastes, les mastocytes, les kératinocytes, les cellules gliales, les adipocytes.

Récepteurs de IL-6

Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R, CD126 ou gp80) est composé d'un domaine extramembranaire N-terminal et d'une chaîne transmembranaire. CD126 est exprimée sur les monocytes et les macrophages et certaines sous-populations lymphocytaires. L'activité biologique de l'IL-6 est régulée par la disponibilité de son récepteur CD126. Le complexe IL-6/CD126 s'associe à une glycoprotéine transmembranaire gp130 (CD130) impliquée dans la transduction des signaux. L'association CD126/gp130 (ou CD130) est nécessaire pour délivrer un signal en réponse à l'IL-6. Le CD126 soluble (sCD126) exerce une activité agoniste en se liant à l'IL-6 et la gp130. Certaines cellules répondant à l'IL-6 expriment le CD126 (les hépatocytes, les lymphocytes B, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages). D'autres comme les chondrocytes, les ostéoclastes, des cellules hématopoïétiques souches font intervenir le complexe IL-6/sCD126, le sCD126 étant produit par d'autres cellules, avec une interaction avec la gp130. Les lymphocytes T sont d'autres cellules qui n'ont pas de récepteur membranaire pour l'IL-6.

Activité pro-inflammatoire de l'IL-6 et sa régulation

L'activité pro-inflammatoire de l'IL-6 est déterminante pour le passage de l'inflammation aiguë (régulée et physiologique) vers l'inflammation chronique pathologique. L'IL-6 intervient dans la maturation des lymphocytes B. Elle favorise la polarisation des lymphocytes T naïfs vers les voies Th2 et Th17, avec la synthèse d'IL-17 et des réactions

en cascade. Les lymphocytes CD4 Th17 produisent à leur tour de l'IL-6, qui a donc comme propriété de les stimuler. L'IL-6, de plus, promeut l'expression de l'IL-21 et du récepteur à l'IL-23, ce qui amplifie la polarisation des lymphocytes T CD4 vers la voie Th17. Elle exerce une action négative sur les Treg.

L'IL-6 a comme voie de régulation la gp130 soluble, les protéines SOCS1 et PIAS, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les complexes IL-6/IL-6R et IL-6/sIL-6R ne sont pas régulateurs, car ils permettent à l'IL-6 d'exercer son action sur un grand nombre de cellules. La gp130 soluble permet de réguler ces complexes. Les protéines SOCS1 et PIAS sont des protéines inhibitrices du signal intracellulaire induit par la fixation de l'IL-6 sur son récepteur ou du complexe IL-6/sIL-6R sur la gp130. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien exerce un rétrocontrôle négatif sur la production d'IL-6.

Action articulaire et systémique de l'IL-6 dans la PR

Les effets pléiotropiques de l'IL-6 se manifestent à la fois localement au sein des articulations et sur le plan systémique.

Action articulaire

Des concentrations élevées d'IL-6 et de sCD126 sont présentes dans le sérum, le liquide synovial et la membrane synoviale dans la PR en poussée (et au cours d'arthrite juvénile idiopathique). L'IL-6, au sein de l'articulation rhumatoïde, interagit avec des cellules résidentes comme les ostéoclastes, les synoviocytes fibroblastiques, participant ainsi à la destruction locale osseuse par la stimulation des ostéoclastes aux dépens des ostéoblastes et par la synthèse de métalloprotéinases et l'inhibition d'inhibiteurs de métalloprotéinases par les synoviocytes fibroblastiques. L'IL-6 stimule de plus les cellules endothéliales avec expression de molécules d'adhérence, sécrétion de chémokines, qui facilitent le passage des cellules sanguines. Les synoviocytes produisent du VEGF qui favorise la néoangiogenèse et l'arrivée de nouvelles cellules sanguines. Les polynucléaires neutrophiles, les macrophages *in situ* participent à l'amplification de la réponse inflammatoire intra-articulaire. Les lymphocytes T et B colonisent progressivement la cavité articulaire et l'IL-6 locale favorise la différenciation lymphocytaire Th17, avec du même coup la synthèse d'IL-17, entraînant des réactions en cascades avec destruction osseuse et production d'auto-anticorps dont les facteurs rhumatoïdes* et les « ACPA » (*anticitrulline-peptides antibodies*), et aussi production d'IL-6.

Action systémique

Sur le plan extra-articulaire, l'IL-6 agit sur le foie, la moelle osseuse, l'axe hypothalamo-hypophysaire, et aussi le métabolisme lipidique. L'IL-6, par son action sur les hépatocytes, provoque une synthèse accrue de la C-réactive protéine (CRP) et aussi

d'hepcidine qui est responsable d'une diminution de l'absorption du fer, d'une diminution du recyclage du fer, participant ainsi à l'installation d'une anémie des maladies chroniques. L'IL-6 augmente la mégacaryopoïèse dans la moelle osseuse, expliquant la thrombocythémie fréquente au cours des poussées de la PR et des maladies inflammatoires. Le complexe IL-6/sIL-6R chez la souris est un effecteur majeur de l'activité des polynucléaires neutrophiles. L'IL-6, *via* son action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, explique la survenue de la fièvre, manifestation non spécifique et également assez fréquente au cours des poussées des maladies inflammatoires. L'IL-6 intervient sur le métabolisme lipidique en supprimant l'activité lipoprotéine lipase expliquant une augmentation du LDL-cholestérol, et une diminution du HDL-cholestérol, qui pourrait être une explication au risque d'athérosclérose au cours des maladies inflammatoires chroniques restant inflammatoires comme la PR.

Histoire du développement du tocilizumab

Le tocilizumab a été créé au Japon par Chugai en collaboration avec l'université d'Osaka en utilisant la technique de recombinaison génétique pour produire un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Il agit en inhibant l'activité de l'IL-6 en bloquant par compétition la fixation de l'IL-6 sur ses récepteurs solubles et membranaires (sIL-6R et mIL-6R). Le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R.

En avril 2005, le tocilizumab a été autorisé au Japon dans la maladie de Castelman et développé, dès juin de cette année, dans ce pays pour cette indication. Ensuite, en avril 2008, toujours au Japon, il a été approuvé pour les indications dans la PR, incluant la prévention des dommages anatomiques des articulations, dans l'arthrite chronique juvénile idiopathique à forme polyarticulaire et systémique.

L'approbation a été donnée par la suite en Inde et en Suisse. La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour le tocilizumab à Roche Registration Limited, le 16 janvier 2009, pour la PR selon des conditions précises (*videre infra*). L'homologation aux États-Unis du tocilizumab par la Food and Drug Administration (FDA) dans la PR date de janvier 2010, après échec d'au moins un traitement anti-TNF- α et avec la dose initiale de 4 mg/kg, possiblement augmentée à 8 mg/kg, en association avec le méthotrexate, ou un autre traitement de fond de la PR, ou en monothérapie. La FDA a demandé pour le tocilizumab un « reme » (*a Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), en particulier sur le plan événements cardiovasculaires.

Les grands essais cliniques internationaux

La stratégie de développement

Les effets du tocilizumab ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme. Les 2 premiers essais de phase II (1 au Japon, 1 au

Royaume-Uni) ont autorisé la poursuite de 3 autres essais au Japon, un autre international de phase II (étude Charisma) (5), puis la mise en place de 5 grandes études internationales de phase III ayant inclus plus de 4 000 patients souffrant de PR modérée à sévère, avec une méthodologie à chaque fois en double aveugle testant le tocilizumab éventuellement à différentes posologies *versus* un groupe contrôle dans différentes situations cliniques.

Étude Option (6)

L'objectif de l'étude OPTION (*tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate responders*) a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité du tocilizumab chez des patients souffrant de PR et ayant eu une réponse inadéquate au traitement par le méthotrexate. L'essai a comporté 623 patients qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 4 mg/kg, ou 8 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse en combinaison avec le maintien du méthotrexate à prise hebdomadaire. Une efficacité déterminée par les réponses dites « American College of Rheumatology » (ACR^{*}) 20 %, 50 % et 70 % a été démontrée à la fin des 24 semaines (ou la dernière observation) pour les 2 groupes tocilizumab en comparaison avec le groupe sans tocilizumab (tableau I).

Tableau I – Tocilizumab, étude option : évaluation de la réduction des signes et symptômes de la PR à 6 mois chez des patients adultes ayant eu une réponse insuffisante sous méthotrexate.

<i>Étude OPTION</i>	<i>Tocilizumab 8 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Tocilizumab 4 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Placebo + Méthotrexate</i>
Nombre de patients	205	213	204
Réponse ACR 20 (%)	58,5	47,9	26,5
Réponse ACR 50 (%)	43,9	31,5	10,8
Réponse ACR 70 (%)	22,0	12,2	2,0

Étude TOWARD (7)

L'objectif de l'étude TOWARD (*Tocilizumab in cOmbinaison With traditional dmARD therapy*) a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité du tocilizumab chez des patients souffrant de PR et ayant eu une réponse inadéquate à des traitements de fond de la PR. L'essai a comporté 1 216 patients qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse en combinaison avec le maintien du traitement de fond. Une efficacité déterminée par les réponses ACR 20, 50 et 70 a été démontrée à la fin des 24 semaines (ou la dernière observation) pour le groupe tocilizumab en comparaison avec le groupe sans tocilizumab (tableau II).

Tableau II – Tocilizumab, étude TOWARD : évaluation de la réduction des signes et symptômes de la PR à 6 mois après réponse inadéquate à au moins un des traitements de fond de la PR.

<i>Étude TOWARD</i>	<i>Tocilizumab 8 mg/kg + Traitements de fond (6 possibles)</i>	<i>Placebo + Traitements de fond (6 possibles)</i>
Nombre de patients	803	413
Réponse ACR 20 (%)	60,8	24,5
Réponse ACR 50 (%)	37,6	9,0
Réponse ACR 70 (%)	20,5	2,9

Étude RADIATE (8)

L'objectif de l'étude RADIATE (*RheumAtoiD arthriItis study in Anti-Tnf failurEs trial*) a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité du tocilizumab chez des patients souffrant de PR et ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par anti-TNF-alpha. L'essai a comporté 498 patients qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 4 mg/kg, ou à la dose de 8 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse en combinaison avec le maintien du méthotrexate à dose hebdomadaire. Une efficacité déterminée par les réponses ACR 20, 50 et 70 a été démontrée à la fin des 24 semaines (ou la dernière observation) pour les groupes tocilizumab en comparaison avec le groupe sans tocilizumab (tableau III).

Tableau III – Tocilizumab, étude RADIATE : évaluation de la réduction des signes et symptômes à 6 mois après réponse inadéquate à au moins un anti-TNF- α .

<i>Étude RADIATE</i>	<i>Tocilizumab 8 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Tocilizumab 4 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Placebo + méthotrexate</i>
Nombre de patients	170	161	158
Réponse ACR 20 (%)	50,0	30,4	10,1
Réponse ACR 50 (%)	28,8	16,8	3,8
Réponse ACR 70 (%)	12,4	5,0	1,3
Rémission DAS 28 (%) [*]	30,1	7,6	1,6
Réponse Eular bonne ou modérée	67,7	46,5	16,5

Étude AMBITION (9)

L'objectif de l'étude AMBITION (*Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy*) a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité du tocilizumab chez

des patients souffrant de PR en monothérapie en comparaison avec le méthotrexate. L'essai a comporté 673 patients qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg et un placebo de méthotrexate hebdomadaire ou un placebo de tocilizumab toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse avec le méthotrexate hebdomadaire. Une non-infériorité selon les réponses ACR 20, 50 et 70 a été démontrée à la fin des 24 semaines (ou la dernière observation) pour le groupe tocilizumab en comparaison avec le groupe méthotrexate, et en complément d'analyse un taux de réponses statistiquement significatif sous tocilizumab *versus* le groupe méthotrexate (tableau IV).

Tableau IV – Tocilizumab, étude AMBITION : évaluation de la réduction des signes et symptômes de la PR à 6 mois chez des patients naïfs ou sans méthotrexate depuis 6 mois.

<i>Etude AMBITION</i>	<i>Tocilizumab 8 mg/kg</i>	<i>Méthotrexate</i>
Nombre de patients	286	284
Réponse ACR 20 (%)	70	53
Réponse ACR 50 (%)	44	34
Réponse ACR 70 (%)	28	15
DAS 28 < 2,6 (%)	34	12
Diminution moyenne du DAS 28	3,3	2,2
Diminution moyenne du score HAQ*	0,7	0,6

Étude LITHE (10)

L'objectif de l'étude LITHE (*tociLizumab safety and THE prevention of structural joint damage trial*) a été d'évaluer l'efficacité en terme de prévention des dommages structuraux et la sécurité du tocilizumab chez des patients souffrant de PR ayant une réponse inadéquate au traitement par le méthotrexate. L'essai a comporté initialement 1 196 patients (1 190 analysés) ayant une PR active modérée à sévère malgré le méthotrexate. Les patients ont reçu le tocilizumab à la dose de 4 mg/kg, ou 8 mg/kg ou un placebo de tocilizumab toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse avec le maintien du méthotrexate hebdomadaire. Une non-réponse clinique justifiait un traitement dit « de sauvetage », éventuellement dès la 16^e semaine de l'essai, avec recours au tocilizumab 4 ou 8 mg/kg pour les patients du bras méthotrexate seul, et au tocilizumab 8 mg/kg pour les patients du groupe tocilizumab 4 mg/kg. Les critères d'efficacité à 1 an ont comporté les réponses ACR, l'aire sous la courbe du « Health Assessment Questionnaire » (HAQ), et les modifications du score anatomique radiologique de Sharp modifié selon Genant (score global, score érosion, score chondrolyse) par comparaison aux radiographies au début de l'essai. Une réponse positive a été constatée pour l'ensemble des variations moyennes de ces paramètres sous tocilizumab *versus* le groupe contrôle (tableau V).

Tableau V – Tocilizumab, étude LITHE : évaluation à 1 an de la réduction des signes et symptômes de la PR et de l'inhibition de la progression anatomique.

<i>Étude LITHE</i>	<i>Tocilizumab 8 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Tocilizumab 4 mg/kg + Méthotrexate</i>	<i>Placebo + Méthotrexate</i>
Nombre de patients	398	399	393
Réponse ACR 20 (%)	56	47	25
Réponse ACR 50 (%)	36	29	10
Réponse ACR 70 (%)	20	16	4
Inhibition de la progression radiologique par le score de Genant (%)	85	81	67
HAQ : moyenne de la variation de la diminution de l'aire sous la courbe	144,1	128,4	58,1

Les données LITHE à 2 ans ont été présentées par Fleischmann *et al.* (11). Le taux de patients en rémission selon le DAS a été de 48 % dans le groupe méthotrexate et tocilizumab 4 mg/kg, et de 65 % dans le groupe méthotrexate et tocilizumab 8 mg/kg (241 patients évalués à partir du groupe initial de 398 patients). Le pourcentage de patients n'ayant pas progressé sur le plan radiologique a été de 83 % sous tocilizumab 8 mg/kg à 2 ans.

Utilisation pratique

Posologie européenne

Le médicament tocilizumab est fourni sous forme d'une solution à diluer avec du chlorure de sodium pour perfusion (flacon de 80, 200 et 400 mg, à raison de 20 mg/ml de solution à diluer, volume final 100 ml). La dose recommandée chez l'adulte (quel que soit l'âge) est de 8 mg par kilogramme de poids corporel administrée en perfusion d'une heure, sur un rythme habituel toutes les 4 semaines. La dose minimale est de 480 mg (mais la FDA a donc recommandé une posologie initiale de seulement 4 mg/kg, *videre supra*). Les doses supérieures à 1 200 mg n'ont pas été testées. La demi-vie du tocilizumab est dépendante de la concentration. À l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la demi-vie effective du tocilizumab diminue de 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre 2 perfusions.

Indications

L'indication dans la PR en Europe est la suivante : traitement de la PR en association avec le méthotrexate, pour la PR active, modérée ou sévère, chez les patients adultes,

qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Le libellé européen autorise ainsi un traitement par tocilizumab sans recours préalable à un traitement anti-TNF-alpha chez les patients ayant une réponse insuffisante à un traitement comme le méthotrexate, ce qui est une situation assez fréquente, les rémissions sous méthotrexate seul dans la PR étant rares. Il autorise aussi le tocilizumab sans prise concomitante de méthotrexate en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du méthotrexate n'est pas appropriée.

Des indications en dehors de la PR existent. La maladie de Castelman a été la 1^{re} indication. Les affections à traduction systémique IL-6 dépendante, comme la maladie de Still de l'adulte (12, 13), la maladie de Takayasu (14), la polychondrite atrophiante (15), l'amylose AA (prévention, traitement des complications), le syndrome de Schnitzler sont en cours de discussion ou d'étude. L'arthrite juvénile idiopathique (16) fait l'objet d'un chapitre de ce livre.

Effet attendu. Délai

Les patients souffrant de PR et recevant le tocilizumab ont une probabilité de réponse supérieure à celle des patients traités par le méthotrexate. Les patients souffrant de PR et ayant une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond classique ont une probabilité de réponse 4 fois plus élevée quand ils reçoivent du tocilizumab avec le maintien du traitement de fond en comparaison avec ceux ne recevant que le traitement de fond. Les patients souffrant de PR et ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF- α , ont une probabilité de réponse près de 9 fois plus élevée quand ils ont reçu du tocilizumab avec du méthotrexate en comparaison avec ceux ne recevant que le méthotrexate.

L'effet clinique thérapeutique bénéfique du tocilizumab est similaire chez les sujets souffrant de PR et âgés de plus de 18 ans quels que soient l'âge (moins de 65 ans, ou plus de 65 ans), le sexe, la présence ou non du facteur rhumatoïde, le nombre de traitements précédents, l'état de la maladie, la durée d'évolution de la PR (PR récente et PR établie). Sous une dose mensuelle de 8 mg/kg de tocilizumab, l'amélioration est attendue pour la diminution du nombre d'articulations gonflées, et douloureuses, l'évaluation de la douleur, les scores de handicap, l'évaluation globale par le patient et par le médecin.

Sur le plan biologique, une diminution rapide du taux sérique de la CRP est attendue (dès la 2^e semaine), de même progressivement qu'une diminution de la vitesse de sédimentation globulaire et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A, une normalisation des taux de plaquettes et une augmentation des concentrations en hémoglobine *via* la diminution des effets induits par l'IL-6 sur la production d'hépcidine. Une normalisation du taux de l'IL-6 sérique pourrait être un marqueur prédictif d'arrêt prolongé de la corticothérapie associé chez des patients souffrant de PR et recevant du tocilizumab.

La significativité de l'efficacité thérapeutique du tocilizumab définie par les variations des indices CDAI et SDAI (ce dernier comportant le paramètre CRP) est semblable à 6 mois, indiquant que la réponse favorable n'est pas liée uniquement à l'action cible sur la production de la CRP. En regroupant les essais TOWARD, OPTION, LITHE avec les patients sous tocilizumab 8 mg/kg (taux de réponse ACR 20, 50 et 70 respectivement 68, 40, 20 %), et en regardant les pourcentages de réponses des différents paramètres de la réponse ACR dans les 3 groupes ACR 20, 50 et 70, on constate que l'item CRP a été vérifié respectivement dans 94, 97 et 95 % des cas, l'item HAQ dans 42, 38 et 29 % des cas et l'item douleur dans 37, 49 et 56 % des cas.

La réponse clinique sous tocilizumab parfois rapide peut nécessiter une période de 2 à 4 mois, voire 6 mois selon Keystone *et al.* (17) d'après une analyse *post-hoc* portant sur 286 patients sous tocilizumab 8 mg/kg et 284 patients sous méthotrexate ayant démontré que 49 % des patients qui ont obtenu une réponse ACR 70 à la 24^e semaine (39/80) l'avaient développée entre le 3^e et le 6^e mois.

La réponse à long terme se maintient selon les études actuelles pendant au moins 1 an et le recul dans l'étude STREAM (*long-term Safety and efficacy of Tocilizumab, an anti-interleukin-6 REceptor monoclonal Antibody, in Monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis [the STREAM study] : evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study*) est de 5 ans (18). L'étude contrôlée LITHE est en faveur d'une efficacité structurale anatomique, retrouvée aussi avec l'étude ouverte SAMURAI (19) à 3 ans. Le taux de rémission définie par un score du DAS 28 < 2,6 constaté dans les essais contrôlés est de 28 à 47 %.

La prédiction de la réponse thérapeutique sous tocilizumab dans la PR par la pharmacogénomique est une voie d'étude riche, dans la mesure où l'on connaît la diversité des « Snps » (*Single Nucleotides Polymorphisms*) promoteurs de l'IL-6 qui interviennent dans la quantité d'IL-6 produite selon différents stimulus. La démonstration de la haute probabilité de réponse serait alors un argument de prescription, avec des conséquences financières et en terme de rapport bénéfices/effets secondaires (plutôt que l'approche actuelle « essayons et voyons »).

Effets secondaires

Le risque infectieux

Les infections à traduction grave, pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, septicémie, diverticulite, arthrite infectieuse, sont favorisées par la PR, la dose de tocilizumab, les traitements associés (la corticothérapie), des risques liés à des comorbidités du patient. Le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg associé à un traitement de fond a été de 5,3 événements pour 100 patients-années ou 4,7 selon van Vollenhoven *et al.* (20) vs 3,9 dans les groupes placebo avec traitement de fond, et 3,6 pour le tocilizumab en monothérapie (1,5 sous méthotrexate).

Des infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngites, rhinites sont très fréquentes, des infections comme une cellulite, une pneumonie, un herpès labial, un zona, fréquentes, des diverticulites peu fréquentes.

Les infections sévères ou actives sont une contre-indication au traitement par tocilizumab.

La détection précoce d'une infection grave sous tocilizumab tient compte de l'atténuation possible des signes et symptômes d'inflammation aiguë suite à la suppression de la réponse de phase aiguë sous tocilizumab, en particulier dans l'interprétation des taux de CRP et des polynucléaires neutrophiles. L'information du patient sur la réalité du risque infectieux permet d'assurer une prise en charge rapide et adaptée.

Le dépistage de la tuberculose est effectué avant la mise sous tocilizumab et si une tuberculose latente est présente, le traitement approprié est donné. Sur 5 733 patients ayant reçu au moins une perfusion de tocilizumab, seulement 6 cas de tuberculose maladie ont été diagnostiqués pour une période d'exposition de 10 552 patients-années.

La prévention des infections postopératoires après intervention programmée n'est pas codifiée. Une équipe a poursuivi le tocilizumab chez 22 patients opérés, en précisant l'impact sur la suppression de la fièvre et l'absence d'augmentation de la CRP en postopératoire (21). La question est posée toutefois d'un arrêt transitoire du traitement en fonction de la demi-vie du tocilizumab.

Réactions à la perfusion

Certaines réactions liées à la perfusion (pendant et dans les 24 heures suivant la perfusion) sont fréquentes (6,9 % des patients) hypertension, céphalées, rash, urticaire, et d'autres plus graves peu fréquentes (0,3 % des patients) manifestations anaphylactiques ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les troubles digestifs

Des ulcérations buccales, une gastrite sont fréquentes, une stomatite peu fréquente. Des perforations diverticulaires chez des patients ayant une diverticulose ou une diverticulite (reconnues au cours de la corticothérapie) sont décrites de façon rare mais certaine sous tocilizumab. La survenue d'une douleur abdominale, d'une hémorragie intestinale, d'un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre conduit à rechercher une telle complication qui peut se manifester par une péritonite purulente, une perforation gastro-intestinale basse, une fistule, des abcès. De façon précise, selon van Vollenhoven *et al.* (20), sous tocilizumab, l'incidence des complications digestives, sous forme de perforations digestives a été pour 100 patients-années de 0,01 pour l'estomac et le duodenum, 0,03 pour l'intestin grêle, 0,02 pour l'appendice, et 0,19 pour le colon.

La cytolyse hépatique

L'élévation transitoire des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) est fréquente, celle de la bilirubine totale peu fréquente. Une cytolyse semble fréquente dans les suites

immédiates de la perfusion de tocilizumab. Le contrôle des transaminases est réalisé avant la perfusion envisagée. Si la valeur des ALAT/ASAT est de 1 à 3 fois la limite supérieure de la normale, la dose de méthotrexate est modifiée si approprié. Si la cytolysse perdure dans l'intervalle, la posologie de tocilizumab est réduite à 4 mg/kg jusqu'à normalisation des transaminases. Selon l'état clinique, le traitement est réinstauré à 4 ou 8 mg/kg. Si la cytolysse hépatique est de 3 à 5 fois la limite supérieure de la normale, le tocilizumab est interrompu jusqu'à ce que les transaminases reviennent à moins de 3 fois la limite supérieure de la normale. Le traitement par tocilizumab est alors repris à la posologie de 4 ou 8 mg/kg. Si les transaminases restent augmentées au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, le tocilizumab est arrêté. Des transaminases supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (1,4 % des patients sous tocilizumab + méthotrexate, 0,7 % des patients sous tocilizumab seul) impliquent l'arrêt du tocilizumab.

Les anomalies hématologiques

La leuconéutropénie est fréquente (3,4 % des patients recevant 8 mg/kg de tocilizumab avec un traitement de fond). La diminution du taux de polynucléaires neutrophiles par rapport à la valeur initiale du patient est habituelle dans les 48 heures suivant la perfusion du tocilizumab avec une réaugmentation de ce taux dans la semaine suivante. Il est conseillé de faire la NFS au plus tôt une semaine après la perfusion.

Une leuconéutropénie inférieure à 500/mm³ implique l'arrêt du tocilizumab. Une valeur des polynucléaires neutrophiles entre 500 et 1 000/mm³ fait interrompre le tocilizumab, et une fois le taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1 000/mm³, le traitement est repris à 4 mg/kg et augmenté à 8 mg/kg si l'état clinique le permet. Une valeur supérieure à 1 000/mm³ autorise la poursuite du traitement.

L'expression membranaire du CD64 par polynucléaires neutrophiles (au-dessus de 2 000 molécules par cellules) pourrait être un marqueur d'infection chez les patients recevant du tocilizumab.

Une thrombopénie avec un taux de plaquettes en dessous de 50 000/mm³ implique l'arrêt du tocilizumab. Un taux de plaquettes entre 50 000 et 100 000/mm³ implique l'interruption du tocilizumab, avec reprise quand le taux de plaquettes est à nouveau supérieur à 100 000/mm³ avec une dose de 4 mg/kg, qui est augmentée à 8 mg/kg si l'état clinique le permet.

Les anomalies des examens lipidiques

Les patients souffrant d'une PR ont des risques vasculaires reconnus liés à la persistance d'une activité et d'une évolutivité de la PR, la prise d'une corticothérapie prolongée ou des facteurs de comorbidités vasculaires (diabète, HTA, dyslipidémie antérieure, angor, tabagisme). Un effet surajouté vasculaire du tocilizumab est craint à cause des modifications lipidiques, mais pourrait être, s'il existe, contrebalancé par un meilleur contrôle de l'inflammation systémique. Ce point est en cours d'évaluation.

Effets secondaires divers

Les céphalées, les vertiges sont fréquents. Si un patient développe des sensations vertigineuses, il doit être averti de ne pas conduire ni d'utiliser de machines.

Un rash, un prurit sont fréquents, une urticaire peu fréquente. Une hypertension artérielle est fréquente. Une conjonctivite est fréquente. Des anticorps anti-tocilizumab ont été constatés chez 1,6 % des patients. Il n'y a pas d'induction connue d'auto-anticorps antinucléaires.

Prévention des effets secondaires

La prévention repose sur différentes mesures inscrites sur une fiche ou une carte d'information sur le tocilizumab dédiée et remise au patient.

La vérification des vaccinations est nécessaire. Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne sont pas administrés simultanément avec le tocilizumab. Si une vaccination contre la fièvre jaune est nécessaire, l'idéal est de la réaliser avant l'initiation du traitement (4 semaines avant le début du tocilizumab). Si une intradermoréaction à la tuberculine est négative, il ne faut pas faire le BCG qui est un vaccin vivant. La vaccination contre le pneumocoque est réalisée tous les 3 à 5 ans. La vaccination contre les différentes formes de grippe est conseillée. Le programme de vaccination est adapté si nécessaire en fonction des décisions déjà prises les années précédentes.

La recherche de foyers infectieux latents est une préoccupation constante : ORL, sinusiens, dentaires (panoramique dentaire), urinaire, cutané, dilatation des bronches, BPCO, diverticulose ou diverticulite. Le risque infectieux potentiel est évalué : diabète, corticothérapie associée. Une infection aiguë est une contre-indication au traitement, et de même une infection chronique.

Les transaminases sont contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois, puis si tout va bien toutes les 12 semaines. La NFS est surveillée toutes les 4 à 8 semaines compte tenu des risques de leuconéutropénie et de thrombopénie. Une surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine) est nécessaire : l'insuffisance rénale légère (clairance de la créatininémie entre 50 et 80 ml/min) n'implique pas d'ajustement de la dose de tocilizumab. L'influence de l'insuffisance rénale modérée à sévère n'a pas été étudiée avec le tocilizumab.

Le risque de survenue d'une réaction anaphylactique au cours de l'administration de tocilizumab implique de pouvoir mettre en œuvre un traitement approprié en urgence.

Un contrôle des examens lipidiques, en particulier le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides à l'initiation du traitement, puis 4 à 8 semaines après le début du traitement peut conduire à la prescription d'un traitement hypolipémiant. Les comorbidités vasculaires font l'objet d'une prise en charge appropriée.

Le risque de démyélinisation du système nerveux central est inconnu sous tocilizumab.

Les patients souffrant de PR ont une augmentation du risque d'affections malignes et une surveillance individuelle sur ce plan est adaptée en fonction des bonnes pratiques cliniques compte tenu des différentes thérapeutiques, des comorbidités et des facteurs de risque identifiés. La réponse fournie par l'apport des cohortes suivies sur de longues périodes sera déterminante.

Des interactions tocilizumab avec d'autres médicaments sont reconnues, car l'IL-6 supprime l'expression d'isoenzymes du CYP 450. Le tocilizumab peut du même coup restaurer leur expression, avec comme conséquences une vigilance à la fois lors de l'instauration et lors de l'interruption du tocilizumab pour des traitements comme les benzodiazépines, la warfarine, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline.

Une femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tocilizumab et jusqu'à 6 mois après son arrêt. L'excrétion du tocilizumab dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

L'information et l'éducation du patient permettent une réactivité rapide avec consultation avec le médecin généraliste ou un membre de l'équipe hospitalière où se font les perfusions mensuelles de tocilizumab, ou un médecin spécialiste selon les symptômes ou signes en cause. La difficulté lors de la survenue d'effets secondaires est de savoir chez ces patients polymédicamentés quelle stratégie adopter : l'ajustement du traitement doit-il se faire vis-à-vis du tocilizumab, du méthotrexate ou d'un autre médicament ? Les parts respectives de responsabilité du tocilizumab ou du méthotrexate en cas de cytolysse ou de cytopénie sont potentiellement difficiles à différencier avec des conduites proposées (*videre supra*) à adapter à chaque patient.

Des fiches pratiques (à actualiser) de prise en charge des patients sous tocilizumab ont été écrites (22).

Fiche résumée de prescription européenne du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde

Indication européenne

PR active, modérée ou sévère, chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF-alpha, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie (intolérance ou maintien inapproprié du méthotrexate).

Posologie européenne

Tocilizumab 8 mg/kg en perfusion d'une heure 1 fois par mois en hôpital de jour toutes les 4 semaines. Demi-vie effective du tocilizumab diminuant de 14 à 8 jours à l'état d'équilibre.

Effet attendu

En quelques semaines ou quelques mois. Diminution du nombre d'articulations gonflées, et douloureuses, de la douleur globale, des scores de handicap, amélioration des EVA réponse globale par le patient et le médecin. Diminution rapide du taux sérique de la CRP dès la 2^e semaine. Diminution de la VS. Normalisation du taux de plaquettes, correction de l'anémie.

Examens avant la 1^{re} perfusion

- ☐ Vérification de l'absence d'infection active en particulier ORL, pulmonaire, cutanée, urinaire, digestive.
- ☐ Dépistage standardisé adapté selon le parcours du patient d'une tuberculose latente.
- ☐ Dépistage infections virales VHB, VHC, et avec l'accord du patient VIH.
- ☐ Transaminases, NFS-plaquettes, clairance de la créatinine.
- ☐ Évaluation clinique de la PR, radiographies des mains et poignets.
- ☐ Examens lipidiques, cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides.
- ☐ Évaluation des facteurs de risque vasculaire.
- ☐ Antécédents personnels (notion d'une néoplasie ?).
- ☐ Chez la femme en activité génitale, contraception efficace.

Examens avant chaque perfusion mensuelle

- ☐ Absence ou présence dans l'intervalle des éléments suivants : infection, céphalées, sensations vertigineuses, rash, prurit, urticaire, conjonctivite, stomatite, symptômes ou signes digestifs gastriques ou intestinaux : douleur abdominale, hémorragie intestinale, trouble inexpliqué du transit intestinal avec ou non fièvre faisant craindre une diverticulite éventuellement perforée.
- ☐ Pression artérielle, pouls, examen articulaire, examen général.
- ☐ Résultats des examens biologiques transaminases, NFS-plaquettes, clairance de la créatinine, avec des conduites à tenir définies, en particulier en cas de cytolyse, leuconeutropénie, thrombopénie.
 - Autorisation ou non de la perfusion de tocilizumab immédiate, décalée, avec décision de la dose possible. Ou contre-indication : infection aiguë, cytolyse à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, leuconeutropénie $< 1\,000/\text{mm}^3$, thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$.
 - Surveillance pendant la perfusion et dans les 2 heures suivantes.

Programmation de la suite du traitement.

- Prévention des effets secondaires.
- Fiche ou carte d'information sur le tocilizumab dédiée et remise au patient, au rhumatologue privé, au médecin généraliste. Vérification des vaccinations.
- Contrôles sanguins adaptés (ASAT, ALAT, NFS, créatininémie, examens lipidiques).
- Le risque de survenue d'une réaction anaphylactique au cours de l'administration de tocilizumab implique de pouvoir mettre en œuvre un traitement approprié en urgence dans l'unité de perfusion. Précision des traitements associés.
- L'information et l'éducation du patient permettent une réactivité rapide avec consultation avec le médecin généraliste, le ou les rhumatologues, l'infirmière d'hôpital de jour, ou un médecin spécialiste selon les symptômes ou signes en cause.

Références

1. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T (2002) The paradigm of IL-6 : from basic science to medicine. *Arthritis Res* 4 (suppl 3): S233-S242
2. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E (2009) Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity reviews* 8: 538-42
3. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL (2009) Tocilizumab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 69: 609-32
4. Dayer JM, Choy E (2010) Therapeutic targets in rheumatoid arthritis : the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 49: 15-24
5. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J *et al.* (2006) Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 54: 2817-29
6. Smolen J S, Beaulieu A, Rubbert-Roth A *et al.* (2008) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 371: 987-97
7. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL *et al.* (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 58: 2968-80
8. Emery P, Keystone E, Tony HP *et al.* (2008) Il-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics : results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67: 1516-23
9. Jones G, Sebba A, Gu J *et al.* (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis : the AMBITION Study. *Ann Rheum Dis* 69: 88-96

10. Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J *et al.* (2009) Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate : the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 68 (suppl) (abstract) OP-0157
11. Fleischmann R, Burgos-vargas R, Alecock E *et al.* (2009) LITHE : tocilizumab inhibits radiographic progresion and improves physical function in rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) at 2 years with increasing clinical efficacy over time [abstract]. *Arthritis Rheum* 60 (Suppl) 10 : 637
12. Iwamoto M, Nara H, Hirata D *et al.* (2002) Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 46: 3388-9
13. De Bandt M, Saint-Marcoux B (2009) Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 68: 153-4
14. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T (2008) Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 58: 1197-1200
15. Kawai M, Hagihara K, Hirano T *et al.* (2009) Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology* 48: 318-9
16. Yokota S, Imagawa T, Mori M. *et al.* (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371: 998-1006
17. Keystone EC (2009). Benefit of continuing treatment beyond 12 weeks in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab or methotrexate monotherapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 60 (Suppl 10) : 410
18. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K *et al.* (2009) Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study) : evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-4
19. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N *et al.* (2007) Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66: 1162-7
20. van Vollenhoven RF, Siri D, Furie R *et al.* (2009) Long-term safety and tolerability treatment in patients with rheumatoid arthritis and a mean treatment duration of 2.4 years [abstract]. *Arthritis Rheum* 60 (Suppl 10) : 1955
21. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H *et al.* (2009) Laboratory and febrile features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 68: 654-7
22. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, *et al.* (2009) Prise en charge pratique des patients sous tocilizumab. Fiches pratiques élaborées par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) Section de la Société Française de Rhumatologie (SFR). *Rev Rhum* 76 (hors-série n° 2) : 1-87

Les critères de choix d’une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde

D.Wendling

La maladie	110
Le patient.....	111
Les traitements antérieurs	112
La biothérapie	112
Les données de la littérature	117
Les recommandations.....	118
Les facteurs prédictifs de réponse, de tolérance	119
Le médecin	119
Essai de synthèse	119
Références.....	120

Points importants

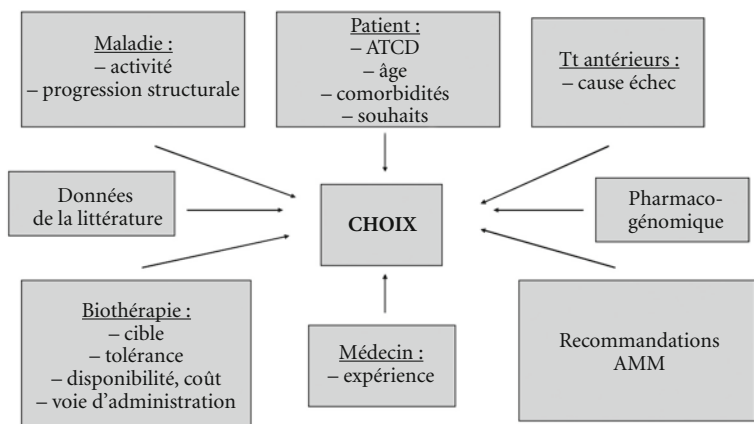
- La prescription d’une biothérapie ciblée n’est jamais automatique.
- Les biothérapies disponibles sont d’une grande efficacité, mais toutes les biothérapies ne se valent pas pour un patient donné.
- Les données publiées sur le risque d’infection grave ou de tuberculose ne sont pas identiques pour toutes les biothérapies, mais la prudence s’impose dans tous les cas.
- On peut en dire de même pour le risque théorique de tumeur.
- Un nouvel anti-TNF peut être efficace dans des cas où un autre anti-TNF a échoué.
- Il faut viser, comme critère d’efficacité, le confort immédiat du patient (inflammation), mais aussi le ralentissement significatif voire l’arrêt de la progression anatomique (radiologique) de la destruction, ce qui peut justifier de changer de biothérapie chez un patient donné.

Avec l'augmentation du nombre d'agents biologiques potentiellement indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est apparu un nouveau problème : celui du choix d'une biothérapie de la PR. Celui-ci ne doit pas être cause d'angoisse pour le thérapeute, mais être considéré comme la conséquence d'un plus grand nombre d'options possibles, et une chance pour le patient et le médecin.

Il n'existe pas de schéma universel rigide ou de recette applicable à tout patient, mais en fait de nombreux déterminants impliqués dans la prise de décision, qui résultera finalement d'un subtil mélange et de la concordance de ces différents déterminants. Cela permet au prescripteur d'exercer pleinement son art de médecin.

Les différents déterminants du choix d'une biothérapie de la PR nécessitent une connaissance actualisée de la maladie, ses hypothèses immunopathogéniques, son évaluation, ses éléments évolutifs et de pronostic, une évaluation précise de l'état du patient, de ses comorbidités et une connaissance actualisée des différentes biothérapies disponibles (cible, profil de tolérance, mode d'administration...). Cette étape préalable est indispensable et prend du temps et peut nécessiter un avis collégial.

De façon schématique, on peut retenir différents groupes de déterminants impliqués dans la décision thérapeutique (fig. 1). Le schéma se complique par la possible interrelation de différents déterminants entre eux.



DW 2009

Fig. 1 – Les différents déterminants du choix d'une biothérapie.

La maladie

C'est le premier élément pris en compte qui amènera à envisager une intensification thérapeutique par l'utilisation d'une biothérapie.

– C'est principalement l'activité de la maladie qui représente le moteur de la décision. L'objectif d'une stratégie thérapeutique étant actuellement la rémission ou un faible niveau d'activité. En pratique courante, cette activité est évaluée par le DAS (*Disease Activity Score*), avec pour définition de rémission et de faible niveau d'activité, respectivement des scores de DAS 28* de 2,6 et 3,2. Une PR avec DAS supérieur à 3,2 n'est

donc pas suffisamment contrôlée et justifie une adaptation thérapeutique. Ces valeurs doivent prendre en compte le traitement en cours, en particulier la posologie éventuelle de corticoïdes par voie générale (celle-ci devant être inférieure à la dose guide de 10 mg/j ou 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisone en traitement continu) (1).

- Le deuxième élément majeur de la maladie à prendre en compte est l'état structural*, et en particulier la notion de progression structurale, avec le concept de progresseur radiographique rapide. Ce paramètre de progression structurale est à considérer, même en cas de rémission ou de faible activité clinique, et justifie une intensification thérapeutique.
- Le retentissement fonctionnel, apprécié globalement par le HAQ* (*Health Assessment Questionnaire*) en pratique, participe également à l'évaluation de la maladie.
- L'ancienneté de la maladie peut moduler la décision. Les formes récentes de la maladie sont plus à même d'entrer en rémission ou en faible niveau d'activité.
- Du point de vue biologique, à côté du syndrome inflammatoire, déjà pris en compte dans le DAS, c'est surtout la présence et le taux d'auto-anticorps (facteurs rhumatoïdes* et principalement anti-CCP* ou ACPA) qui pèsent dans la décision. Cela a été observé dans le travail du groupe STPR (2). La combinaison de ces facteurs « maladie » (niveau d'activité élevée, progression radiologique, ACPA +) peut conduire à proposer une biothérapie en 1^{re} ligne de traitement de fond d'une PR (1).

Le patient

C'est le second déterminant majeur du choix.

- L'âge est un premier élément pertinent. En effet, les études ont surtout concerné les patients d'âge moyen, or dans la pratique, le rhumatologue est de plus en plus souvent confronté à des sujets de plus de 75 ans, dont la PR est mal contrôlée par le traitement conventionnel. Les sujets âgés ont plus de risque de comorbidités et un risque de complications infectieuses plus marqué, cette situation peut amener à considérer une biothérapie potentiellement moins à risque infectieux que les anti-TNF, ou à réduire les posologies.

À l'inverse, chez des sujets jeunes, un désir de grossesse ou de paternité doit être pris en compte et fera proposer un agent biologique à demi-vie courte (par exemple pour les anti-TNF : etanercept plutôt qu'un anticorps monoclonal).

- La profession peut faire apparaître des contraintes (voyages, déplacements) susceptibles d'exposer au risque infectieux, ou de faire opter pour une administration sous-cutanée et espacée.
- Les comorbidités et antécédents sont à analyser avec précision : diabète, insuffisance cardiaque, néoplasies (type et ancienneté), neurologiques, hypogammaglobulinémie, peuvent faire réfuter telle ou telle biothérapie.
- L'état du capital veineux peut orienter le choix, si celui-ci est de mauvaise qualité, vers un agent biologique administré par voie sous-cutanée.
- L'indice de masse corporelle doit être pris en considération, car toutes les biothérapies ne sont pas administrées selon le poids, et cela peut induire des variations de réponse (par exemple, une PR de 50 kg ou de 110 kg aura la même dose administrée

- d'etanercept ou d'adalimumab), certaines situations peuvent donc faire préférer une biothérapie dont la posologie est administrée en fonction du poids.
- Le mode de vie (voyages en zones d'endémie tuberculeuse, contact possible avec des sujets tuberculeux), compliance et observance thérapeutiques, contexte ethnique éventuellement, sont à prendre en considération.
 - Enfin, les souhaits du patient doivent être reconnus : préférence ou aversion de la voie intraveineuse, de l'hospitalisation, même de jour.

Les traitements antérieurs

Il est important de savoir si la biothérapie vient après un ou plusieurs traitements de fond conventionnels, ou bien après un ou plusieurs traitements par agents biologiques. En cas de traitement biologique antérieur, il faut analyser la cible du 1^{er} traitement biologique et la cause d'échec de celui-ci : s'agit-il d'un échec primaire (absence de réponse), d'un échec secondaire (échappement après une réponse initiale), ou d'un effet secondaire ? Cet aspect est particulièrement pertinent après échec d'un premier agent anti-TNF. Dans cette situation, différentes options sont envisageables : soit une commutation (switch) entre les différents anti-TNF, soit un changement au profit d'une biothérapie ayant une autre cible (ce qui est devenu possible du fait de la multiplication des biothérapies). En cas d'inefficacité d'un premier anti-TNF, une commutation est possible. Les études rétrospectives et des registres ont montré que la non-réponse à un anti-TNF ne préjuge pas de la non-réponse à un 2^e agent anti-TNF. Dans ce cas, si le 1^{er} anti-TNF utilisé est un anticorps, le 2^e proposé sera logiquement le récepteur soluble, et inversement. Cependant, l'efficacité du 2^e anti-TNF est moindre en cas d'arrêt du 1^{er} anti-TNF pour inefficacité, en particulier primaire, par rapport à un arrêt pour intolérance (cf. infra). Le changement de cible de biothérapie s'envisage en cas d'intolérance sévère qui contre-indique la reprise d'un anti-TNF, mais également en cas d'inefficacité primaire, dans laquelle il peut paraître légitime de changer de cible thérapeutique. Dans ces cas (inefficacité primaire d'un anti-TNF), selon les AMM, les possibilités sont (par ordre alphabétique) abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab, même si certains peuvent être utilisés avant un anti-TNF (anakinra, tocilizumab).

La biothérapie

Les caractéristiques de la biothérapie (tableau I) représentent un déterminant majeur parmi les critères de choix.

- Ainsi, il convient de tenir compte des libellés des AMM (autorisation de mise sur le marché) (tableau II) qui balisent la prescription. On prendra pour exemple la notion d'échec à au moins un anti-TNF pour l'indication actuelle de l'abatacept ou du rituximab, ce qui définit, de fait, un ordre dans l'utilisation de ces biothérapies, mais avec la possibilité, en cas de forme sévère et évolutive, d'envisager une biothérapie comme 1^{er} traitement de fond (anti-TNF, tocilizumab). Il convient de respecter les contre-indications (tableau II), ce qui établit parfois une sélection négative ; par exemple une insuffisance cardiaque sévère ne permet pas d'envisager un anti-TNF ou le rituximab.

Tableau I – Les différentes biothérapies disponibles en France en 2009 pour la PR.

<i>Agent biologique</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Cible thérapeutique</i>
infiximab	Remicade® (1)	TNF
etanercept	Enbrel®	TNF
adalimumab	Humira®	TNF
anakinra	Kineret®	IL-1
rituximab	Mabthera® (1)	CD-20 (lymphocyte B)
abatacept	Orencia® (1)	Costimulation Lymphocyte T
tocilizumab	RoActemra® (1)	IL-6

(1) : dispensation et usage hospitalier.

Tableau II – Libellés d'AMM et contre indications des biothérapies.

<i>Agent biologique</i>	<i>Indication dans la PR</i>	<i>Contre-indications</i>	<i>Date de mise sur le marché</i>
infiximab	Associé au MTX, maladie active, en réponse insuffisante aux traitements de fond, dont le MTX, maladie active, sévère évolutive, non traitée par MTX ou autres traitements de fond	Tuberculose, Infections sévères, opportunistes Insuffisance cardiaque (stade III/IV) Antécédent d'hypersensibilité à l'infiximab, protéines murines	1999
etanercept	Associé au MTX, PR modérément à sévèrement active en réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX Monothérapie si intolérance au MTX PR sévère active et évolutive non précédemment traitée par MTX	Hypersensibilité à l'un des composants Septicémie ou risque de septicémie Infection évolutive, chronique ou localisée	1999

Tableau II (suite)

<i>Agent biologique</i>	<i>Indication dans la PR</i>	<i>Contre-indications</i>	<i>Date de mise sur le marché</i>
adalimumab	Associé au MTX, PR modérément à sévèrement active en réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX Monothérapie si intolérance au MTX PR sévère active et évolutive non précédemment traitée par MTX	Hypersensibilité au produit Tuberculose évolutive ou autres infections sévères et infections opportunistes Insuffisance cardiaque (classe III/IV)	2003
anakinra	En association au MTX, PR dont réponse au MTX seul non satisfaisante	Hypersensibilité au produit ou aux protéines d' <i>E. Coli</i> Insuffisance rénale sévère	2002
rituximab	En association au MTX, PR active sévère en réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF	Hypersensibilité au produit ou aux protéines murines Infections sévères évolutives Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée	2007
abatacept	En association au MTX, PR active modérée à sévère, en réponse insuffisante ou intolérance à d'autres traitements de fond dont au moins un anti-TNF	Hypersensibilité au produit Infections sévères et incontrôlées	2007
tocilizumab	En association au MTX pour traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF	Hypersensibilité au produit Infection sévère active	2009

– Les autres caractéristiques de la biothérapie (tableau III) peuvent également peser dans le choix thérapeutique. Le type d'agent biologique est à prendre en compte : les anticorps monoclonaux chimériques exposent à un risque plus important de réaction d'immunisation (contre la portion murine de l'anticorps) ; un arrêt pour réaction à l'administration d'un 1^{er} anticorps monoclonal chimérique (par exemple infliximab) doit rendre prudent quant à l'utilisation ultérieure d'un autre anticorps monoclonal chimérique (exemple rituximab). Le même ciblage peut être obtenu avec des agents biologiques de mode d'action différent (exemple : inhibition du TNF possible par anticorps monoclonaux et par protéine de fusion du récepteur soluble) ; en cas de changement dans la même classe, il paraît logique d'utiliser un mode d'action différent.

Tableau III – Caractéristiques simplifiées comparatives des biothérapies.

<i>Agent biologique</i>	<i>Type d'agent biologique</i>	<i>Demi-vie</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Posologie</i>	<i>Fréquence</i>
infiximab	Anticorps monoclonal Chimérique anti-TNF- α	10 j	Perfusion IV durant 2 heures	3 mg/kg	S0, S2, S6, puis toutes les 6 semaines
etanercept	Protéine de fusion du récepteur p75 du TNF et Fc d'IgG1 humaine	70 h	Injection sous cutanée	50 mg	Par semaine
adalimumab	Anticorps monoclonal humain recombinant anti-TNF	13 j	Injection sous-cutanée	40 mg	Toutes les 2 semaines
anakinra	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine	6 h	Injection sous-cutanée	100 mg	Chaque jour
rituximab	Anticorps monoclonal chimérique anti CD 20	20 j (9-36)	Perfusion IV sur 6 heures + prémédication IV (corticoïdes, anti-histaminique)	1 000 mg	J0, J15
abatacept	Protéine de fusion entre CTLA-4 et Fc Ig	13 j	Perfusion IV sur ½ heure	10 mg/kg	S0, S2, S4 puis 1X/mois
tocilizumab	Anticorps monoclonal humanisé antirécepteur de l'IL-6	8-14 j	Perfusion IV sur 1 heure	8 mg/kg	Toutes les 4 semaines

- La demi-vie de l'agent biologique peut faire partie des critères de choix. En effet, chez un sujet jeune, un projet ultérieur de grossesse ou de paternité, ou de chirurgie programmée (par exemple une arthroplastie de hanche ou de genou dans le cadre de la PR) peuvent faire privilégier une biothérapie ayant une demi-vie courte qui soulèvera moins de problèmes, l'arrêt de 5 demi-vies avant la conception ou le geste chirurgical étant plus court, le risque de reprise de l'activité de la PR est moins grand (3).
- La posologie, fixe pour certains agents, adaptée en fonction du poids pour d'autres peut avoir une influence, les posologies fixes pouvant correspondre à un sous-dosage chez des patients obèses.
- La voie d'administration et sa fréquence vont impacter en pratique la vie des patients. Les agents administrés en perfusion IV nécessitent un déplacement du patient dans une structure adaptée (hôpital le plus souvent), pour des durées variables selon les biothérapies (1/2 heure à plus de 6 heures), susceptible d'interférer avec l'activité

professionnelle des patients ; certaines situations feront ainsi privilégier une biothérapie en administration sous-cutanée, plus souple pour l'emploi du temps des patients et l'organisation des structures médicales, et avec moins de surcoût potentiel pour l'assurance maladie. La fréquence des injections (entre 1 fois par jour et 1 fois toutes les 6 semaines), selon les biothérapies, est également à envisager.

- L'ancienneté de mise à disposition de la biothérapie, comme pour tout médicament, peut aussi avoir une influence, les biothérapies les plus anciennes ayant plus de données de tolérance à moyen et long terme et plus de données au niveau de la pharmacovigilance.
- Le coût de ces traitements biologiques reste particulièrement élevé, surtout comparé à celui des traitements conventionnels comme le méthotrexate. Le coût direct annuel est globalement du même ordre de grandeur pour les différentes biothérapies, il faut y ajouter, le cas échéant, les surcoûts liés à la perfusion (hospitalisation de jour, transport...).
- Le niveau d'efficacité, donné par les études pivot, est bien entendu un élément important du choix, tout en rappelant qu'en l'absence d'étude comparative « tête à tête » il n'est pas possible de dégager de hiérarchie ou de classement en terme d'efficacité des différentes biothérapies. L'efficacité structurale est un élément majeur de l'apport d'une biothérapie, et a été mise en évidence pour chacune des biothérapies actuellement disponibles. La rapidité d'action peut représenter un élément de choix entre différents agents biologiques ; les thérapeutiques ciblées contre une cytokine (TNF, IL-6 en particulier) peuvent démontrer une efficacité plus rapide (parfois dès la 1^{re} injection), alors que les thérapeutiques ciblées contre les cellules ne développent parfois leur efficacité que de façon plus progressive.
- Enfin, le dernier paramètre lié à l'agent biologique est son profil de tolérance, qui, associé au profil du patient (antécédents, comorbidités), conditionne le choix d'une biothérapie dans la PR. Le risque infectieux est le 1^{er} en fréquence et au centre des préoccupations, en particulier compte tenu des traitements précédents ou associés (notamment la corticothérapie) ; il est commun à l'ensemble des biothérapies, avec des particularités selon le type d'infection. En effet, le risque de tuberculose ou de réactivation de tuberculose est essentiellement lié aux anti-TNF, plus marqué pour les anticorps monoclonaux anti-TNF. D'autres effets secondaires potentiels sont variables selon la biothérapie, et de ce fait peuvent moduler le choix. C'est le cas du risque de lymphomes, soulevé principalement pour les anti-TNF, alors que le rituximab est utilisé dans le traitement des lymphomes B. Un antécédent ou un risque particulier de lymphome représente donc un argument de choix pour le rituximab dans cette situation. Il en est de même pour le risque d'auto-immunité, mis en évidence avec les anti-TNF essentiellement (apparition d'auto-anticorps, induction de lupus). Un contexte auto-immun associé à la PR pourra faire éviter un anti-TNF, et privilégier une autre biothérapie, en particulier ciblée contre le lymphocyte B, plus logique dans un tel contexte. Des anomalies neurologiques ont été décrites sous certaines biothérapies (sclérose en plaques sous anti-TNF, leucoencéphalite multifocale progressive sous rituximab). Des antécédents personnels neurologiques devront être analysés et pris en compte et pourront faire renoncer à telle ou telle biothérapie. Une

insuffisance cardiaque majeure (stade III ou IV) ou une cardiopathie non équilibrée fera réfuter un anti-TNF ou le rituximab.

Les données de la littérature

Elles peuvent être issues d'études comparatives (produit A vs produit B), qui sont peu nombreuses, ou d'informations tirées de cohortes, de registres ou d'études de stratégies. Sans revenir sur les études contrôlées qui ont permis l'obtention des AMM, certaines situations sont étayées par des données de la littérature.

- Échec du MTX : biothérapie ou combinaison de traitements de fond conventionnels ? Les données de l'étude BeST (4) montrent qu'en cas d'échec au méthotrexate, le changement ou la combinaison de traitements de fond conventionnels ne donne que 17 à 34 % de répondeurs (faible niveau d'activité en DAS 44, paliers 2 et 3 de la stratégie thérapeutique), alors que l'adjonction d'anti-TNF (infliximab) permet plus de 80 % de répondeurs. L'étude SWEFOT, présentée à l'EULAR en 2008 par R. van Vollenhoven, est une étude randomisée portant sur 487 PR récentes qui a montré chez les patients en réponse insuffisante au méthotrexate, un taux de bonne réponse EULAR à 1 an supérieur dans le groupe MTX + infliximab (42 %) par rapport au groupe MTX + salazopyrine + hydroxychloroquine (26 %). Ainsi, dans les PR récentes en réponse insuffisante au MTX, les anti-TNF paraissent plus efficaces que la combinaison de traitements de fond conventionnels.
- Comparaison des anti-TNF entre eux : globalement il n'y a pas de différence en pratique entre les 3 anti-TNF, en particulier concernant l'efficacité (5), le registre DREAM aux Pays-Bas (6) évaluant l'évolution du DAS 28 au décours du 1^{er} anti-TNF sur 12 mois, a mis en évidence une réduction plus importante du score d'activité pour adalimumab et etanercept que pour l'infliximab. Le registre suisse (7), sur 2 364 traitements par anti-TNF, avec une durée médiane de traitement de 37 mois, a observé un taux d'arrêt plus important pour infliximab (comparé à etanercept et adalimumab), principalement lié à une augmentation du risque de réaction à la perfusion ou de réaction allergique. Le registre DANBIO concerne plus de 2 300 patients mis sous anti-TNF pour PR (8). Les auteurs observent des taux de réponse, de rémission les plus faibles avec l'infliximab, les plus élevés avec l'adalimumab ; l'etanercept a le taux de maintien thérapeutique le plus long. Il s'agit dans ces cas d'analyses rétrospectives qui n'ont pas le même poids qu'une étude prospective comparative, non disponible actuellement.
- Que faire en cas d'échec à un 1^{er} anti-TNF : environ 30 % des patients traités par anti-TNF ne développent pas de réponse suffisante (9) ?

La 1^{re} option possible est la rotation ou switch des anti-TNF (9). Les données des registres et de certaines études observationnelles (REACT) permettent d'évoquer, comme vu plus haut, que la rotation est faisable, avec un taux de maintien thérapeutique du 2^e anti-TNF plus faible en cas d'arrêt du 1^{er} pour inefficacité, et très nettement inférieur pour le 3^e anti-TNF.

La 2^e option, en cas d'échec d'un anti-TNF, est d'envisager une autre cible de biothérapie. La comparaison entre switch anti-TNF versus rituximab a été approchée par les données du registre suisse (10). Dans celui-ci, les patients en échec d'un anti-TNF et traités par rituximab (n = 50) offrent une diminution significativement plus importante du DAS 28 que les patients traités par un autre anti-TNF (n = 66).

– Études de comparaison entre les différentes biothérapies.

Une seule véritable étude « tête à tête » a comparé abatacept *vs* infliximab dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée en insu (11) chez des patients en réponse insuffisante au méthotrexate, suivis 1 an (étude ATTEST). Globalement, l'efficacité est similaire pour les 2 agents biologiques, avec un profil de tolérance plus favorable pour l'abatacept, avec moins d'effets secondaires graves, d'infections sévères ou de réactions à la perfusion comparativement à l'infliximab.

Une étude systématique de la littérature avec méta-analyse a conclu à une efficacité supérieure des anti-TNF par rapport à l'anakinra (12).

Quelques études ont évalué l'effet d'autres biothérapies après échec d'un anti-TNF. L'anakinra, après un anti-TNF, n'a pas démontré d'efficacité chez 26 patients (13). Par contre, l'utilisation de rituximab après anti-TNF (étude REFLEX), avec effet structural (14), d'abatacept après anti-TNF (étude ATTAIN) (15), ou de tocilizumab après anti-TNF (étude RADIATE) (16), se révèle efficace dans cette situation lors d'études contrôlées par rapport au placebo, mais ces études évaluent, en situation d'insuffisance de réponse à un anti-TNF, l'effet d'une autre biothérapie *vs* placebo et non pas *vs* un autre anti-TNF.

Dans les formes récentes de PR (moins de 3 ans d'évolution), l'utilisation de biothérapies en 1^{re} intention associée au méthotrexate s'est révélée significativement plus efficace que le méthotrexate seul : etenercept (études ERA, COMET), adalimumab (étude PREMIER), infliximab (études ASPIRE, BeST) (17), rituximab (étude SERENE Emery, ACR 2008), abatacept (formes récentes sévères) (18), tocilizumab (étude AMBITION comparant tocilizumab *vs* methotrexate en monothérapie) (19).

La combinaison de biothérapies n'est pas recommandée actuellement : les données disponibles ont montré que les associations anakinra + anti-TNF, abatacept + anti-TNF s'accompagnaient d'une majoration du risque infectieux (5).

Ces données de la littérature n'apportent pas de certitude quant à une éventuelle hiérarchie ou un ordre d'utilisation des biothérapies, mais offrent quelques pistes de réflexion pour le prescripteur.

Les recommandations

De nombreuses recommandations émanant de diverses structures (groupes d'experts, sociétés savantes, autorités sanitaires) nationales et internationales, ont vu le jour avec l'utilisation pratique des biothérapies. Sans entrer dans le détail de toutes ces recommandations, nous citerons les recommandations globales internationales d'utilisation des agents biologiques dans les maladies rhumatologiques (groupe d'experts internationaux) (5), les recommandations de l'HAS pour la prise en charge de la PR (1),

les recommandations de la SFR pour l'utilisation des anti-TNF dans la PR (20). On peut ajouter les fiches pratiques du CRI (3) qui peuvent aider au choix en gérant certaines situations particulières.

Ces recommandations ont en commun l'importance du bilan préalable à toute biothérapie, en particulier les anti-TNF, le respect des contre-indications, l'analyse des comorbidités, la prise en compte du niveau d'activité de la maladie.

Les recommandations de l'HAS proposent ainsi divers scénarios en fonction du niveau d'activité, de l'échec ou de la contre-indication des traitements antérieurs, y compris biologiques.

Les facteurs prédictifs de réponse, de tolérance

L'individualisation de facteurs prédictifs individuels de bonne réponse ou de tolérance vis-à-vis de chaque agent biologique pourrait permettre d'apporter une aide à la sélection positive ou négative des patients avant le traitement. Certains éléments cliniques ont été individualisés lors d'études de cohortes, ainsi ont été associés à une moins bonne réponse aux anti-TNF dans la PR : le nombre de traitements de fond préalables, l'importance de synovites et des chiffres de VS, du HAQ ou de la dose quotidienne de corticoïdes (21). Les outils génétiques sont en cours d'évaluation, certaines pistes ont été abordées pour l'efficacité des anti-TNF, mais demandent des investigations complémentaires. Il en est de même pour le profil de tolérance, ces travaux de génétique et de pharmacogénomique devront être réalisés pour chacune des biothérapies disponibles et à venir. À ce jour, ils ne font pas partie des éléments de choix d'une biothérapie en pratique.

Le médecin

Dans cette composante interviennent le degré d'implication et de connaissance du médecin dans les rhumatismes inflammatoires et l'utilisation des biothérapies. Ainsi, il peut être tentant de privilégier l'utilisation des agents biologiques les plus anciens pour lesquels les médecins sont plus familiarisés et disposent d'un recul de pharmacovigilance plus important. Cette dimension fait également intervenir les expériences personnelles (positives ou négatives) du prescripteur.

Essai de synthèse

L'ensemble des données précédemment évoquées illustre l'absence de règle stricte universelle et l'importance de la prise en compte des multiples facteurs susceptibles de moduler la décision thérapeutique et le choix d'une biothérapie. On peut esquisser un schéma général (fig. 2) qui n'est qu'une proposition qui doit être adaptée à chaque cas

individuel. Ce schéma envisage la biothérapie de 1^{re} ligne, dans l'immense majorité des cas, après réponse insuffisante au méthotrexate, exceptionnellement en 1^{re} intention. Du fait des AMM et de l'expérience acquise, la 1^{re} biothérapie est le plus souvent un anti-TNF, avec la possibilité du tocilizumab. En cas de contre-indication aux anti-TNF, l'introduction de rituximab ou d'abatacept est possible en 1^{re} biothérapie.

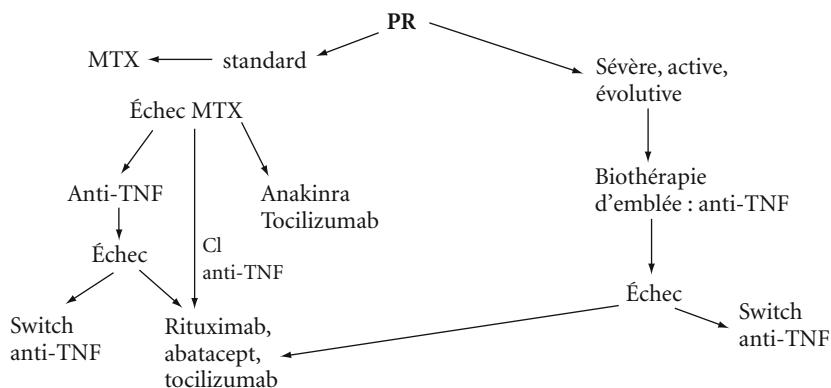


Fig. 2 – Choix d'une biothérapie de la PR : schéma général synthétique.

En cas d'échec à un 1^{er} anti-TNF pourront être envisagés : un 2^e anti-TNF (en analysant la cause d'échec du 1^{er} anti-TNF, sachant qu'en cas de non-réponse primaire, un 2^e anti-TNF aura une probabilité plus faible d'efficacité), ou un autre ciblage : abatacept, rituximab, tocilizumab (par ordre alphabétique).

En 3^e ligne de biothérapie, il n'existe à ce jour aucune donnée de la littérature, le prescripteur se basera sur les éléments d'analyse des réponses aux agents thérapeutiques préalables, des paramètres liés au patient et à la maladie.

Ces données et ce schéma sont destinés à évoluer dans le temps, avec la publication des travaux en cours (nouvelles stratégies, avec biothérapies précoces) et l'apparition de nouvelles armes thérapeutiques.

Références

1. www.has-sante.fr
2. Fautrel B, Guillemin F, Meyer O *et al.* (2009) Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. *Arthritis Rheum.* 61: 425-34
3. www.cri-net.com
4. Van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP *et al.* (2007) Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 66: 1356-62
5. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B *et al.* (2008) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 67 (Suppl 3): iii2-25

6. Kievit W, Adang EM, Fransen J *et al.* (2008) The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 67: 1229-34
7. Pan SM, Dehler S, Ciurea A *et al.* (2009) Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 61: 560-568
8. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U *et al.* (2010) Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 62: 22-32
9. Rubbert-Roth A, Finckh A (2009) Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 11 Suppl 1: S1
10. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L *et al.* (2007) B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 56: 1417-23
11. Schiff M, Keiserman M, Coddling C *et al.* (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67: 1096-103
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL *et al.* (2006) The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 33: 2398-408
13. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y *et al.* (2004) Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade. *Arthritis Rheum* 50: 725-8
14. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW *et al.* (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54: 2793-806
15. Genovese MC, Becker JC, Schiff M. *et al.* (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353: 1114-23
16. Emery P, Keystone E, Tony HP *et al.* (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67: 1516-23
17. Castro-Rueda H, Kavanaugh A (2008) Biologic therapy for early rheumatoid arthritis: the latest evidence. *Curr Opin Rheumatol* 20: 314-9
18. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC *et al.* (2009) Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 68: 1870-7
19. Jones G, Sebba A, Gu J *et al.* (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 69: 88-96

20. Fautrel B, Pham T, Mouterde G *et al.* (2007) Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 74: 627-37
21. Atzeni F, Antiville M, Pallavicini FB *et al.* (2009) Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 8: 431-7

Les traitements ciblant l'IL-1 : quelles maladies ?

X. Le Loët, T. Lequerré, O. Vittecoq

L'anakinra dans la polyarthrite rhumatoïde	124
L'anakinra dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte	127
L'anakinra dans les maladies auto-inflammatoires	127
Perspectives des traitements ciblant l'IL-1	129
Références	129

Points importants

- L'anakinra est l'antagoniste du récepteur de l'IL-1.
- L'anakinra a, actuellement, pour seule indication la polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme inflammatoire où l'IL-1 a un rôle important.
- L'anakinra s'avère souvent efficace dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte, de même que dans certains rhumatismes auto-inflammatoires.
- L'anakinra est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate, après réponse inappropriée à ce dernier.
- Le canakinum est un anticorps monoclonal anti-IL-1. Il est indiqué dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS).
- Le rilonacept, nouvel anti-IL-1, a obtenu, aux États-Unis, l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des rhumatismes auto-inflammatoires liés à la cryoporine.
- De nouvelles indications des anti-IL-1 pourraient voir le jour, notamment les arthrites à microcristaux résistant au traitement conventionnel.

La famille des cytokines IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra et, plus récemment, IL-18) joue un rôle important dans la régulation immunitaire et dans les processus inflammatoires en induisant l'expression de nombreuses protéines effectrices *ie* des cytokines/chemokines, la NO synthétase, des métalloprotéases (MMP), des prostaglandines (PGE2). La dérégulation de ces médiateurs peut entraîner une atteinte tissulaire observée dans de nombreuses maladies rhumatismales. Les traitements ciblant l'IL-1 peuvent se révéler efficaces dans ces circonstances (1). Nous parlerons essentiellement de la seule molécule actuellement disponible en France, à savoir l'anakinra, qui est une protéine recombinante, antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine. L'IL-1Ra se lie au récepteur actif de l'IL-1 (IL-1R1) sans activer la cellule et donc sans induire lui-même d'effets biologiques, régulant ainsi l'activité de l'IL-1.

Cette biothérapie a été mise au point pour traiter les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), puisque l'IL-1 y joue un rôle physiopathologique important de même que le TNF- α et l'IL-6. Il s'est avéré rapidement que d'autres rhumatismes étaient sensibles à l'anakinra, parfois de façon spectaculaire, notamment la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte et certains rhumatismes auto-inflammatoires.

L'anakinra dans la polyarthrite rhumatoïde

L'administration de l'IL-1Ra dans la PR est justifiée par la constatation d'une concentration anormalement élevée d'IL-1- β dans le sérum et dans le liquide synovial et par sa corrélation à l'activité du rhumatisme (2). Cet excès d'IL-1 conduit à un déséquilibre du rapport IL-1/IL-1Ra, d'autant plus délétère que la quantité d'IL-1Ra nécessaire au blocage de l'IL-1 est environ 100 fois supérieure à celle de l'IL-1 (3). Le mode d'action de l'anakinra est présenté sur la figure 1. Cette cytokine a un rôle majeur dans la destruction ostéocartilagineuse (4).

Trois études pivots et leurs extensions ont permis la mise sur le marché de l'anakinra (Kineret®), en France, en 2002 (5, 7). La 1^{re} étude a évalué l'efficacité et la tolérance de l'anakinra en monothérapie (30, 75 ou 150 mg/j) *vs* placebo, chez des patients ayant une PR active, évoluant depuis environ 4 ans, non contrôlée par un traitement de fond ou n'en ayant jamais reçu (5). À 24 semaines, aux posologies de 30 et 150 mg/j, en monothérapie, respectivement 39 et 43 % des patients avaient une réponse ACR* 20 statistiquement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (27 %). Le différentiel de réponse entre ces 2 groupes traités et le groupe placebo était toutefois modéré. Dans cette étude de 6 mois comme dans son extension à 48 semaines (6), les patients traités par l'anakinra, avaient une progression structurale* significativement moindre que ceux traités par placebo. Environ 50 % des patients n'avaient aucune nouvelle érosion osseuse ni nouveau pincement articulaire après 24 et 48 semaines.

La 2^e étude pivot a évalué l'efficacité et la tolérance de l'anakinra à différentes posologies (0,04 ; 0,1 ; 0,4 ; 1 ou 2 mg/kg/j) en association au méthotrexate chez des PR actives non contrôlées par le méthotrexate seul. Le comparateur était le méthotrexate (8). Cette étude a démontré, qu'à 24 semaines, l'anakinra associé au méthotrexate, à une posologie de 1 et 2 mg/kg/j, était plus efficace que le méthotrexate seul. À la posologie de 1 mg/kg/j, 46 % des patients avaient une réponse ACR 20 *vs* 19 % dans le groupe placebo.

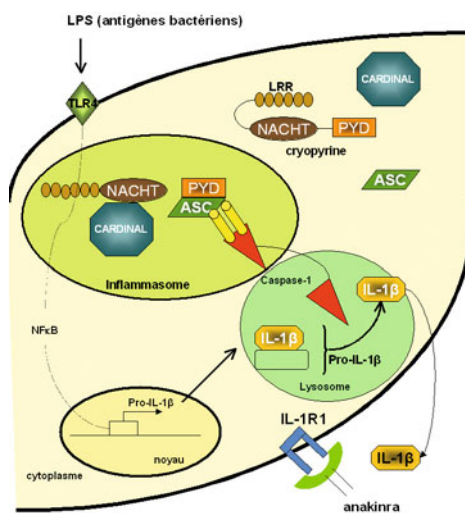


Fig. 1 – Physiologiquement (partie gauche), l'interleukine-1 β se fixe sur son récepteur actif (IL-1R1) avec pour conséquence la dimérisation de l'IL-1R1 et de l'IL-1RACp et, par suite, la transmission du signal vers le noyau. Le signal est transmis *via* des protéines de signalisation (IRAK). L'IL-1Ra existe physiologiquement et se fixe sur le récepteur de l'IL-1. La fixation de l'IL-1Ra sur le récepteur de l'IL-1R1 empêche la dimérisation de ce dernier avec l'IL-1RACp et, par suite, l'absence de transmission de signal. Effet de l'anakinra (partie droite) : l'anakinra mime les effets de l'IL-1Ra physiologique et bloque l'activation du récepteur actif de l'IL-1.

IL-1 β : interleukine-1 β ; IL-1R1 : récepteur 1 de l'interleukine 1; IL-1Ra : antagoniste du récepteur de l'IL-1; IL-1RACp : IL-1 *receptor accessory protein*; IRAK : *Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*; LRR : *leucin rich repeats*; NACHT : domaine NACHT; PYD : *pyrin domain*; ASC : *apoptosis-associated speck-like protein*.

La 3^e étude a évalué l'anakinra dans l'indication retenue par l'Agence européenne du médicament, à savoir 100 mg/kg/j en association au méthotrexate chez des PR actives et érosives pendant 1 an (7). Cette étude a confirmé les essais précédents en montrant, dans le groupe anakinra-méthotrexate, un taux de réponse ACR 20 et ACR 50 de respectivement 38 % *vs* 22 % dans le groupe placebo et de 17 % *vs* 8 %. La réponse était rapide avec une réponse ACR 20 significative dès la 4^e semaine ; cette réponse croissait jusqu'à la 20^e semaine (7).

L'autorisation de mise sur le marché stipule que l'« anakinra est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez des patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante ». L'anakinra ne doit pas être associé à un anti-TNF- α , notamment l'etanercept, puisqu'il a été démontré qu'une telle association n'était pas plus efficace que chacune des composantes de la combinaison et qu'elle s'accompagnait d'un excès significatif d'infection graves (9).

En pratique, sa prescription est réservée aux rhumatologues et aux internistes sur le formulaire *ad hoc* des médicaments d'exception ; la prescription initiale est hospitalière pour une durée de 6 mois ; dans l'intervalle de 6 mois, le spécialiste libéral peut assurer le suivi et le renouvellement intermédiaire du traitement. L'anakinra est administré à

l'aide d'une seringue préremplie, à raison d'une injection par jour, approximativement à la même heure, par voie sous-cutanée, après avoir amené le produit à température ambiante. Outre l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, l'anakinra est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/mn).

La tolérance de l'anakinra associé au méthotrexate, voire à d'autres traitements de fond (10), est généralement bonne. L'effet indésirable le plus fréquent, observé essentiellement pendant les 4 premières semaines, est une réaction maculo-papuleuse ou urticarienne légère à modérée au site d'injection (78 % des patients *vs* 28 % sous placebo). Généralement, ces réactions s'estompent rapidement ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement (11). Les réactions allergiques sévères sont rares et nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Dans les études cliniques, il a été observé une incidence d'infections graves, en particulier pulmonaires (1,8 %), plus élevée que dans le groupe placebo (0,7 %), notamment chez les patients asthmatiques. La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou des pathologies associées prédisposant aux infections. Les infections opportunistes semblent exceptionnelles ; il n'a pas été rapporté de tuberculose induite (11). Une méta-analyse récente portant sur plus de 2 000 patients inclus dans des essais thérapeutiques fait état d'un excès significatif d'infections graves, en particulier chez les patients ayant une comorbidité associée (12). Dans les essais cliniques, une neutropénie ($PNN < 1,5 \times 10^9/l$) a été observée chez 2,4 % des patients *vs* 0,4 % sous placebo ; elle contre-indique la prescription d'anakinra. Toutefois, aucun patient neutropénique n'a présenté d'infection grave. Il n'a pas été établi que l'anakinra majorait le risque de pathologie maligne ; toutefois, par prudence, ce produit n'est pas recommandé en cas de processus malin préexistant.

La surveillance porte sur la mesure de l'efficacité, jugée généralement après au moins 4 mois, à l'aide du DAS 28^{*} ; en cas d'absence de réponse ou de réponse insuffisante, le traitement par anakinra doit être arrêté. S'agissant de la tolérance, il est recommandé de faire pratiquer un hémogramme 1 fois par mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois. En pratique, la surveillance biologique effective est plus complète et plus fréquente du fait de l'association à un traitement de fond, généralement le méthotrexate. Le traitement doit être suspendu voire arrêté chez les patients qui deviennent neutropéniques et en cas de réaction allergique sévère qui nécessitera, par ailleurs, un traitement approprié. En cas d'infection patente, le traitement par anakinra sera suspendu jusqu'au contrôle de l'infection. Lors d'un acte chirurgical, il est recommandé de suspendre le traitement une semaine avant le geste et de ne reprendre celui-ci qu'après obtention d'une cicatrisation complète.

Quoique l'anakinra n'ait pas fait l'objet de comparaison « tête à tête » avec d'autres agents biologiques, en particulier avec les anti-TNF- α , tout laisse à penser qu'il est globalement, dans un groupe de PR actives, moins efficace que ces derniers. Le plus faible différentiel du taux de réponse ACR 20 entre les groupes anakinra/méthotrexate *vs* méthotrexate seul par comparaison avec les résultats observés dans les groupes anti-TNF- α /méthotrexate *vs* méthotrexate seul constitue un fort argument indirect dans ce sens. Toutefois, il semble bien que, dans un sous-groupe de patients où, très probablement, l'IL-1 a un rôle majeur, les résultats soient franchement positifs. La mise en évidence récente de profils d'expression de gènes caractéristiques des répondeurs plaide fortement pour ce fait (13). Le dernier rapport international publié à propos des agents

biologiques dans les rhumatismes inflammatoires ne mentionne aucune autre recommandation quant aux indications de l'anakinra (11). Pour certains auteurs, l'anakinra pourrait trouver sa place dans certaines situations cliniques, après échec du méthotrexate, en particulier chez des patients présentant une contre-indication aux anti-TNF- α : insuffisance cardiaque, processus démyélinisant... (14). En revanche, administré après échec des anti-TNF- α , cet agent biologique ne donnerait qu'un faible taux de réponse ; ces résultats sont à considérer toutefois avec précaution, car il s'agit d'une seule étude, non contrôlée, portant sur des effectifs faibles, réalisée chez des patients ayant une PR très active, avec, en moyenne, 5 traitements de fond préalables (14).

L'anakinra dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte

Quoique l'anakinra ait pour seule autorisation de mise sur le marché la PR, d'autres indications méritent d'être abordées ici. Des observations anecdotiques et, récemment, une publication française portant sur la forme systémique de l'arthrite juvénile et sur la maladie de Still de l'adulte, ont souligné l'efficacité de cet agent biologique dans ces rhumatismes (15).

Les cytokines pro-inflammatoires de la famille de l'IL-1 jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte (15, 16). Il était donc logique de tenter de traiter ces rhumatismes par un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Le mode d'action de l'anakinra est présenté dans la figure 1.

Dans l'étude comprenant le plus grand effectif de patients, soit 20 enfants et 15 adultes ayant respectivement une ancienneté moyenne de 7 et 7,8 ans, une réponse ACR 50 a été observée, à 6 mois, chez 5/20 enfants et une amélioration d'au moins 50 % des principaux marqueurs d'activité chez 11/15 adultes. Ces patients s'étaient montrés résistants à au moins un traitement de fond dont le méthotrexate, voire à un anti-TNF- α . L'anakinra était administré initialement à raison de 1 à 2 mg/kg/j chez les enfants et 100 mg/j chez les adultes. Un traitement de fond, généralement le méthotrexate, était associé chez 5/20 enfants et 11/15 adultes. Une épargne marquée des corticoïdes a été habituellement observée. Au total, alors que nous avons toute raison de penser qu'il s'agit de la même maladie, dans cette étude, l'anakinra s'est donc révélé efficace chez la plupart des patients adultes, mais plus inconstamment chez les enfants. En ce qui concerne la tolérance, l'anakinra a été arrêté chez 2 patients pour réaction cutanée sévère et chez 2 autres pour infection, à savoir une leishmaniose et une varicelle (15).

Au total, en attendant qu'une étude contrôlée randomisée confirme ces résultats, la prescription d'anakinra, en particulier après échec du méthotrexate, paraît légitime, notamment dans la maladie de Still de l'adulte.

L'anakinra dans les maladies auto-inflammatoires

L'administration d'anakinra est apparue logique dans certains rhumatismes auto-inflammatoires où était constatée une hyperproduction d'IL-1- β .

Désormais, on connaît mieux la physiopathologie du syndrome hyper-IgD (HIDS) et du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) comprenant la maladie de Muckle-Wells (MWS), le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) et l'urticaire familiale au froid. Le HIDS est dû à une mutation du gène *MVK* codant pour la mévalonate kinase, enzyme transformant le mévalonate en dérivés isoprénoides. Le défaut d'isoprénnylation des molécules contrôlant la synthèse d'IL-1 entraîne une hyperproduction d'IL-1- β (17, 18).

Les CAPS sont liés à une mutation du gène *CIAS1* codant pour la cryoporine qui régule l'activation des caspases et de la voie NF κ B. En cas de mutation, cette voie n'étant plus régulée, il s'ensuit une hyperproduction d'IL-1- β . Le schéma physiopathologique des CAPS est présenté dans la figure 2.

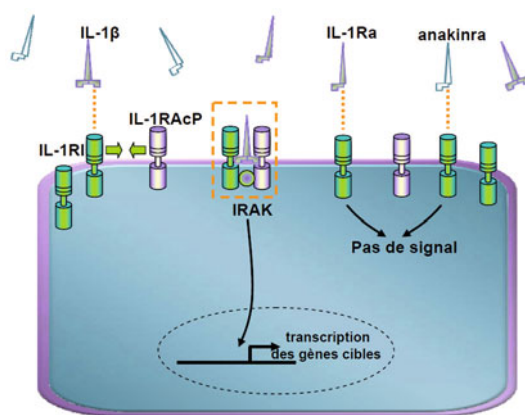


Fig. 2 – À la faveur d'une activation des *toll-like receptor* (récepteur de l'immunité innée : TLR4) par les lipopolysaccharides (LPS), le monocyte va produire le précurseur de l'IL-1 β (pro-IL-1 β). Pour être actif, le pro-IL-1 β est clivé dans le lysosome par une caspase (caspase 1) permettant la libération de l'IL-1 β sous une forme active à l'extérieur du monocyte. La caspase 1 est activée par l'inflammasome qui est un complexe de protéines issues du cytoplasme (LRR- NACHT-PYD, cardinal et ASC).

Dans les maladies auto-inflammatoires, certaines de ces protéines sont produites en excès avec pour conséquence une production accrue de caspase 1 et par suite, l'IL-1 β .

ASC : *apoptosis-associated speck-like protein* ; IL-1 β : interleukine-1 β ; IL-1RI : récepteur 1 de l'interleukine 1 ; LPS : lipopolysaccharide ; LRR : *leucin rich repeats* ; NACHT : domaine NACHT ; PYD : *pyrin domain* ; TLR4 : *toll-like receptor 4*.

Ces mécanismes physiopathologiques ont justifié l'administration d'anakinra à quelques patients chez lesquels aucun traitement n'avait été efficace. Ainsi ont été rapportées des observations de HIDS, de CINCA et de MWS où, sous anakinra, la plupart des signes systémiques (arthralgies, arthrite, éruption cutanée, fièvre, asthénie, douleurs abdominales...) disparaissaient ou s'amendaient significativement. Il a aussi été rapporté l'amélioration d'une surdité chez un patient ayant un MWS et d'une hydrocéphalie dans une observation de CINCA (17, 18).

Le syndrome de Schnitzler est une entité rare associant immunoglobuline monoclonale, urticaire, fièvre, arthralgies ou arthrites, hépato-splénomégalie, adénopathies. Ici aussi, un résultat spectaculaire a été rapporté dans quelques observations (17, 18).

Perspectives des traitements ciblant l'IL-1

Le rôle majeur de la famille de l'IL-1 a probablement été sous estimé, en particulier dans la PR, compte tenu du développement de nombreux autres agents biologiques très efficaces, notamment des anti-TNF- α . De nouveaux agents dirigés contre ces cibles sont en cours de développement (19). Certains ont déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, à savoir le rilonacept (ou Arcalyst®) depuis février 2008 pour le traitement des CAPS. Le rilonacept est une protéine de fusion (encore appelée IL-1 trap) qui comprend d'une part des domaines liant l'IL-1 du récepteur de type I de l'IL-1, d'autre part la protéine accessoire de ce récepteur (IL-1RAcP), l'ensemble lié à la portion Fc d'une IgG1. Ce piège à cytokine (*trap*) se comporte comme une éponge à IL-1, la cytokine ne pouvant plus interagir avec son récepteur à la surface des cellules. En outre, un anticorps monoclonal puissant dirigé contre l'IL-1 (canakinumab, ou Ilaris®) a également été développé, dans les mêmes indications et est disponible sous la forme d'un traitement injectable par voie sous-cutanée.

La place de l'ensemble de ces agents anti-IL-1, par rapport aux autres biothérapies, sera à préciser, en particulier dans la PR, mais aussi dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte. L'identification *a priori* des patients répondeurs/non répondeurs est un objectif indispensable pour les années à venir afin de n'exposer à ces agents coûteux et non dénués de risques que ceux qui peuvent en bénéficier. À ce jour, peu de résultats sont disponibles (13).

Enfin, de nouvelles indications pourraient voir le jour si elles se révèlent pertinentes : ainsi dans la goutte, un traitement dirigé contre l'IL-1 (anakinra, rilonacept) pourrait contrôler les signes inflammatoires de ce rhumatisme à la phase aiguë comme à la phase chronique (11, 20). Cette efficacité est à rapprocher du fait que les cristaux d'acide urique activent l'inflammasome. Les données disponibles sont toutefois restreintes à de courtes études non contrôlées.

Les données concernant les dépôts de pyrophosphate de calcium sont anecdotiques (11).

L'anakinra a été évalué dans 2 études ouvertes chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, mais sans démonstration d'une réelle efficacité (11). Il semble inefficace dans le rhumatisme psoriasique (11).

Enfin, signalons quelques publications anecdotiques concernant le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Behçet et la polychondrite atrophiante (11).

Références

1. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ (2007) The expanding family of interleukin-2, cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 149: 217-25
2. Dayer JM (2003) The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2 (Suppl): 3-10
3. Dayer JM (2002) The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 69: 123-32
4. van den Berg WB (2001) Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 30 (Suppl): 7-16
5. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M. *et al.* (1998) Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 41: 2196-204

6. Jiang Y, Genant HK, Watt I *et al.* (2000) A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 43: 1001-9
7. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ *et al.* (2004) A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 63: 1062-8
8. Cohen S, Hurd E, Cush J *et al.* (2002) Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46: 614-24
9. Genovese MC, Cohen S, Moreland L *et al.* (2004) Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 50: 1412-9
10. Le Loët X, Nordström D, Rodriguez M. *et al.* (2008) Effect of anakinra on functional status in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant therapy with traditional disease modifying antirheumatic drugs: evidence from the OMEGA Trial. *J Rheumatol* 35: 1538-44
11. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R *et al.* (2010) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 69 (Suppl) 2-29
12. Salliot C, Dougados M, Gossec L (2009) Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 68: 25-32
13. Lequerré T, Bansard C, Derambure C *et al.* (2008) IL-1 gene signature is able to predict the responsiveness to anakinra. *American College of Rheumatology, San Francisco*, 25-29 octobre. *Arthritis Rheum* 58 (Suppl): 777
14. Lequerré T, Vittecoq O, Le Loët X (2007) What is the role for interleukin-1 receptor antagonist in rheumatic disease? *Joint Bone Spine* 74: 223-6
15. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D *et al.* (2008) Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 67: 302-8
16. Pascual V, Allantaz F, Arce E *et al.* (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 201: 1479-86
17. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH *et al.* (2002) Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 46: 2794-803
18. Kalliolias GD, Liossis SN (2008) The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17: 349-59
19. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C (2006) Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20: 879-96
20. Fels E, Sundry JS (2008) Refractory gout: what is it and what to do about it? *Curr Opin Rheumatol* 20: 198-202

L'aube des biothérapies de l'ostéoporose et leur intérêt dans les rhumatismes inflammatoires

F. Lioté, C. Nguyen, T. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal

Introduction.....	132
Rappel de la biologie de l'ostéoclaste et de l'ostéoblaste.....	133
Pathogénie succincte des ostéoporoses.....	136
Ostéoporose postménopausique.....	136
Ostéoporose des rhumatismes inflammatoires.....	136
Perte osseuse systémique.....	137
Perte osseuse localisée juxta-articulaire.....	138
Ostéoporose cortisonique.....	138
Approches thérapeutiques.....	139
Agents anti-TNF- α	139
Inhibiteurs de RANKL.....	139
Inhibiteurs de la cathepsine K.....	141
Blocage de la voie Wnt.....	142
Références.....	143

Points importants

- La perte osseuse systémique au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) dépend de mécanismes multifactoriels liés à la maladie inflammatoire de façon non spécifique. Elle s'ajoute aux autres causes de perte osseuse, postménopausique et cortisonique.
- Les agents anti-TNF- α freinent la perte osseuse au rachis et au col fémoral dans la PR et dans la spondylarthrite ankylosante
- Le mécanisme d'action des agents anti-TNF sur l'amélioration de la densité minérale osseuse n'est pas univoque : déséquilibre de l'ostéoformation osseuse par réduction de la résorption et maintien de l'ostéoformation, réduction de la corticothérapie associée au contrôle de l'inflammation systémique et locale.
- Les érosions osseuses des rhumatismes inflammatoires chroniques sont dues aux ostéoclastes.
- Le RANK-ligand (RANKL) est une cytokine clé dans la différenciation et la survie des ostéoclastes. Son inhibition par le denosumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre RANKL, permet de freiner la résorption osseuse chez la femme ostéoporotique avec ou sans fracture.
- Le denosumab prévient la survenue de nouvelles fractures rachidiennes et périphériques, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur, chez la femme ménopausée (une étude phase III).
- Le denosumab réduirait aussi le nombre de nouvelles érosions osseuses juxta-articulaires de la PR traitée par le méthotrexate (études de phases II).
- De nouvelles cibles moléculaires (récepteurs, enzymes, intégrines, molécules de signalisation, etc.) régulant l'activité des cellules osseuses ou de leurs précurseurs sont l'objet de développements thérapeutiques.

Introduction

L'ostéoporose postménopausique et certaines ostéoporoses secondaires, comme celles qui accompagnent les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et la corticothérapie, sont désormais dans le champ des biothérapies. Ces différentes composantes s'additionnent chez un même malade atteint d'un RIC, ce qui concourt à accroître le risque fracturaire.

Les connaissances nouvelles sur la physiologie et la physiopathologie de l'os et du remodelage osseux, des cellules osseuses et de leurs voies de signalisation, ont permis d'identifier de nouveaux mécanismes moléculaires accessibles à des traitements ciblés. Elles intéressent les deux principales cellules osseuses, ostéoclastes (OC) que l'on veut freiner, et ostéoblastes (OB) que l'on veut stimuler en cas de formation osseuse déficiente. Le but est de ramener les cellules osseuses vers un fonctionnement normal. Deux classes de traitement sont en cours de développement, inhibiteurs de la résorption et agents ostéoformateurs. Les agents anti-TNF- α contribuent à la prévention de la

perte osseuse systémique dans des études ouvertes de faibles effectifs. De nouveaux agents comme les anticorps anti-RANK-ligand sont proches de la mise sur le marché et d'autres sont encore en développement (tableau I).

Tableau I – Biothérapies dans le traitement ou la prévention de la perte osseuse postménopausique. Applications potentielles à la perte osseuse des rhumatismes inflammatoires et de l'ostéoporose cortisonique.

<i>Classe</i>	<i>DCI</i>	<i>Type/voie</i>	<i>Développement</i>
Résorption osseuse			
Inhibiteur de RANKL	denosumab*	AcMc/SC	Phase III et pré-AMM
Inhibiteurs de cathepsine K	ONO-5334	/PO	Phases II/III
	odanacatib (MK0822)	/PO	Phases I/II
Formation osseuse			
Inhibiteur de sclérostine	AMG167	AcMc/SC/IV	Phases I/II

*Abréviations : DCI : dénomination commune internationale; AcMc : anticorps monoclonal ; SC : voie sous-cutanée ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; IV : voie intraveineuse ; PO : voie orale (per os) ; *denosumab dénommé Prolia® (Amgen) (seul médicament en cours d'enregistrement dans l'indication ostéoporose postménopausique et prévention de la perte osseuse induite par l'hormonothérapie des cancers ; AMG : Amgen ; ONO : ONO Pharma ; MK : MSD.*

Rappel de la biologie de l'ostéoclaste et de l'ostéoblaste

Le remodelage osseux est un processus physiologique qui assure le renouvellement du tissu osseux grâce à la résorption de l'os ancien et à son remplacement par une même quantité de matrice osseuse qui sera secondairement minéralisée. Les OC sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Elles sont dites « polarisées » et développent une « bordure plissée » qui va isoler le compartiment de résorption en regard de la matrice osseuse (1). L'adhésion des OC à la surface osseuse met en jeu l'interaction des intégrines, molécules d'adhésion spécialisées exprimées à leur surface, principalement l'intégrine $\alpha\beta3$, avec les protéines de la matrice osseuse comportant des séquences peptidiques RGD. L'OC possède les enzymes pour excréter à son pôle osseux les ions H^+ et Cl^- requis d'abord à l'acidification du milieu pour permettre la dissolution de la matrice minérale, et les enzymes protéolytiques pour assurer la dégradation de la matrice organique (collagène de type I, etc.) (fig. 1). La différenciation et l'activation des OC font intervenir des interactions avec les OB et les cellules stromales, essentiellement par contacts intercellulaires ; elles sont modulées par deux voies principales de signalisation, activées par M-CSF et RANKL (*Receptor Activator of NK- κ B Ligand*) (2, 3). RANKL est le principal facteur impliqué dans la formation et l'activité des OC, et son activité est inhibée par l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble qui se comporte comme un « leurre » de RANKL (2) (fig. 2).

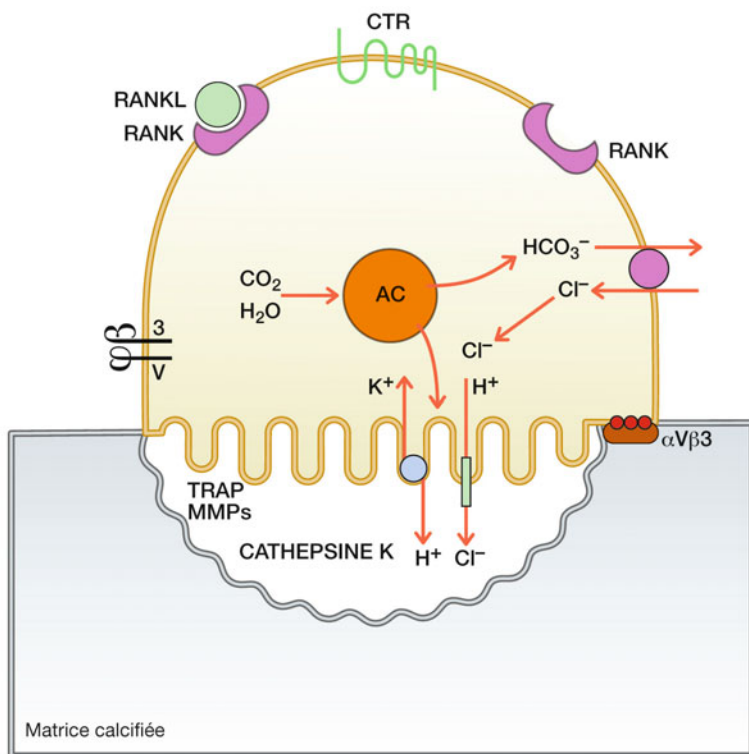


Fig. 1 – Représentation schématique de l'ostéoclaste. Place des récepteurs membranaires RANK et récepteur de la calcitonine (CTR).

L'ostéoclaste (OC) est activé par RANKL qui engage le récepteur membranaire RANK, de la famille du $\text{TNF-}\alpha$. La sécrétion dans la chambre de contact avec la matrice osseuse calcifiée de phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP), de métalloprotéases (MMPs) et de cathepsines (notamment cathepsine K) en milieu acide va permettre le processus de résorption osseuse. Les intégrines, en particulier $\alpha\text{V}\beta3$, assurent le contact de la membrane cytoplasmique à la lamelle osseuse en voie de résorption. Deux cibles thérapeutiques sont ainsi présentes sur l'OC : la cathepsine K et l'intégrine $\alpha\text{V}\beta3$.

Dans le tissu osseux, OPG et RANKL sont exprimés par les OB et les cellules stromales. Des facteurs locaux et systémiques qui régulent la résorption osseuse agissent par cette voie finale commune, et modulent l'expression de RANKL/RANK et OPG (3). Les interactions entre RANKL et RANK induisent la transduction de signaux qui activent de nombreux facteurs de transcription comme $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Ce facteur et d'autres régulent l'expression de gènes effecteurs impliqués dans la survie, la différenciation et l'activation des OC.

Les OB sont responsables de la formation osseuse par la sécrétion des protéines matricielles et sont nécessaires à la minéralisation de l'os. De nombreux facteurs systémiques et locaux tels que PTH, $1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D, estrogènes, $\text{TGF-}\beta1$, FGF et les *Bone Morphogenic Proteins* (BMPs) stimulent la différenciation des OB et leur

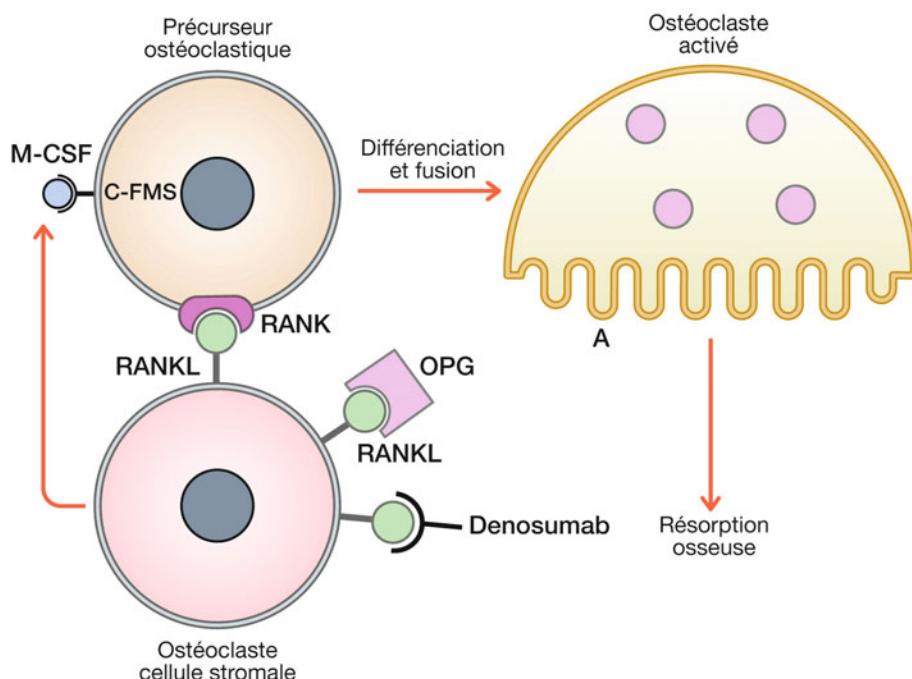


Fig. 2 – Interaction ostéoclaste-cellule stromale.

Ostéoclaste (OC) : sa différenciation et son activation dépendent de son interaction avec les ostéoblastes et les cellules stromales, par contact intercellulaire principalement. Elles sont modulées par deux voies, celles du M-CSF et du RANK ligand. L'ostéoprotégérine (OPG) est un récepteur soluble inactif de RANKL. L'équilibre RANKL/OPG participe à la régulation de l'activité de l'OC. L'anticorps anti-RANKL, le denosumab, inhibe l'activation RANKL-dépendante.

activité. Runx2 est le facteur de transcription maître de la différenciation des OB et de l'activation des gènes de la matrice extracellulaire. Cette différenciation et l'activité des OB sont régulées par les signaux provenant des voies BMP/TGF- β 1 et de la voie de signalisation Wnt, essentielle dans la formation osseuse. Les antagonistes physiologiques de Wnt, Dickkopfs (DKK-1), *secreted frizzled-related proteins* (sFRP1/2), ou la sclérostine, affectent l'activation de ce complexe et inhibent la formation osseuse (fig. 3 et 5). À partir de ce schéma d'ensemble, de nombreux agents ciblant certains enzymes, peptides ou molécules de signalisation ont été développés et sont en cours d'évaluation clinique (tableau I) (4, 5).

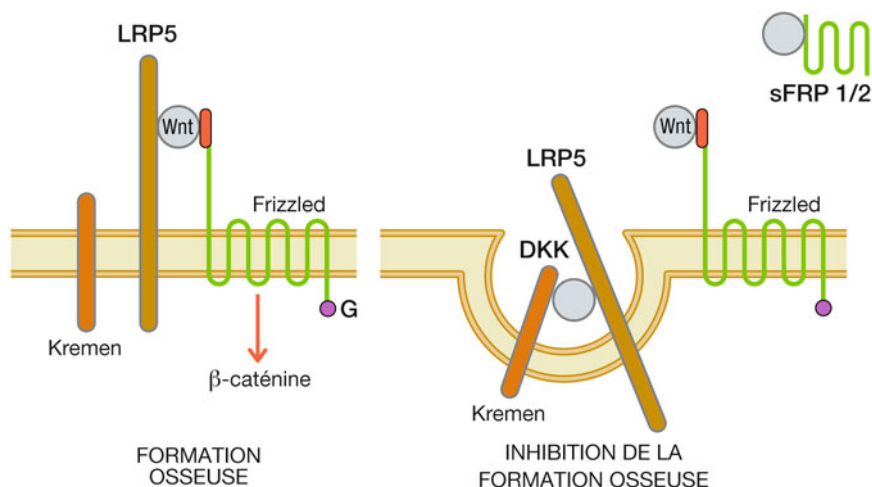


Fig. 3 – Ostéoblaste : voie de signalisation Wnt/LRP5/β-caténine et effet inhibiteur de DKK. L'interaction de Wnt avec son récepteur (qui comporte la protéine Frizzled et le LRP5) déclenche l'activation de la voie de la β-caténine, l'activation de la fonction de l'ostéoblaste et sa conséquence, la stimulation de la formation osseuse. L'interaction de la protéine Dickkopf (DKK), inhibiteur de Wnt, avec LRP5 et Kremen bloque le système et empêche l'activation de la β-caténine qui est dégradée par le protéasome. Cela conduit à une inhibition de la formation osseuse. DKK-1 représente donc une cible thérapeutique. Le FRP1/2 soluble (sFRP1/2) participe à l'inhibition de Wnt.

Pathogénie succincte des ostéoporoses

Ostéoporose postménopausique

À la ménopause survient une perte osseuse, secondaire à l'augmentation du remodelage osseux caractérisée par une résorption osseuse excessive et une formation osseuse également augmentée, mais de façon moindre ; la formation osseuse est altérée et un déséquilibre s'installe. Les effets des estrogènes (E2) sur les OC sont essentiellement indirects, *via* des cellules non ostéoclastiques qui produisent des facteurs stimulant la résorption osseuse. La carence en E2 entraîne ainsi la production de facteurs favorisant la formation et l'activation des OC, et stimule la signalisation RANKL.

Ostéoporose des rhumatismes inflammatoires

Les mécanismes de la perte osseuse systémique des RIC sont dépendants ou non du TNF-α (6, 7). Le TNF-α entraîne une perte osseuse en assurant une activation des cellules stromales et des macrophages, la voie finale étant la différenciation et l'activation des OCs (fig. 4). Ainsi tous les modèles murins et les souris transgéniques pour le TNF-α, en particulier, développent-elles une arthrite mais aussi une perte osseuse systémique.

In vitro et *in vivo*, le TNF- α active directement (et indirectement *via* l'IL-1) (fig. 4) l'ostéoclastogénèse en favorisant l'expression de RANKL par les fibroblastes synoviaux rhumatoïdes et les lymphocytes T activés (8, 9). La perte osseuse est donc systémique et locale, au site de dégradation ostéocartilagineuse due au pannus.

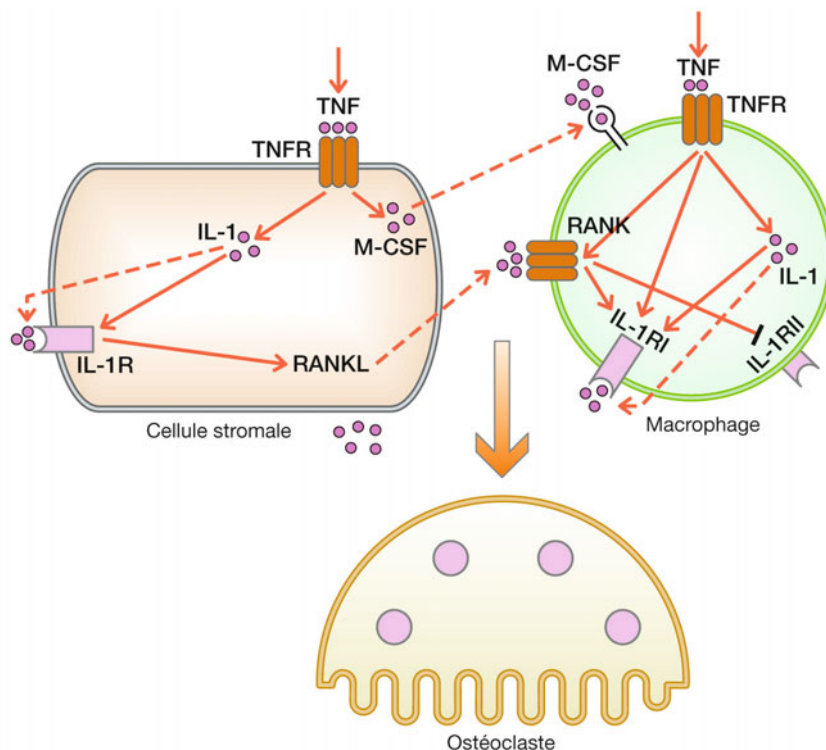


Fig. 4 – Mécanismes de l'ostéoclastogénèse induite par le TNF- α associé à l'IL-1.

Le TNF- α active les cellules stromales de la moelle osseuse et les précurseurs ostéoclastiques (macrophages médullaires) *via* son récepteur p55 TNF-R. L'activation du TNF-R stimule l'expression du *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) par les cellules stromales ; le M-CSF engage son récepteur c-FMS sur les cellules préostéoclastiques. Le TNF- α induit aussi, *via* la p38 MAPK, la synthèse de l'IL-1 qui augmente l'expression de son propre récepteur, IL-1RI. Cela active la synthèse de RANKL. Dans les macrophages, le TNF- α induit l'expression du récepteur RANK par les 3 cytokines *via* la même kinase p38 MAPK. De façon synchrone, RANKL inhibe l'expression du récepteur leurre IL-1RII. L'IL-1 agissant *via* son récepteur sur les précurseurs ostéoclastiques, en conjonction avec le RANKL et le M-CSF, oriente directement ces cellules vers le phénotype ostéoclastique. L'IL-1 assure environ 50 % de l'effet pro-ostéoclastogénique du TNF- α (d'après Teitelbaum (2)).

Perte osseuse systémique

Sont concernées ou ont été évaluées la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies, en particulier la spondylarthrite ankylosante (SPA) ; les données ne sont que partielles pour le rhumatisme psoriasique. L'ostéoporose est fréquente au cours de la PR et

constitue une comorbidité reconnue. Une réduction de la densité minérale osseuse axiale et fémorale de 7 à 15 % a été mesurée dans des études cliniques faisant appel à diverses techniques de mesure densitométrique. Au cours de la SPA, une perte osseuse a également été mesurée, mais reste discutée en termes quantitatifs selon le sexe, le site anatomique concerné, l'ancienneté de la maladie. Les agents anti-TNF- α , outre leurs effets structuraux et immunologiques, ont un effet modeste sur la perte osseuse associée aux RIC.

Perte osseuse localisée juxta-articulaire

À cette perte osseuse systémique s'ajoutent les érosions osseuses qui traduisent l'activité du pannus rhumatoïde sur l'os adjacent au site d'insertion : des OCs activés sont présents en ce site actif du pannus (10). Ils expriment leurs marqueurs spécifiques : phosphatase acide tarte résistante, cathepsine K et récepteur de la calcitonine (10). Ces cellules mononucléées se forment dans la membrane synoviale à partir de monocytes circulants déjà engagés dans la voie de l'ostéoclastogenèse ; de fait des précurseurs circulants sont présents dans le sang et expriment le phénotype CD14⁺ CD16⁻. Ils sont aussi présents dans le sang des malades atteints de rhumatisme psoriasique. Fait intéressant, seuls les monocytes CD16⁻ expriment l'ARNm de l'intégrine α V β 3. Les macrophages synoviaux rhumatoïdes sont capables aussi de se différencier en ostéoclastes sous l'effet du MCS-F et du RANKL. Le RANKL et son récepteur RANK sont présents dans le pannus, en particulier dans ces zones d'insertion osseuse de la synovite. Cette expression semble spécifique de la PR, puisqu'elle manque dans les synoviales d'arthrose et est modestement exprimée dans celles de spondylarthropathies. Les souris déficientes en RANKL développent une arthrite par transfert de sérum arthritogène (sérum de souris spontanément arthritiques, les souris KB x N), mais cette arthrite n'est pas érosive (8). Le TNF exerce aussi un effet indirect sur la perte osseuse en activant l'IL-1 qui est un agent stimulant la production de RANKL (fig. 4), et aurait un effet stimulateur de DKK-1, le régulateur négatif de Wnt, ce qui réduit l'ostéoblastogenèse (fig. 3). Le TNF- α induit aussi l'expression de DKK-1 (11). Au surplus, les souris transgéniques pour le TNF- α humain traitées par un anticorps anti-DKK-1 ne développent plus d'érosions, et développent même des ostéophytes (11). DKK-1 pourrait aussi être une cible thérapeutique à visée réparatrice.

Ostéoporose cortisonique

Elle concerne près d'un malade sur deux lors des traitements cortisoniques au long cours. La perte osseuse concerne surtout l'os trabéculaire et la corticale des vertèbres. Elle est à l'origine surtout de tassements vertébraux. La pathogénie en est complexe du fait des effets pléiotropes squelettiques et extrasquelettiques (myopathie cortisonique par exemple) des glucocorticoïdes. Elle procède d'une diminution de l'addition de plusieurs mécanismes cellulaires : inhibition de l'ostéoblastogenèse, induction d'une apoptose des OBs et des ostéocytes, expliquant l'inhibition de la formation osseuse. À l'inverse, les effets sur les OCs sont plus controversés (12).

Approches thérapeutiques

Deux approches sont disponibles, le blocage de la résorption osseuse et la stimulation de la formation osseuse, ou plutôt indirectement par levée de son inhibition (13). Les agents anti-TNF- α (cf. chapitre « Les anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde ») ont un effet sur la résorption osseuse. Seul l'inhibiteur de RANKL, le denosumab (Prolia®, Amgen) est à un stade de développement avancé.

Agents anti-TNF- α

L'efficacité des agents anti-TNF- α sur la perte osseuse associée à la PR et aux SPA n'est observée que dans des études ouvertes, portant sur de très faibles effectifs, menés sur 6 à 24 mois.

Dans la PR, la comparaison d'exposition aux agents anti-TNF- α a été le plus souvent faite, hors essais pilotes, avec des patients traités par méthotrexate comme comparateur actif. Sous agents anti-TNF- α , la densité minérale osseuse (DMO) lombaire et fémorale reste stable (14, 15) ou augmente de façon significative mais modeste, selon les études disponibles, respectivement de 3-3,6 % au rachis lombaire L2-L4 et de 0,3-15 % au col fémoral, entre 6 et 12 mois. Les effectifs sont faibles, inférieurs à 50 malades. Il n'y a pas eu de comparaison entre les 3 agents anti-TNF- α (infliximab, étanercept, adalimumab) actuellement disponibles, mais ils sont tous capables de maintenir ou parfois d'augmenter la DMO.

Les mécanismes impliqués sont multiples : déséquilibre ostéoformation/ostéorésorption, par réduction ou arrêt de la résorption, maintien de la formation osseuse, et rapport positif de ces deux activités. Parfois aucune corrélation n'est constatée entre les paramètres biochimiques du remodelage et les variations de densité minérale osseuse. D'autres facteurs doivent être pris en compte chez ces sujets âgés d'une cinquantaine d'années : réduction de l'inflammation systémique, réduction de la posologie de cortisoniques.

Dans la SPA, des études ouvertes sur de petits effectifs ($n < 30$) confortent sur la réduction et surtout le gain de DMO aux deux sites usuels après un minimum de 6 mois de traitement par étanercept (16) ou 12 mois par infliximab (17), par exemple. Il est intéressant de noter que dans la SPA, il s'agit d'hommes (et non de femmes) ne recevant pas de cortisonothérapie au long cours, deux facteurs de risque de perte osseuse présents en revanche dans la PR. Cela pourrait expliquer un effet plus important sur la perte osseuse limitée à la composante inflammatoire.

Inhibiteurs de RANKL

Plusieurs agents biologiques, différents des agents anti-TNF- α , visant à bloquer la résorption osseuse sont en développement, le plus avancé étant l'anticorps neutralisant de RANKL. Des inhibiteurs des divers mécanismes moléculaires de la résorption osseuse viendront peut-être s'ajouter, cependant ils ne seront pas détaillés ici car encore

en phases I, II, voire III de leurs programmes (tableau I). Leur intérêt potentiel ne se limite pas seulement à la perte osseuse de l'ostéoporose, mais aussi des métastases osseuses, des pertes osseuses d'autres sources (inhibiteurs des aromatasés), voire de la perte osseuse localisée articulaire de la PR.

Le rôle majeur de RANKL et de l'OPG dans la régulation des OCs et de la résorption osseuse, et dans la pathogénie de la perte osseuse postménopausique, a conduit au développement d'inhibiteurs de cette voie dans l'ostéoporose. L'inhibiteur de RANKL actuellement développé est un anticorps humanisé anti-RANKL, le denosumab (fig. 2).

Après les phases précliniques et cliniques initiales, plusieurs études de phase III ont évalué l'injection SC d'une dose de denosumab tous les 6 mois. La dose injectée retenue est de 60 mg. Il s'agit toujours études randomisées en double aveugle, sur de grands nombres de sujets (18, 21). Une seule étude a étudié la réduction du risque fracturaire (19), les autres effectuées contre bisphosphonate n'ont évalué que la DMO et les marqueurs du remodelage osseux (21).

L'étude FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) enfin publiée (19) a clairement montré que le denosumab diminuait le risque de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales. Dans cette 1^{re} étude, 7 868 femmes âgées de 60 à 90 ans ayant eu une densitométrie avec un T score lombaire compris entre - 2,5 et - 4, ont reçu 60 mg SC de denosumab *versus* placebo tous les 6 mois pendant 3 ans. Vingt trois pour cent environ dans chaque groupe avaient des fractures vertébrales prévalentes. Dans le groupe denosumab seules 2,3 % des femmes ont développé une nouvelle fracture vertébrale contre 7,2 % dans le groupe placebo (supplément en vitamine D et calcium 1 000 mg/j dans les 2 groupes). Le denosumab a réduit ainsi de près de 70 % le risque de nouvelle fracture vertébrale par rapport au placebo ($p < 0,0001$; 0,26-0,41), de 20 % (95 % IC, 0,67-0,95) l'ensemble des fractures non vertébrales, et fait majeur, celle des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) de 40 % (0,37-0,97). Le CMO augmentait de façon significative de + 9,2 % au rachis et de + 6 % à la hanche totale. Le délai de survenue d'une fracture de l'ESF était aussi largement retardé dans le groupe denosumab.

Plusieurs études de phase II (21, 22) ont comparé l'effet du denosumab à un bisphosphonate de référence, l'alendronate (ALN). L'étude DECIDE (*Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate*) a comparé le denosumab à l'ALN 70 mg hebdomadaire pendant 1 an. Le denosumab a entraîné une augmentation significative de la DMO dans tous les sites de mesures par comparaison à l'ALN. Les marqueurs de remodelage, CTX sériques pour la résorption et PINP pour la formation étaient réduits dans les deux bras avec un effet supérieur du denosumab. Une autre étude, STAND (*Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab*) a permis de montrer que l'effet s'observait aussi après arrêt de l'ALN et relais par le denosumab, pendant 1 an : la DMO était supérieure dans le groupe traité par anti-RANKL tant au rachis qu'à la hanche et au radius distal.

La tolérance est bonne, sans différence en termes d'effets indésirables graves ou de nécessité d'arrêter le traitement. Les seuls effets indésirables mineurs, observés chez au moins 2 % des sujets, ont inclus un eczéma (3,0 % denosumab *versus* 1,7 % placebo ;

$p < 0,001$), des flatulences (2,2 % denosumab versus 1,4 % placebo ; $p < 0,008$) et une moindre tendance à la chute (4,5 % denosumab versus 5,7 % placebo, $p < 0,02$). Le seul effet indésirable sérieux est la cellulite (incluant l'érysipèle) chez 0,3 % des patientes traitées contre moins de 0,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,002$).

Le denosumab apparaît ainsi être une alternative aux bisphosphonates, au moins par voie orale, comme traitement de première intention ainsi qu'en relais d'un premier bisphosphonate.

Effet sur la perte osseuse locale au cours de la PR

Les érosions juxta-articulaires de la PR coïncident avec la présence locale de monocytes activés, voire d'OCs actifs comme décrits précédemment. Il a aussi été montré que les lymphocytes T activés stimulent les OCs *via* RANKL et participent ainsi à la résorption osseuse locale au sein de l'os sous-chondral (9, 10). La présence de RANKL apparaît donc comme une cible. Les inhibiteurs modulant l'activité des OCs peuvent ou pourraient diminuer les érosions et cela indépendamment de l'effet systémique anti-inflammatoire. Cela a déjà été suggéré pour le zolédronate intraveineux (23). Le denosumab est déjà un traitement potentiel au cours de la PR (20), les inhibiteurs de DKK-1 aussi au moins dans les modèles *in vivo* et une cible potentielle de la PR pour la prévention de la perte osseuse locale et systémique.

Une étude récente suggère ainsi que le denosumab ralentit voire bloque les érosions secondaires à la synovite rhumatoïde (20). Dans cet essai comparant deux doses de denosumab (60 et 180 mg SC) *versus* placebo, sur 12 mois, associé au méthotrexate (MTX), le score IRM des érosions, ainsi que celui d'érosions radiologiques selon le score de Sharp modifié van der Heijde, étaient significativement diminués par comparaison au placebo. Il n'y avait pas d'effet sur l'activité de la maladie ni sur le pincement articulaire. Ainsi l'administration de deux injections SC semestrielles de denosumab au MTX a permis un ralentissement des érosions sans effets indésirables. D'autres essais de phase III sont en cours (24). Cette démarche thérapeutique semble prometteuse, permettant une stabilisation structurale* et un effet anti-ostéoporotique.

Inhibiteurs de la cathepsine K

La dissolution du minéral osseux expose la matrice osseuse aux enzymes protéolytiques, en particulier la cathepsine K, cystéine protéase exprimée et excrétée par les OC, qui hydrolyse en milieu acide le collagène de type I. Il y a déficience en cathepsine K, par mutation du gène codant pour cet enzyme, dans une maladie osseuse rare, la picnodysostose, caractérisée par une ostéosclérose, des malformations cranio-faciales et rachidiennes. Les souris invalidées pour ce gène ont une ostéopathie comparable.

Ces inhibiteurs de cathepsine K entraînent une diminution de la fonction des OC sans altérer leur différenciation. Leur effet sur la formation osseuse n'est pas encore clairement identifié.

Plusieurs inhibiteurs de cathepsine K ont été testés, le balicatib et l'odanacatib d'une part, et l'ONO-5334, d'autre part (tableau I). Ils ralentissent la destruction osseuse dans les modèles expérimentaux et, au cours des essais cliniques, ils diminuent les marqueurs

de résorption et augmentent la densité minérale osseuse. Le développement du balicatib a été interrompu, car il n'avait pas une spécificité limitée à la seule forme K et était source d'effets indésirables cutanés (morphées).

L'odanacatib est arrivé en développement au stade de la phase III. Les premières études de phase II viennent d'être publiées (25). Chez des femmes ménopausées avec une DMO basse, l'efficacité à 2 ans de l'odanacatib à la dose de 50 mg *per os* est apparue satisfaisante avec un gain de DMO respectivement de 5,5 % au rachis lombaire et de 3,5 % à l'ESF. Les doses orales de 10 et 25 mg permettaient aussi un gain de DMO, mais à un moindre degré que la dose de 50 mg. En parallèle, comme attendu, les marqueurs de résorption osseuse CTX sériques, DpyrU/créatininurie, NTX urinaire/créatininurie) étaient diminués et ceux de l'ostéof ormation augmentés (phosphatase alcaline sérique, Peptide N-terminal du collagène de type 1). Dans cet essai, la tolérance a été bonne.

L'ONO-5534, autre inhibiteur de cathepsine K, est une molécule également administrée par voie orale. Elle est développée au Japon (ONO Pharma) dans l'indication ostéoporose postménopausique (ClinicalTrials.gov : numéro NCT00532337), mais aucun résultat d'essai clinique n'a encore été publié.

Blocage de la voie Wnt

Anticorps antisclérostine

La voie Wnt assure, par la sécrétion de ces peptides, la signalisation de la différenciation des préostéoblastes et des ostéoblastes à partir de cellules souches mésenchymateuses (fig. 3 et 5). La sclérostine est une protéine circulante qui joue le rôle d'antagoniste de Wnt, de la voie Wnt et donc un inhibiteur physiologique de la formation osseuse (fig. 5).

Une maladie osseuse rare par mutation inactivatrice du gène codant pour la sclérostine, le gène *SOST*, s'accompagne d'une dysplasie osseuse de transmission autosomique récessive. Les modèles animaux confortent ces observations : les souris transgéniques pour la sclérostine humaine ont une masse osseuse basse et un excès d'incidence de fractures ; à l'inverse, des souris déficientes en sclérostine ont une augmentation de leur DMO.

Ces données suggèrent que l'inhibition de la sclérostine aurait un effet anabolisant osseux. Deux modèles animaux sont disponibles. Chez des rates ovariectomisées, l'administration d'Ac antisclérostine (Scl-Ab) a montré de façon dose-dépendante une augmentation des paramètres histomorphométriques de formation osseuse sans modification de la résorption. Il en est de même chez le singe cymolgus mâle où la formation osseuse systémique (DMO lombaire et ESF), les marqueurs de formation sont augmentés tandis que le Scl-Ab entraînait une augmentation du contenu minéral osseux au site fracturaire, une meilleure résistance et un moindre retard de consolidation. La 1^{re} étude de phase I chez l'homme et la femme ménopausée débute actuellement (ClinicalTrials.gov : numéro NCT00902356).

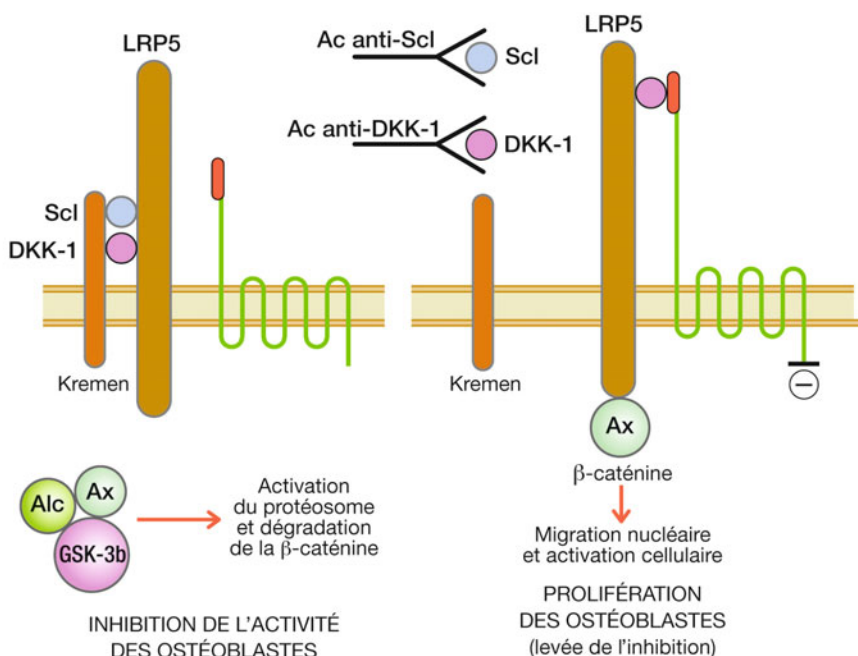


Fig. 5 – Ostéoblaste. Voie de signalisation Wnt/LRP5/β-caténine et rôle inhibiteur de la sclérostine et de DKK-1.

DKK-1 et la sclérostine (Scl), protéine du gène SOST, empêchent l'interaction de Wnt avec son récepteur LRP5 (pannel gauche). La β-caténine est dégradée par le protéasome sous l'action de GSK-3β et la prolifération de l'ostéoblaste n'est pas activée. L'anticorps anti-Scl (et l'anticorps anti-DKK-1) vient lever cette inhibition et permettre l'activation par Wnt de la voie de la β-caténine (pannel droit).

Anticorps anti-DKK-1

La voie Wnt a un autre inhibiteur, la molécule DKK-1, qui vient s'interposer dans l'activation de Wnt en bloquant LRP5. DKK-1 intervient donc comme une protéine inhibant la formation osseuse. Le blocage de cette interaction pourrait donc aussi stimuler la formation osseuse. Les données expérimentales dans les modèles d'ovariectomie vont dans ce sens comme le montrent les paramètres biochimiques, histomorphométriques et densitométriques. Les études de phase I/II avec un anticorps anti-DKK-1, le BHQ880 (Novartis), viennent de commencer dans le traitement du myélome (ClinicalTrials.gov, dernier accès le 27 mai 2010).

Références

1. Novack DV, Teitelbaum SL (2008) The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol* 3: 457-84
2. Teitelbaum SL (2007) Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 170: 427-35

3. Hofbauer LC (2006) Pathophysiology of RANK ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) *Ann Endocrinol* 67: 139-41
4. Wei S, Siegal GP (2008) Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: A review with insights into therapeutic targets. *Pathol Res Practice* 204: 695-706
5. McHugh KP, Shen Z, Crotti TN *et al.* (2010) The role of cell-substrate interaction in regulating osteoclast activation: potential implications in targeting bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: i83-i85
6. Teitelbaum SL (2006) Osteoclasts; culprits in inflammatory osteolysis. *Arthritis Res Ther* 8: 201
7. Bardin T, Ayoub G, Dieudé P *et al.* (2008) Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. In : Guillevin L, Meyer O, Sibilia J (eds) *Traité des maladies et syndromes systémiques*. Médecine-Sciences Flammarion (Paris) p 357
8. Pettit AR, Ji H, von Stechow D *et al.* (2001) TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 159: 1689-99
9. Korng YY, Feige U, Sarosi I *et al.* (1999) Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402: 304-9
10. Gravalles EM, Manning C, Tsay A *et al.* (2000) Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 43: 250-8
11. Diarra D, Stolina M, Polzer K *et al.* (2007) Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 13: 156-63.
12. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, *et al.* (2007) Glucocorticoids and the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* 1116: 335-9
13. De Vernejoul MC, Orcel P (2009) Nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose. In : Kahn MF, Bardin T, Meyer O, Orcel P, Lioté F (eds). *L'actualité rhumatologique*, Elsevier, Paris
14. Chopin F, Garnero P, le Henanff *et al.* (2008) Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67: 353-7
15. Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG *et al.* (2009) Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 68: 373-6
16. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G *et al.* (2003) Bone mineral density improvement in spondylarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 62: 1020-1
17. Briot K, Gossec L, Kolta S *et al.* (2008) Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *J Rheumatol* 35: 855-61
18. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, *et al.* (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2149-57
19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR *et al.* (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361: 756-65
20. Cohen SB, Dore RK, Lane NE *et al.* (2008) Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 58: 1299-309
21. Dore RK, Cohen SB, Lane NE *et al.* (2009) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* Sep 6. doi:10.1136/ard.2009.112920

22. Brown JP, Prince RL, Deal C *et al.* (2009) Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 4: 153-61
23. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, *et al.* (2006) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 1410-4
24. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M. *et al.* (2009) Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 60: 1427-37
25. Bone HG, McClung MR, Roux C, *et al.* (2009) Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: A two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 25: 937-47

Biothérapies en développement dans l'arthrose

X. Chevalier, P. Richette, C. Compaore

Pourquoi un nouveau traitement dans l'arthrose ?.....	148
Quelles cibles ?	148
Ciblage de l'interleukine 1.....	149
Ciblage du TNF- α	151
Quelle voie d'administration ?	152
Les grandes études cliniques.....	152
Blocage de l'interleukine-1	152
Blocage du TNF- α dans l'arthrose.....	154
Les pistes du futur	156
La thérapie génique	156
L'administration locale de facteurs de croissance	156
Le futur cahier des charges dans les domaines des biothérapies dans l'arthrose	157
Conclusion	158
Références.....	158

Points importants

- Les biothérapies ciblées de l'arthrose restent du domaine actuellement de la recherche clinique.
- Deux cytokines jouent un rôle clé dans l'arthrose : l'interleukine-1 β et le *tumor necrosis factor* α .
- La biothérapie peut s'envisager par administration locale (intra-articulaire) ou par voie systémique.
- Le blocage de l'IL-1 par injection intra-articulaire d'IL-1ra dans la gonarthrose entraîne un effet antalgique à très court terme.
- Le blocage du TNF- α dans l'arthrose digitale semble augurer des résultats prometteurs.
- L'administration d'une biothérapie dans l'arthrose nécessite d'améliorer la biodisponibilité des inhibiteurs utilisés et d'augmenter leur temps de résidence *in situ* dans l'articulation.
- L'utilisation d'une biothérapie, à l'avenir, dans l'arthrose, devra bien mesurer la balance bénéfice/risque dans une pathologie qui reste handicapante mais bénigne.

L'arthrose est de loin la plus fréquente des affections rhumatologiques. Elle affecte, au-delà de 55 ans, plus de 50 % de la population. Il ne s'agit pas seulement d'une maladie du cartilage. Il existe en effet une inflammation précoce de la membrane synoviale, un renouvellement accéléré de l'os sous-chondral, mais également des modifications des structures para-articulaires qui jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie.

Pourquoi un nouveau traitement dans l'arthrose ?

Nous ne disposons pas au jour d'aujourd'hui de traitement ciblé qui permette de ralentir de façon significative l'évolution de cette maladie. Tout au plus certains médicaments de la classe des ASAAL ont montré la capacité modeste à ralentir le pincement de l'interligne articulaire (1). Les recommandations les plus récentes (*Osteoarthritis Research Society*) dans la prise en charge de l'arthrose, qu'ils s'agissent de la gonarthrose et la coxarthrose, font surtout état de traitements visant à diminuer la douleur et/ou améliorer la fonction (1). Le seul traitement radical à ce jour de l'arthrose reste la chirurgie de remplacement par prothèse de l'articulation arthrosique. Il y a donc nécessité de trouver un traitement qui puisse ralentir l'évolution de cette maladie pour retarder l'heure de ces indications chirurgicales.

Quelles cibles ?

Bien que l'arthrose ait été initialement considérée comme une affection non inflammatoire, il est maintenant clairement démontré qu'elle est associée à une production

accrue de cytokines et de facteurs de croissance, intéressant la membrane synoviale, le cartilage et l'os sous-chondral (2). Les événements initiaux ne sont pas bien connus, mais le chondrocyte apparaît comme un acteur central. Après une tentative de réparation marquée par une augmentation des synthèses, le fait majeur de l'arthrose est une augmentation du catabolisme par hyperproduction d'enzymes aboutissant à la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage. Par ailleurs, le chondrocyte soit se différencie en fibroblaste, ce qui modifie et altère ses capacités de synthèse, soit évolue vers une mort précoce par apoptose. L'ensemble de ces événements sont induits par des cytokines pro-inflammatoires, des écosanoïdes et des radicaux libres dérivés de l'oxygène, majoritairement synthétisés par le chondrocyte lui-même (2, 3).

Cependant, la production de cytokines dans l'arthrose est, non seulement autocrine par le chondrocyte lui-même, mais aussi et surtout paracrine par les cellules de la membrane synoviale siège d'une inflammation (2). Le degré de la synovite est fluctuant au cours de l'évolution de l'arthrose. Elle peut être infraclinique, présente dès les stades précoces de la maladie ou exubérante, pouvant revêtir l'aspect d'un véritable pannus synovial, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (4). L'importance de l'inflammation synoviale macroscopique se révèle comme un facteur prédictif de l'évolution radiologique au cours de la gonarthrose (5). L'inflammation de cette membrane synoviale est la principale responsable de la production de cytokines pro-inflammatoires (2, 6). Parmi ces cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine 1 β soluble et le TNF- α jouent des rôles prépondérants dans la progression de la maladie (6). Ces cytokines n'agissent pas seuls, mais au sein d'un réseau cytokinique plus complexe incluant l'interleukine 8, l'oncostatine M, l'Interleukine 6, etc. (2, 3, 6).

De ce fait, ces molécules peuvent être envisagées comme des cibles thérapeutiques dans l'arthrose. Ce sont les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires pour lesquels la recherche est la plus avancée.

Deux cytokines sont particulièrement ciblées.

Ciblage de l'interleukine 1

Comme le montre le schéma (fig. 1) l'interleukine est une cytokine pivot au cours de l'arthrose qui commande à la fois la destruction du cartilage *via* la production d'enzymes dont les principales sont les métalloprotéases et les agrécanases et dans le même temps bloque la production normale des composants de la matrice extracellulaire du cartilage : le collagène de type 2 et l'agrécan. L'interleukine -1 beta est présente dans le tissu arthrosique, et également présente en quantités plus faibles dans le liquide synovial. Sa production est à la fois paracrine par les synoviocytes et les macrophages de la membrane synoviale enflammée et autocrine par le chondrocyte arthrosique (7). Ce système est biologiquement actif, puisque les chondrocytes (surtout ceux de la zone la plus superficielle du cartilage) expriment les récepteurs de type 1 fonctionnels et que les systèmes contrôles de l'activité de l'IL-1 sont quantitativement déficients (récepteur soluble de type 2 et antagoniste naturels de l'IL-1: l'IL1 ra) (7). La figure 2 illustre le mode d'action de l'IL-1 et ses antagonistes naturels.

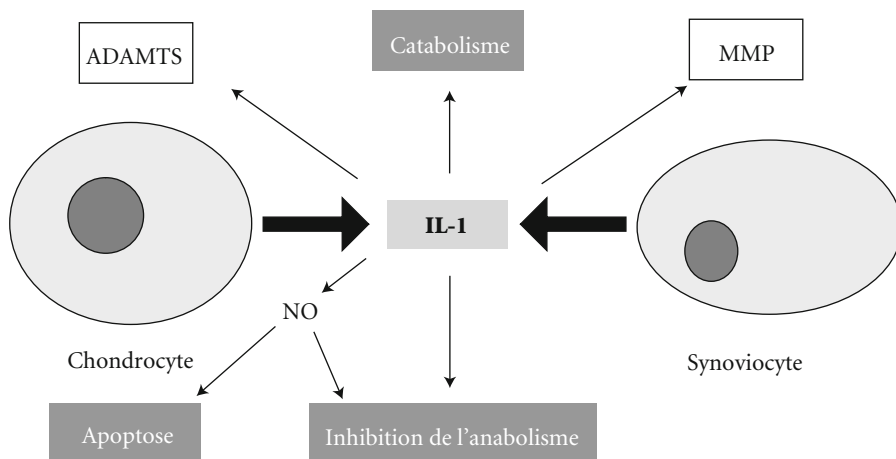


Fig. 1 – Production autocrine par le chondrocyte et paracrine par les cellules de la membrane synoviale d'IL-1. Cette cytokine va stimuler le chondrocyte et favoriser :

- la dégradation de la matrice extracellulaire *via* la production d'enzymes ;
- l'inhibition des synthèses des composants de la matrice ;
- la mort de la cellule par apoptose.

ADAMTS : *A desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*.

MMP : métalloprotéinase.

NO : monoxyde d'azote.

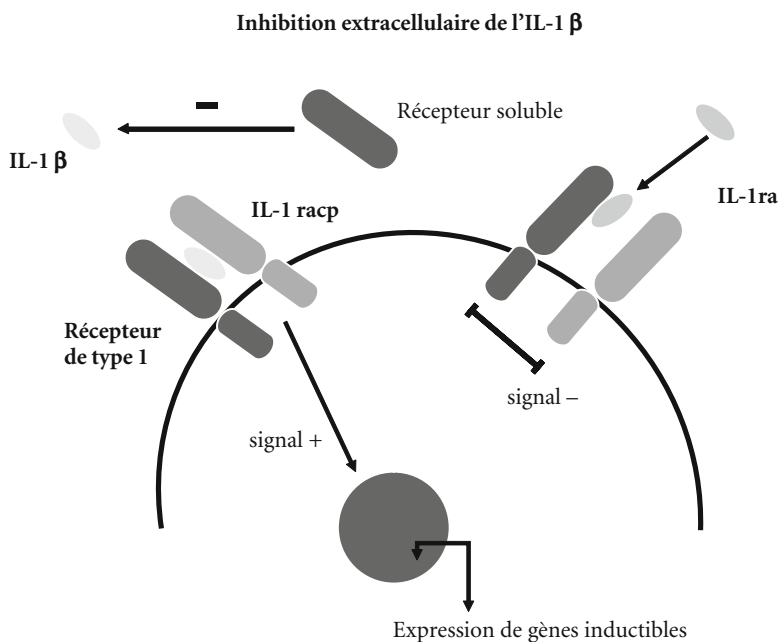


Fig. 2 – Systèmes de régulation en dehors de la cellule de l'activité de l'IL-1. Le récepteur soluble de l'IL-1, la forme soluble de l'IL-1-Racp et l'IL-1ra peuvent bloquer la liaison de l'IL-1β sur son récepteur actif de type 1. IL-1 β : interleukine 1 beta ; IL-1racp : *interleukin 1 receptor accessory protein* ; IL-1ra : *receptor antagonist* de l'IL1. Figure publiée dans « Évolution de la prise en charge pharmacologique de l'arthrose : les biothérapies ; X. Chevalier, Presse Médicale, doi : 10.1016/j.lpm.2010.05.020., sous presse », reproduite avec l'aimable autorisation de l'éditeur.

Les travaux chez l'animal ont bien montré que l'IL-1 est la cytokine qui gouverne la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage. Ces preuves ont été apportées par 2 types d'expérimentations. D'une part, l'injection intra-articulaire d'IL-1 dans une articulation normale s'accompagne d'une perte en protéoglycanes du contenu du cartilage (7). D'autre part, dans des modèles d'arthrose expérimentale, le blocage de cette cytokine s'accompagne d'une diminution de l'étendue et de la sévérité des lésions du cartilage (8).

Ciblage du TNF- α

Le TNF- α est, comme ceci a bien été démontré dans la polyarthrite rhumatoïde, la cytokine qui gouverne en grande partie l'inflammation de la membrane synoviale. Le TNF- α est produit notamment par les macrophages de la membrane synoviale et joue un rôle paracrine sur l'activation des chondrocytes du cartilage arthrosique (9).

Le TNF- α *in vitro* sur les chondrocytes est un facteur procatabolique, mais il exerce également une action anti-anabolique importante (6). Il agit en synergie avec l'IL-1. Il peut également induire l'apoptose des chondrocytes (3). Le chondrocyte exprime les récepteurs fonctionnels au TNF- α (2, 6). Il existe un système de régulation du TNF- α par des récepteurs solubles qui peuvent bloquer son action à distance de la cellule.

Le rôle *in vivo* du TNF- α dans la progression de l'arthrose est fortement probable. En effet, le TNF- α est présent dans l'articulation. Il existe des taux détectables de TNF- α dans le liquide synovial d'arthrose, supérieurs à ceux observés avec l'IL-1- β (6). Par immuno-histochimie, il a été montré qu'*in situ*, il existait une production de TNF- α et de son récepteur actif du TNF- α par les chondrocytes issus d'articulations arthrosiques (6).

Au total, il existe beaucoup d'arguments pour penser qu'*in vivo* le TNF- α , présent au sein de l'articulation, est biologiquement actif et joue donc un rôle très important dans la progression de la maladie. Il n'existe pas, contrairement aux données avec l'IL-1ra, de données dans les modèles expérimentaux d'arthrose utilisant des inhibiteurs du TNF- α .

Contrairement à ce qui se passe dans la polyarthrite rhumatoïde, l'IL-1 β et le TNF- α semblent réguler de façon indépendante (10). En d'autres termes, *in vitro* le blocage de l'IL-1 n'entraîne pas de blocage de l'action du TNF- α et le blocage du TNF- α n'entraîne pas de blocage de l'action de l'IL1 β .

Enfin, ces cytokines pro-inflammatoires majeures que sont l'IL-1 et le TNF- α jouent un rôle dans la transmission des messages nociceptifs au niveau central, mais aussi et surtout au niveau périphérique *via* la production de prostaglandines qui sensibilisent les nocicepteurs périphériques (11).

L'ensemble de ces arguments indique que le blocage de l'IL-1 ou du TNF- α pourrait être une voie intéressante dans l'arthrose, à la fois pour ralentir la chondrolyse et en parallèle pour diminuer la douleur.

Quelle voie d'administration ?

La voie d'administration optimale pour ces nouveaux traitements reste à déterminer. Si la membrane synoviale et l'os sont correctement accessibles par voie systémique, ce n'est pas le cas du cartilage articulaire, structure avasculaire. D'un autre côté, l'espace clos représenté par l'articulation offre la possibilité, par administration locale du principe thérapeutique, d'obtenir *in situ* des concentrations élevées tout en assurant une exposition systémique minimale. L'injection intra-articulaire permet également l'administration de substances à faible biodisponibilité orale telles que des protéines recombinantes ou des vecteurs viraux. Bien sûr, elle comporte également des inconvénients pratiques : risque pris lors d'injections multiples, difficulté d'accès aux articulations de petite taille, accélération de la clearance. Aussi, il est nécessaire de tester de nouvelles formes galéniques ; des formulations lipidiques (liposomes), des micro et nanoparticules, des hydrogels sont actuellement en cours de développement. Cette voie locale d'administration s'applique volontiers à des grosses articulations facilement accessibles comme le genou. À l'inverse, pour l'arthrose digitale, maladie polyarticulaire touchant des articulations de petite taille, l'administration systémique apparaît logique.

Les grandes études cliniques

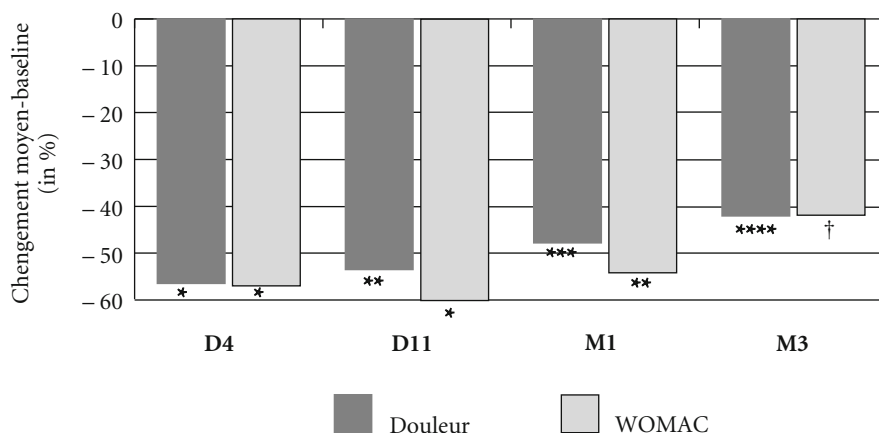
Nous disposons en réalité de peu d'études de biothérapies dans l'arthrose chez l'homme. Les résultats sont encore spéculatifs et aucun traitement n'est à ce jour validé.

Blocage de l'interleukine-1

Les 2 seules études menées chez l'homme, dans la gonarthrose, ont utilisé l'IL-1ra comme inhibiteur de l'activité de l'IL-1. Partant de résultats encourageants chez l'animal, nous avons été les premiers à expérimenter l'injection intra-articulaire d'IL-1ra chez l'homme. Dans un 1^{er} essai de tolérance, nous avons utilisé l'IL-1ra à des doses croissantes chez 13 patients (12). En réalité, parmi ces 13 patients, 11 vont recevoir 150 mg d'IL-1ra et seulement 1 patient la dose de 50 mg. Il s'agissait d'un essai de tolérance qui a montré que l'injection intra-articulaire d'IL-1ra était parfaitement bien tolérée à la dose de 150 mg (12). Malgré une amélioration significative et substantielle du niveau de la douleur à 3 mois, il était impossible dans cette étude, en raison de son caractère ouvert, de pouvoir déterminer l'effet réel de la cytokine par rapport à l'effet placebo de l'injection intra-articulaire (fig. 3).

Nous avons donc réalisé, par la suite, un essai randomisé contre placebo ayant inclus 160 patients souffrant d'une arthrose fémoro-tibiale symptomatique (13).

Les patients recevaient soit le placebo, soit 150 mg d'IL-1ra, soit 50 mg d'IL-1ra. Le critère principal était l'évolution du Womac[®] global à un mois (fig. 4). Dans cette étude, l'effet de l'IL-1ra s'est avéré inopérant à 1 mois. Il n'y avait pas de différence entre les 2 doses d'IL-1ra et le placebo. Le seul effet positif est une amélioration significative du



* $p = 0.001$; ** $p = 0.002$; *** $p = 0.006$; **** $p = 0.008$ comparaison avec baseline ;
† $p = 0.011$ comparaison avec les valeurs initiales.

Fig. 3 – Résultat sur l'échelle WOMAC et sur l'EVA douleur en ouvert d'IL-1ra (150 mg) sur 3 mois, exprimé en pourcentage relatif d'amélioration par rapport au niveau initial de la douleur. Étude sur 13 patients.

niveau de la douleur au 4^e jour dans le groupe ayant reçu 150 mg d'IL-1ra (13). L'étude de l'évolution des biomarqueurs du cartilage ne montrait pas non plus de différence entre les 2 groupes (CTX 2, acide hyaluronique, épitope 846 du protéoglycane).

Ce résultat encourageant, quoiqu'insuffisant, semble confirmé par une étude ancillaire portant sur l'évolution de la synovite évaluée par IRM avant et juste après l'injection intra-articulaire (14). Sept patients ont reçu une dose d'IL-1ra (6 patients ayant reçu 150 mg et un 50 mg). Le score global de l'inflammation de la membrane synoviale diminue 48 heures après l'injection d'IL-1ra (14).

Pour autant, cet essai négatif est décevant. La demi-vie très courte et trop courte de l'IL-1ra (1 demi-vie dans le sérum calculée aux alentours de 2 heures après l'injection unique en intra-articulaire) ne permet pas d'avoir un effet rémanent suffisant pour contrer l'activité de l'IL-1 (13).

Cet essai négatif d'une thérapie intra-articulaire par l'IL-1ra semble malheureusement conforté par un essai utilisant, cette fois-ci, un anticorps monoclonal anti-IL-1 administré par voie systémique au rythme d'une injection tous les mois pendant 3 mois (15). Cet essai a inclus 149 patients avec une arthrose symptomatique, ayant pour critère principal le WOMAC douleur évalué à 6 semaines. Dans cet essai, aucune différence n'était constatée entre le groupe placebo et le groupe anticorps anti IL-1. On notait simplement une diminution du taux de la CRP ultra-sensible (15).

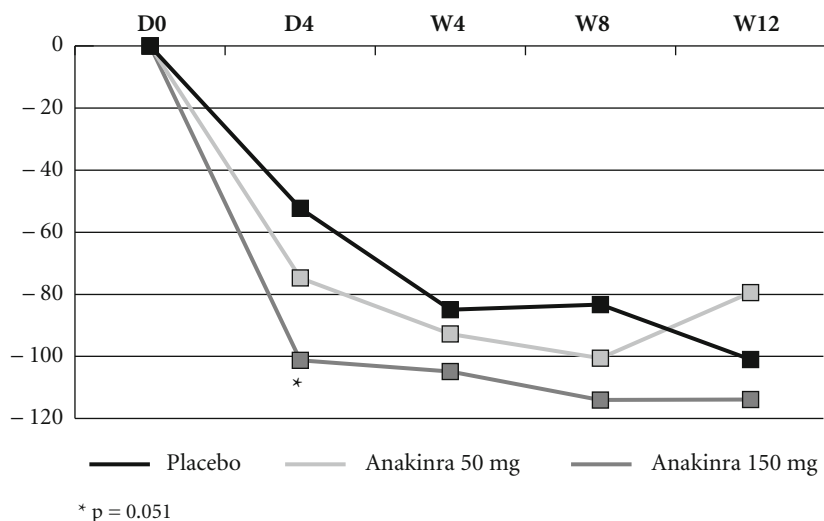


Fig. 4 – Résultat sur l'échelle WOMAC (domaine douleur) de 2 doses d'IL-1ra (50 mg et 150 mg) testés contre un placebo et injectés en intra-articulaire (une seule injection) dans la gonarthrose. Sur le critère principal à 1 mois : aucune différence entre les groupes. La seule différence significative est observée à 4 jours en ce qui concerne la plus forte dose d'IL-1ra (150 mg) comparativement au placebo.

Au total, aujourd'hui, bien qu'il existe un vrai rationnel de l'utilisation du blocage de l'IL-1 et que les expérimentations chez l'animal aient été très encourageantes, les données chez l'homme sont pour l'instant décevantes.

Blocage du TNF- α dans l'arthrose

Utilisation des anti-TNF- α dans la gonarthrose

Un agent bloquant le TNF- α a été utilisé dans un cas clinique par un ancien médecin souffrant d'une gonarthrose invalidante et rebelle aux thérapeutiques usuelles. Le schéma thérapeutique utilisé a compris des injections sous-cutanées d'adalimumab tous les 15 jours au début, puis espacées de 3 à 6 semaines par la suite sur une durée totale de 6 mois. L'auteur qui est aussi le patient confesse une amélioration clinique rapide, rémanente à 6 mois, notamment sur le périmètre de marche avec une régression de l'œdème sous-chondral présent sur l'IRM initiale (16).

Utilisation des anti-TNF dans l'arthrose digitale

L'arthrose digitale érosive est une arthrose particulière touchant plusieurs articulations interphalangiennes distales, puis proximales, revêtant souvent un caractère polyarticulaire. Il ne s'agit pas d'articulations portantes. Il est certain que la participation systémique dans cette maladie est plus importante que pour l'arthrose des arti-

culations des membres inférieurs. Il existe un sous-groupe d'arthrose digitale définie par une arthrose érosive où la présentation inflammatoire et systémique peut tout à fait donner le change avec une polyarthrite rhumatoïde.

Il est donc logique de penser que, dans cette forme particulière d'arthrose, la participation inflammatoire notable sous-tend l'intervention des cytokines pro-inflammatoires, en particulier du TNF- α . De fait, dans les arthroses érosives des doigts, il a été mis en évidence une augmentation de la CRP ultra-sensible qui témoigne de cette inflammation systémique.

La « vraie vie » laisse en réalité le praticien confronté à ces malades sans véritable solution thérapeutique, car ces formes s'avèrent rebelles aux AINS, aux antalgiques.

Nous avons rapporté le cas d'une patiente souffrant d'une forme réfractaire d'arthrose digitale traitée avec succès par une perfusion unique d'infliximab avec une rémanence de l'effet thérapeutique sur plusieurs mois (17).

Le 1^{er} essai clinique mené, en ouvert, chez 12 patients (EVA au départ > 40 mm et présentant en moyenne 9 articulations gonflées) ayant utilisé de l'adalimumab (1 injection sous-cutanée tous les 15 jours sur 12 semaines, soit 6 injections) montre des résultats globalement décevants (18). Seul le nombre d'articulations gonflées a diminué de façon significative à 12 semaines alors que le critère principal (ACR* 20) (critère discutable pour l'arthrose digitale) n'était amélioré que chez 1 des 12 patients (18).

Le 2^e essai dont on dispose est tiré d'une étude sur la polyarthrite rhumatoïde et sur les stratégies thérapeutiques dans les formes débutantes (étude BEST) (19). Cet essai mené par une équipe néerlandaise a comparé différents traitements de fond, soit en monothérapie méthotrexate, soit l'association de plusieurs traitements de fond, soit le recours aux anti-TNF- α (l'infliximab en l'occurrence) d'emblée ou en cas d'échec dans les autres bras. Au sein de cette cohorte de polyarthrite rhumatoïde débutante, certains patients présentaient également une arthrose digitale. Les auteurs ont comparé l'incidence et la progression de ces arthroses digitales dans le groupe de ceux ayant reçu de l'infliximab (de 3 à 10 mg/kg) à ceux n'en ayant jamais reçu. Il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'incidence de l'arthrose digitale entre les 2 groupes. Par contre, après 3 années de suivi, il y a une différence importante dans la progression, (score portant sur les érosions et des ostéophytes) entre le groupe ayant reçu l'Infliximab : 10 % de patients ayant progressé comparativement à 38 % dans le groupe de ceux n'ayant pas reçu d'infliximab. Cette étude semble indiquer un bénéfice des anti-TNF- α , mais dans un contexte particulier puisque les patients avaient à la fois une polyarthrite rhumatoïde et une arthrose digitale (19).

Plus récemment, l'équipe belge de G. Verbruggen a mené un essai prospectif de phase 2 randomisé de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) contre placebo chez 60 patients souffrant d'arthrose digitale érosive dont l'objectif principal était le ralentissement de l'évolution radiologique sur une période d'un an. Le résultat principal est de montrer que l'anti-TNF- α apparaît ralentir la progression des érosions digitales dans le sous-groupe des patients qui présentaient une inflammation cliniquement perceptible. C'est le premier et le seul essai prometteur qui montre un effet structural au long cours des anti-TNF- α dans l'arthrose digitale.

Un essai randomisé de 2 injections sous-cutanées d'adalumimab contre placebo coordonné par la section « arthrose » de la Société française de rhumatologie est en cours. Cependant, l'utilisation des anti-TNF- α se heurte à 2 problèmes majeurs : une demi-vie relativement courte et l'exposition aux risques notamment infectieux inhérents à cette thérapeutique. Néanmoins, cette « inflammation » dans l'arthrose digitale justifie pleinement l'intérêt que l'on peut porter aux blocages des cytokines pro-inflammatoires comme thérapeutique d'avenir.

Les pistes du futur

La thérapie génique

Les essais évoqués précédemment laissent penser que l'administration intra-articulaire de cytokines contra-inflammatoires est bénéfique dans le traitement de l'arthrose. Toutefois leur efficacité est limitée par la demi-vie courte de ces protéines. La thérapie génique est une approche qui permettrait de pallier cet obstacle. Le principe général consiste à transférer à l'aide d'un vecteur, viral, liposome ou nano particule, le gène (l'ADN) codant la cytokine ou le facteur de croissance dans une cellule destinée à l'articulation. Deux stratégies existent : le transfert *ex vivo* où de la membrane synoviale est prélevée, ses cellules modifiées *in vitro*, puis réimplantées. La technique alternative, le transfert *in vivo*, consiste à administrer directement le vecteur au receveur. Chacune de ces stratégies comporte des avantages et des inconvénients.

Cette thérapie génique a utilisé principalement le gène de l'IL-1ra dans des modèles d'arthrose chez l'animal (20). Malgré les faibles niveaux d'expression de la molécule thérapeutique dans le liquide synovial, un ralentissement de la progression de l'arthrose est généralement rapporté (20).

Quand est-il chez l'homme ?

Nous sommes encore loin de l'utilisation de la thérapie génique dans le domaine de l'arthrose (21). Les vecteurs les plus efficaces, l'adénovirus et le lentivirus, ne sont pas utilisables chez l'homme, du fait de l'induction d'une forte réaction inflammatoire et d'un risque de mutagenèse, respectivement. L'utilisation de la thérapie génique dans l'arthrose est pour l'instant en attente et la constatation d'un décès dans un essai de thérapie chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde a réfréné le développement de cette approche.

L'administration locale de facteurs de croissance

Différents facteurs de différenciation stimulant la chondrogenèse, tels que le *Transforming Growth Factor*, TGF- β , les *Bone Morphogenic Proteins*, BMP-2, BMP4, BMP-7, BMP-9, l'*Insulin-Growth-factor*, IGF1 ont été identifiés. Mais leur administration locale, sous forme soluble ou liée à des matrices synthétiques, est aussi réduite du fait de leur courte demi-vie. Pour autant, 2 essais de thérapie par administration locale de fac-

teurs de croissance sont en cours chez l'homme (un utilisant le FGF 18 et un utilisant la BMP 7). De plus, l'utilisation de ces facteurs de croissance expose au risque de diffusion systémique avec une potentialité d'effets délétères à distance de l'articulation cible et localement au risque de dédifférenciation de cellules souches en une lignée ostéogène.

Le futur cahier des charges dans les domaines des biothérapies dans l'arthrose

Le cahier des charges dans l'arthrose est encore plus contraignant que pour la polyarthrite rhumatoïde. En effet, un des facteurs limitant est le rapport bénéfice/risque des molécules utilisées.

Au cours des polyarthrites rhumatoïdes, maladies graves, greffées d'une morbidité lourde et d'une surmortalité, le risque d'effets secondaires lié aux biothérapies apparaît comme acceptable. Cela n'est pas le cas dans une maladie bénigne comme l'arthrose.

Au cours de l'essai clinique utilisant l'adalimumab dans l'arthrose digitale, un cas de cellulite a été observé (18). Dans notre essai IL-1ra, dans la gonarthrose, le nombre d'infections (bénignes) a augmenté dans le groupe IL-1ra 150 mg, alors même qu'il ne s'agissait que d'une seule injection intra-articulaire (13). De même dans l'essai de Cohen et coll. utilisant un anticorps anti-IL-1 par voie systémique, l'incidence de neutropénies était plus élevée dans le groupe traité (15). Bien que les futures biothérapies dans l'arthrose s'adressent *a priori* à des patients non immunodéprimés, les précautions d'emploi calquées sur celles recommandées pour les rhumatismes inflammatoires apparaissent de mise. Par contre, le risque oncogène lié à ces biothérapies apparaît *a priori* beaucoup plus faible que pour des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires où dans ce cas de figure la maladie elle-même représente un facteur de risque de cancer.

Le 2^e problème à résoudre sera la rémanence du produit et son temps de résidence dans l'articulation. À cette fin, il apparaît que la voie intra-articulaire sera la voie à privilégier dans les années à venir pour les grosses articulations comme le genou ou la hanche, car elle permet de cibler non seulement la membrane synoviale, mais aussi probablement les couches superficielles du cartilage.

Enfin, il importera de déterminer pour quel patient et dans quelle condition il faudra administrer ces biothérapies, ainsi que leur rythme. Il apparaît logique de les envisager au cours d'une période inflammatoire de la maladie, périodes pendant lesquelles il a été montré que la chondrolyse pouvait résulter de l'activité de la synovite (5). Cela sous-tend l'idée que ces traitements pourraient être administrés au coup par coup et non pas de façon continue. Il conviendrait à l'avenir de mieux définir les patients à risque de développer une arthrose rapidement destructrice, car cela constituerait certainement une bonne indication à ces nouveaux traitements.

Conclusion

Les biothérapies représentent véritablement une voie d'avenir dans l'arthrose. Il est probable que l'arthrose des doigts qui s'apparente parfois à un tableau de polyarthrite soit la localisation qui remplit le mieux et le plus rapidement le cahier des charges dans l'arthrose : à savoir un bénéfice clinique majeur en faisant le pari que ces traitements soient à terme aussi chondroprotecteurs sans entraîner en parallèle d'effets secondaires graves.

Références

1. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G *et al.* (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 137-62
2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SE (2001) Review: Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 44: 1237-47
3. Chevalier X (1998) Physiopathogenesis of osteoarthritis. The osteoarthritic cartilage. *Presse Med* 27: 81-7
4. Benito MJ, Veale D, Fitzgerald O *et al.* (2002) Synovial tissue from patients with early osteoarthritis exhibits prominent features of inflammation. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl 9) S252: 604
5. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. (2001) Synovitis predicts the arthroscopic progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 44 Suppl 9: 952
6. Goldring Sr, Goldring MB (2004) The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Rel Res* (427 Suppl): S27-36
7. Chevalier X (1997) Up-regulation of enzymatic activity by interleukin-1 in osteoarthritis. *Biomedicine Pharmacotherapy* 51: 58-62
8. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J *et al.* (1996) Chondroprotective effect of intra-articular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum* 39 : 1535-44
9. Bloom AB, van Lent PL, Holthuysen AE *et al.* (2004) Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12: 627-35
10. Bondenson J (2008) The role of activated synovial macrophages in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 16 (Suppl 4) S8: I-24
11. Sachs D, Cunha FQ, Poole S *et al.* (2002) Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain* 96: 89-97
12. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T *et al.* (2005) Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* 32: 1317-23
13. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD *et al.* (2009) Intra-Articular Injection of Anakinra (r-met-huIL-1ra) in Osteoarthritis of the Knee: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Arthritis Rheum* 61: 344-52

14. Loeuille D, Chary-Valckeneare I, Goebel G *et al.* (2005) MRI evaluation of the synovial membrane after single intra-articular injection of Anakinra in 7 patients with osteoarthritis of the knee suggests anti-inflammatory effect. *Arthritis Rheum* 52 (Suppl 9): S70: 94
15. Cohen S, Proudman S, Kivitz A *et al.* (2007) Results of a randomised controlled trial of AMG 108 (a fully monoclonal human antibody to IL1R type 1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 56 (Suppl 9): 1684
16. Grunke M, Schulze-Koops H (2006) Successful treatment of inflammatory knee osteoarthritis with tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 65 (4): 555-6
17. Avouac J, Marini-Portugal A, Chevalier X (2004) A propos d'un cas d'arthrose digitale érosive: réponse spectaculaire aux anti-TNF alpha. *Revue Rhum* 71: Ma 158
18. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C *et al.* (2007) A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 34: 1323-7
19. Güler-Yüksel M, Kloppenburg M, Allaart CF *et al.* (2008) Infliximab might be protective against progressive interphalangeal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 67 (suppl II): 630: AB0714
20. Verbruggen G, Wittoek R, Vander C *et al.* (2009) Preliminary results of a phase II placebo controlled trail with adalimumab in erosive hand osteoarthritis: predictors of erosions and the potential effect of adalimumab in specific sub groups. *Arthritis Rheum* 60 (Suppl 10): 856
21. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, *et al.* (1997) *In vivo* suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum* 40: 1012-9

Biothérapies en rhumatologie pédiatrique

P. Quartier, B. Bader-Meunier, R. Mouy

Introduction.....	162
Les biothérapies ciblant une cytokine.....	163
Inhibition du TNF- α	163
Inhibition de l'IL-1	166
Inhibition de l'IL-6	166
Autres biothérapies	167
Le CTLA4-Ig, abatacept	167
L'anti-CD20 rituximab	167
Autres biothérapies	168
Conclusion	168
Références.....	169

Points importants

- Introduction récente des biothérapies en rhumatologie pédiatrique, peu de patients suivis plus de 7 ans et peu de registres actifs, d'où une nécessité d'intensifier l'effort de pharmacovigilance.
- Expérience acquise essentiellement avec les anti-TNF- α , plus récemment avec les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-1, de l'IL-6 et avec le CTLA4-Ig (abatacept).
- Choix des biothérapies à adapter au type précis de pathologie et en particulier au type d'arthrite juvénile (AJI), aux symptômes prédominants dans les AJI (arthrites, uvéite, signes systémiques), au type de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire.
- Sont à l'étude des marqueurs pronostiques ou de prédiction de réponse aux différentes biothérapies pour un traitement progressivement encore plus individualisé.
- Efficacité des anti-TNF- α dans la plupart des arthrites juvéniles idiopathiques à l'exception des formes systémiques (ou maladies de Still de l'enfant).
- Les inhibiteurs de l'IL-1 tendent à être proposés plus précocement comme biothérapies privilégiées, dans la forme systémique d'AJI et les maladies auto-inflammatoires de l'enfant.
- Efficacité et bonne tolérance en phase III de l'abatacept dans le AJI avec atteinte polyarticulaire, y compris (mais avec des taux de réponse plus faibles) après échec des anti-TNF- α .
- Efficacité du tocilizumab, antagoniste de l'IL-6, à l'étude dans la forme systémique d'AJI, mais également dans d'autres formes d'AJI avec atteinte polyarticulaire y compris après échec des anti-TNF- α .
- Intérêt potentiel des anticorps anti-TNF- α dans les uvéites associées à l'AJI et les maladies granulomateuses pédiatriques.
- Intérêt du rituximab essentiellement étudié dans certaines formes de lupus de l'enfant.

Introduction

L'introduction des biothérapies en rhumatologie pédiatrique a suivi de peu d'années les 1^{ers} essais dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ainsi, le récepteur soluble du TNF- α , etanercept, a été introduit en pédiatrie depuis une douzaine d'années aux États-Unis (1) et une dizaine d'années en Europe (2, 3). De manière encore plus remarquable, le canakinumab, l'anticorps monoclonal anti-IL-1, a fait l'objet d'études cliniques de manière concomitante chez l'adulte et l'enfant. L'efficacité et la bonne tolérance de ce traitement dans des maladies rares à début pédiatrique que sont le syndrome de Muckle-Wells (4) et la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) (ou maladie de Still pédiatrique) a encouragé des essais plus récents dans des maladies de l'adulte aussi fréquentes que le diabète de type 2.

Comme chez l'adulte, les biothérapies ont révolutionné la prise en charge thérapeutique d'enfants avec des maladies inflammatoires à expression systémique, articulaire, cutanée, neurologique et digestive en particulier. Les corticostéroïdes et les traitements dits « de fond » par immunosuppresseurs classiques sont toujours part de l'arsenal thérapeutique pédiatrique, mais leur utilisation au long cours ou à dose toxique devient de plus en plus rare au fur et à mesure que les études montrent l'efficacité et la bonne tolérance à court et moyen terme de traitements ciblés. Alors que plusieurs maladies et syndromes auto-inflammatoires justifient d'une monothérapie par une unique médication anticytokinique, l'association de traitements classiques aux biothérapies reste cependant la règle dans de nombreuses maladies systémiques et articulaires. La principale inconnue à ce jour concerne les données d'un suivi à long terme sous biothérapie initiée dans l'enfance, avec un effort à développer pour développer des registres plus exhaustifs.

Les biothérapies ciblant une cytokine

Les biothérapies ciblées sur une cytokine actuellement utilisées en pédiatrie visent toutes à antagoniser l'action d'une molécule pro-inflammatoire (tableau I). Dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI), un effet différentiel est observé en fonction de la biothérapie utilisée et du type d'AJI (tableau II), confirmant bien les sous-groupes cliniquement distincts proposés dans la classification de l'« International League of Association Against Rheumatism » (ILAR) (5). Dans les maladies auto-inflammatoires, les antagonistes de l'IL-1 sont au 1^{er} plan (6). Dans des maladies granulomateuses systémiques et dans les uvéites associées à l'AJI, les anticorps anti-*Tumor Necrosis Factor* (TNF) α ont donné des résultats préliminaires intéressants (7, 8).

Inhibition du TNF- α

Les anti-TNF- α sont les premières molécules anticytokiniques utilisées avec succès à une large échelle en rhumatologie chez l'enfant comme chez l'adulte. Trois molécules ont été testées dans les AJI dont 2 ont désormais une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'AJI à expression polyarticulaire.

- L'etanercept (Enbrel®), forme divalente d'une chaîne du récepteur soluble du TNF couplée à un fragment Fc d'une immunoglobuline G, a une AMM dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire (incluant des FS-AJI « refroidies » sur le plan systémique, des oligoarthritis étendues, des AJI polyarticulaires avec ou sans facteur rhumatoïde*) dès l'âge de 4 ans (avec des données disponibles et des études lancées chez des enfants dès l'âge de 2 ans) et dans le psoriasis sévère de l'enfant plus âgé. Ce traitement a démontré son efficacité dans les formes à évolution polyarticulaire d'AJI chez l'enfant (1). L'efficacité est cependant moindre dans les FS-AJI (2, 3). La tolérance est satisfaisante sur le long terme (8-10), y compris en association au méthotrexate (9), avec néanmoins des risques infectieux et exceptionnellement une atteinte du système

Tableau I – Principales biothérapies, doses usuelles et indications en rhumatologie pédiatrique.

etanercept (Enbrel®) : 0,4 mg/kg (≤ 25 mg) x 2/sem ou 0,8 mg/kg (≤ 50 mg) x 1/sem SC – AJI avec atteinte polyarticulaire en échec du MTX (AMM dès l'âge de 4 ans)* ; – $\pm$ AJI de l'enfant de 2 à 4 ans, AJI avec enthésite et AJI associées au psoriasis† ; – $\pm$ association au MTX à discuter dans certains cas ; – $\pm$ TRAPS (traitement de fond ou traitement des poussées), $\pm$ HIDS.
adalimumab (Humira®) : 40 mg/14 jours (≥ 30 kg‡) ou 20 mg x 1/14 jours (< 30 kg‡) SC – AJI avec atteinte polyarticulaire en échec du MTX (AMM dès l'âge de 13 ans ; association au MTX recommandée sauf intolérance au MTX) ; – $\pm$ AJI associée au psoriasis ou aux enthésites ; – $\pm$ AJI avec uvéite non contrôlée par traitements locaux et MTX (essai PHRC 2009) ; – $\pm$ granulomatoses sévères (sur le plan systémique, ophtalmologique...).
infliximab (Rémicade®) : 6 mg/kg (éviter > 400 mg) J1, J15 puis espacer, IV – mêmes indications que l'adalimumab, mais absence d'AMM dans l'AJI ; – association recommandée à MTX ou azathioprine.
abatacept (Orencia®) : 10 mg/kg J1, J15 puis/4 semaines IV – AJI avec atteinte polyarticulaire en échec d'un anti-TNF (AMM 2010) ; – $\pm$ psoriasis sévère avec ou sans AJI.
anakinra (Kineret®) : 2 mg/kg (≤ 100 mg)/jour SC – FS-AJI, $\pm$ échec d'une corticothérapie d'au moins 3 mois ; – cryopyrinopathies (urticaire familiale au froid, Muckle-Wells, CINCA) ; – syndrome inflammatoire avec mutation du récepteur antagoniste de l'IL-1 (DIRA) ; – $\pm$ autres maladies auto-inflammatoires en poussée (FME, HIDS, TRAPS, Behçet, péricardites récidivantes...).
canakinumab (Ilaris®) : 2 à 4 mg/kg (< 40 kg) ou 150 à 300 mg/4 à 8 sem SC – cryopyrinopathies (urticaire familiale au froid, Muckle-Wells, CINCA) ; – $\pm$ FS-AJI ; – $\pm$ autres maladies auto-inflammatoires (voir indications potentielles de l'anakinra).
riloncept (Arcalyst®) : 2,2 mg/kg x 1/sem SC – mêmes indications que la canakinumab.
tocilizumab (Actemra®) : 8 voire 10-12 mg/kg (< 30 kg) x 1/14 j IV – FS-AJI ; – $\pm$ AJI avec atteinte polyarticulaire en échec du MTX ou d'un autre agent biologique ; – $\pm$ Castleman.
rituximab (Mabthera®) : 375-750 mg/m ² x 1/7 à 14 j x 2 à 4 IV – certaines atteintes sévères du LES (néphrologiques, cytopénies auto-immunes) ; – $\pm$ cytopénies auto-immunes hors LES ; – $\pm$ dermatomyosites juvéniles ; – Vascularites systémiques (Takayasu, vascularites à ANCA, PAN sévères...).

SC, sous-cutané ; AJI, arthrites juvéniles idiopathiques ; MTX, méthotrexate ; AMM, autorisation de mise sur le marché ; TRAPS, syndromes périodiques associés à des mutations du récepteur du TNF- α ; HIDS, syndrome hyper-immunoglobuline D (déficit partiel en mévalonate kinase) ; IV, intraveineux (perfusion) ; FS-AJI, forme systémique d'AJI ; CINCA, syndrome chronique, inflammatoire, cutané, articulaire et neurologique ; FME, fièvre méditerranéenne familiale ; LES, lupus érythémateux systémique ; ANCA, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; PAN, périartérite noueuse.

* Données disponibles également pour l'enfant de 2 à 4 ans.

† Indications à l'étude.

‡ Essai de phase III ayant testé ces doses en fonction du poids, mais AMM actuelle uniquement pour l'enfant de 13 ans ou plus.

nerveux central démyélinisante. Comme chez l'adulte et pour les autres anti-TNF- α , nous avons exceptionnellement observé des atteintes cutanées psoriasiques en lien avec l'etanercept chez l'enfant (alors même qu'il s'agit d'un traitement efficace sur l'atteinte cutanée et articulaire des patients ayant un psoriasis sévère) et des atteintes digestives inflammatoires indifférenciées ou à type de maladie de Crohn (en l'absence même de tout symptôme antérieur évocateur dans certains cas). Le risque de néoplasies est encore difficile à évaluer chez l'enfant, quelques néoplasies ayant été rapportées comme pour les autres anti-TNF, mais avec une imputabilité discutable du fait notamment des traitements reçus par ailleurs par ces patients (9). Alors même que la Food and Drug Administration (FDA) américaine a envoyé à plusieurs reprises des alertes relayées par les différents laboratoires pharmaceutiques concernant la survenue de néoplasies dont une moitié des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens chez des patients jeunes ayant été traités par anti-TNF- α dans l'enfance, les données concernant ces patients restent pour l'essentiel inconnues des bénéficiaires de ces alertes. Seuls 4 cas de lymphomes hodgkiniens ont fait l'objet de publications qui indiquaient que ces 4 patients avaient reçu plusieurs autres immunosuppresseurs de type ciclosporine, azathioprine ou même cyclophosphamide rendant l'imputabilité des néoplasies aux anti-TNF- α très discutable. Un autre problème lié à ces alertes est la méconnaissance par la FDA elle-même du nombre exact de néoplasies chez les patients exposés aux anti-TNF et, plus encore, du dénominateur, c'est-à-dire du nombre de patients exposés dans l'enfance. Ce point est essentiel quand on sait que l'exposition au seul etanercept chez l'adulte représente un million et demi d'années-patients et que les néoplasies ne sont pas des pathologies exceptionnelles dans l'enfance, au moins un enfant sur 500 développant ce type de maladie avant l'âge de 16 ans. Des données d'un registre allemand et autrichien montraient la survenue de 3 néoplasies dont une était probablement déjà présente à l'initiation du traitement parmi un peu moins de 1 000 enfants exposés à l'etanercept, associé ou non au méthotrexate (9).

- L'adalimumab, anticorps (AC) monoclonal anti-TNF- α entièrement humain, a l'AMM dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire de l'enfant de plus de 13 ans (autorisation dès 4 ans aux États Unis) et également une AMM dans la maladie de Crohn de l'enfant. Il s'administre en injection sous-cutanée tous les 14 jours comme chez l'adulte. Une étude multicentrique internationale récente a montré un intérêt tout à fait net dans les AJI à évolution polyarticulaire (11). Ce traitement vient d'avoir l'AMM en Europe pour l'enfant de plus de 13 ans et pourrait prétendre, comme l'etanercept, à une AMM dès 4 ans. L'association au MTX est recommandée. Par ailleurs, dans certaines formes d'uvéites graves associées aux AJI qui représentent l'une des atteintes les plus menaçantes et difficiles à traiter (12), les AC anti-TNF- α semblent avoir une efficacité (8).
- L'AMM pédiatrique n'a pas été obtenue pour l'infliximab, anticorps monoclonal anti-TNF- α chimérique partiellement humanisé, qui s'utilise, comme chez l'adulte, en association au MYX ou à l'azathioprine. Cependant, comme les autres anti-TNF, il est efficace dans les formes polyarticulaires et de façon moindre dans les formes systémiques. Des problèmes dans la conduite d'une étude de phase 3 pédiatrique (liés à la conception de l'étude et aux écarts d'un centre participant) ont conduit à un échec

de réponse à l'objectif principal de cette étude et à un renoncement par le laboratoire concerné à aller plus loin dans le projet de développement de l'infliximab dans l'AJI.

Inhibition de l'IL-1

- L'anakinra, récepteur antagoniste de l'IL-1, a été la 1^{re} molécule proposée. Initialement évaluée dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, son efficacité s'est révélée moins intéressante que celle des anti-TNF. Plus récemment, l'anakira a été utilisée dans la maladie de Still de l'adulte et dans les formes systémiques de l'AJI, qui représentent très vraisemblablement une seule et même maladie. Les résultats ont été tout à fait intéressants, avec une amélioration rapide et spectaculaire dans certains cas, certains patients ne répondant cependant pas, ou médiocrement, au blocage de l'IL-1 (13-15). Plusieurs équipes s'attachent à rechercher des marqueurs prédictifs de réponse (13, 15, 16). Cette même molécule est utilisée comme des anti-IL-1 plus récents dans de nombreux syndromes auto-inflammatoires dont les cryopyrinopathies (6, 17-20).
- Deux autres inhibiteurs de l'IL-1 ont récemment obtenu une AMM ou une autorisation de commercialisation de la FDA et de son homologue européen (l'EMA) dans les cryopyrinopathies (syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS), suite à des résultats très impressionnants dans ces maladies rares (4, 21, 22). Ils sont en cours de développement dans différentes autres pathologies dont la FS-AJI. Il s'agit d'un récepteur antagoniste de demi-vie prolongée, le rilonacept, administré par injections sous-cutanées hebdomadaires et d'un AC monoclonal humanisé, le canakinumab (ILARIS), administré par injections sous-cutanées toutes les 4 à 8 semaines en fonction de l'indication.

Inhibition de l'IL-6

La mise en évidence d'un polymorphisme nucléotidique dans le promoteur du gène de l'IL6, avec production élevée dans la forme systémique d'AJI, ainsi que des corrélations entre les variations du taux de l'IL-6 et de son récepteur au cours des pics fébriles, en fonction de l'activité de la maladie, du nombre d'articulations atteintes a permis d'envisager l'utilisation des inhibiteurs de cette cytokine. Le tocilizumab, AC anti-récepteur de l'IL-6, a donné des résultats cliniques préliminaires extrêmement encourageants dans la forme systémique d'AJI, à des doses de 8 mg/kg toutes les 2 semaines en perfusion IV, avec des taux de réponse sur la fièvre, la CRP et le score ACR* pédiatrique 50 de plus de 90 % chez des patients japonais avec FS-AJI à 6 semaines de traitement (23). Un essai international de phase 3 est en cours dans la même indication. Des études ont été également menées au Japon, dans la forme polyarticulaire d'AJI, avec des résultats remarquables (18 répondeurs ACR pédiatriques 50 sur 19 patients à 6 semaines de traitement), cependant ces résultats, présentés au congrès de l'ACR en 2006, n'ont pas encore été publiés. Au Japon, le tocilizumab est officiellement indiqué pour les FS-AJI et les autres AJI avec atteinte polyarticulaire. Dans le reste du monde, une étude de phase 3 est initiée fin 2009 dans les AJI non systémiques avec atteinte polyarticulaire.

Notre expérience préliminaire dans la FS-AJI confirme des taux de réponse élevés à ce traitement, y compris chez des enfants en échec des anti-IL-1. Cependant, quelques réactions sévères aux perfusions ont été observées, ainsi que des anomalies hépatiques et de l'hémostase, plus accessoirement du bilan lipidique, faisant écho à de rares réactions sévères de type syndrome d'activation macrophagique observées au Japon.

Autres biothérapies

Le CTLA4-Ig, abatacept

Il interagit avec le 2^e signal entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène, a fait l'objet d'une étude multicentrique internationale dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire, confirmant l'intérêt de l'effet de cette molécule, y compris chez des patients en échec d'un anti-TNF avec un effet progressif et très prolongé (24). Différents types d'AJI étaient inclus dans cette étude comme dans celles menées avec les anti-TNF- α , ainsi que des FS-AJI refroidies à évolution polyarticulaires et des oligoarthritis éteintes. La tolérance au traitement a été bonne, avec cependant, au cours du suivi en phase d'extension des patients, un cas d'atteinte neurologique démyélinisante persistante sur plusieurs mois. Les taux de réponse parmi les patients en échec de l'etanercept (30 % des patients de l'étude) étaient moins élevés que pour les patients naïfs de biothérapie, mais autorisent l'abatacept à se positionner au minimum comme une biothérapie utilisable en second dans le cadre d'une AMM attendue en 2010 pour les AJI à expression polyarticulaire. Le recours à l'abatacept comme biothérapie de 1^{re} intention pourrait se discuter au fur et à mesure que le recul et le nombre de patients traités augmentent et que la tolérance semblerait aussi bonne sur le long terme qu'elle l'a été dans les études. Chez quelques adolescents posant des problèmes majeurs d'observance aux traitements, mais acceptant des hôpitaux de jours mensuels, un traitement d'administration mensuelle présente aussi un réel intérêt.

L'un des résultats les plus marquants de l'étude de phase 3 pédiatrique a été la persistance d'une rémission prolongée à 6 mois d'interruption du traitement chez plus de 40 % des patients mis sous placebo après une 1^{re} phase en ouvert de 4 mois (24). Des données très préliminaires montrant qu'une autre molécule d'action prolongée, dont il a été fait mention plus haut, l'anticorps monoclonal anti-IL-1 canakinumab, pouvait induire des rémissions très prolongées chez quelques patients avec FS-AJI après 1 ou 2 injections, ouvrant un champ d'investigation intéressant sur la possibilité que quelques patients puissent atteindre une situation de tolérance immunitaire grâce à ce type de traitement.

L'anti-CD20 rituximab

Il a essentiellement démontré son intérêt possible dans le lupus érythémateux systémique (LES) et les cytopénies auto-immunes de l'enfant, avec des résultats encore incertains dans d'autres indications comme les vascularites à ANCA ou la dermatomyosite juvénile.

L'efficacité du rituximab dans le traitement de formes sévères de LES réfractaires aux traitements classiques a été rapportée dans des études pédiatriques comportant peu de patients (25-27). Une rémission complète ou partielle était obtenue chez 44/48 enfants, comportant 29/32 rémissions de l'atteinte rénale ; une épargne des corticoïdes était obtenue chez 7/12 patients. La tolérance à ce traitement était plutôt bonne, mais il faut signaler la survenue de 2 infections ayant entraîné le décès chez des patients traités préalablement ou en même temps par cyclophosphamide, et de quelques cas de toxicité hématologique réversible (neutropénie, thrombopénie). Ces études sont cependant préliminaires.

Tableau II – Biothérapies en fonction de l'indication en rhumatologie pédiatrique.

FS-AJI : – privilégier anti-IL-1 ou anti-IL-6R, $\pm$ anti-TNF alpha*.
AJI avec atteinte polyarticulaire : – AMM pour etanercept (dès 4 ans) et adalimumab (dès 13 ans) ; – Alternatives possibles : abatacept, $\pm$ tocilizumab, $\pm$ rituximab (formes avec FR).
AJI associées aux enthésites ou au psoriasis : – $\pm$ anti-TNF-alpha, $\pm$ abatacept.
Uvéites sévères associées à l'AJI et maladies granulomateuses : – $\pm$ AC anti-TNF-alpha (adalimumab, infliximab).
TRAPS, déficits partiels en mévalonate kinase (syndromes hyper-IgD) : – $\pm$ etanercept et $\pm$ anti-IL-1.
Cryopyrinopathies (urticaire familiale au froid, Muckle-Wells, CINCA) et DIRA : – anti-IL-1 (privilégier l'anakinra pour le DIRA).
Autres syndromes auto-inflammatoires : – $\pm$ anti-IL-1.
Lupus érythémateux systémique : – rituximab dans certaines indications.
Vascularites systémiques : – $\pm$ anti-TNF-alpha et $\pm$ rituximab (Takayasu, certaines vascularites à ANCA...).

FS-AJI, forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique ; anti-IL-1, antagonistes de l'interleukine-1 (anakinra, rilonacept, canakinumab) ; anti-IL-6R, AC anti-récepteur de l'interleukine-6 (tocilizumab) ; anti-TNF, antagoniste du tumor necrosis factor alpha (etanercept, adalimumab, infliximab) ; FR, facteur rhumatoïde (possibilité également de documenter la présence d'anticorps anti-CCP dans les polyarthrites rhumatoïdes de début pédiatrique) ; AC, anticorps ; ANCA, AC anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; TRAPS, syndromes périodiques liés à des mutations du récepteur du TNF-alpha ; CINCA, syndrome chronique, inflammatoire, neurologique, cutané et articulaire ; DIRA, syndrome inflammatoire associé à des mutations du gène du récepteur antagoniste de l'IL-1.*

**AMM pour les AJI avec atteinte polyarticulaire incluant les FS-AJI avec évolution polyarticulaire sans signes systémiques persistants ; cependant, même dans cette indication les anti-IL-1 et le tocilizumab semblent plus efficaces.*

Conclusion

D'autres biothérapies sont à l'étude chez l'adulte et pourraient avoir un intérêt particulier dans certaines maladies pédiatriques, dont différentes molécules ciblant les lymphocytes B, de même que des anticytokines avec un intérêt potentiel des anti-IL-12 et des anti-IL-17 dans certaines maladies granulomateuses, uvéites sévères et autres arthrites juvéniles réfractaires.

L'utilisation des biothérapies en rhumatologie pédiatrique nécessite de bien connaître les différents agents disponibles (tableau I), leurs indications avérées et à

l'étude (tableau II), ces indications s'élargissant d'année en année. Il est également essentiel, vu le recul encore faible avec la plupart de ces molécules, d'assurer un suivi des patients rigoureux sur le long cours dans le cadre d'un réseau de spécialistes (centres de référence et de compétence de rhumatologie pédiatrique), avec inscription aussi systématique que possible des patients dans des registres permettant d'assurer une pharmacovigilance rigoureuse.

Références

1. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A *et al.* (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 342: 763-9
2. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F *et al.* (2003) Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 48: 1093-101
3. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T *et al.* (2004) The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 63: 1638-44
4. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB *et al.* (2009) Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 360:2416-25
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P *et al.* (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31: 390-2
6. Dinarello CA (2009) Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 360: 2467-70
7. Wouters CH, Martin TM, Stichweh D *et al.* (2007) Infantile onset panniculitis with uveitis and systemic granulomatosis: a new clinicopathologic entity. *J Pediatr* 151: 707-9
8. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P *et al.* (2008) Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology* 47: 339-44
9. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I *et al.* (2008) Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 68: 519-25
10. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT *et al.* (2008) Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 1496-504
11. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S *et al.* (2008) Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 359: 810-20
12. Marvillet I, Terrada C, Quartier P *et al.* (2009) Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine* 76: 383-8
13. Pascual V, Allantaz F, Arce E *et al.* (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 201: 1479-86
14. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D *et al.* (2008) Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 67: 302-8

15. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D *et al.* (2008) The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 1505-15
16. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D *et al.* (2007) Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 204: 2131-44
17. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW *et al.* (2006) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 355: 581-92
18. Picco P, Brisca G, Traverso F *et al.* (2009) Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum* 60: 264-8
19. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ *et al.* (2009) An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 360: 2426-37
20. Neven B, Marvillet I, Terrada C *et al.* (2010) Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 62: 258-67
21. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M. *et al.* (2008) A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 58: 2432-42
22. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ *et al.* (2008) Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 58: 2443-52
23. Yokota S, Imagawa T, Mori M. *et al.* (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371: 998-1006
24. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P *et al.* (2008) Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 372: 383-91
25. Willems M, Haddad E, Niaudet P *et al.* (2006) Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 148: 623-627
26. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J *et al.* (2008) Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 23: 413-9
27. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C *et al.* (2008) B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 93: 401-6

Les cellules stromales : un futur thérapeutique des maladies ostéo-articulaires

C. Jorgensen

Introduction.....	172
Origine des cellules stromales mésenchymateuses.....	172
Caractérisation des cellules stromales mésenchymateuses.....	172
Cellules stromales mésenchymateuses articulaires	172
Rôles immunologiques des cellules stromales.....	173
Immunosuppression.....	173
Mécanismes moléculaires.....	173
Implication des lymphocytes B.....	174
Applications cliniques	174
Polyarthrite rhumatoïde.....	175
Régénération du cartilage.....	175
Références.....	176

Points importants

- Les cellules stromales mésenchymateuses ont un potentiel de différenciation cartilagineuse et osseuse et adipocytaire.
- Elles sont anti-inflammatoires.
- Elles ont des effets paracrines trophiques par la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance.
- Elles ont un potentiel thérapeutique dans l’arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.
- Des essais cliniques sont en cours.

Introduction

Les cellules stromales mésenchymateuses (MSC) ont un potentiel thérapeutique dans le domaine de la rhumatologie, avant tout sur la base de leur potentiel de différenciation en cartilage ou en tissu osseux, aujourd'hui en partie éclipsé par leur capacité à prévenir la fibrose et l'inflammation articulaire (1). Les MSC semblent être les meilleurs candidats pour la thérapie cellulaire afin de régénérer les tissus lésés, car ils sont facilement isolés à partir de la moelle osseuse (BM) ou le tissu adipeux et peuvent être rapidement amplifiés pour un usage thérapeutique (2, 3). Certaines questions restent toutefois en suspens, dont l'origine des MSC et la similitude entre les synoviocytes et les MSC. En outre, les interactions entre MSC et cellules immunitaires présentent un intérêt potentiel dans le cadre d'applications cliniques pour les maladies inflammatoires.

Origine des cellules stromales mésenchymateuses

Caractérisation

Les MSC sont caractérisées par leur phénotype (CD90 +, CD73 +, CD105 + et l'absence de marqueurs hématopoïétiques CD45 notamment, CD11b –, CD14 –, HLA-DR –), leurs capacités de se différencier en au moins 3 lignées (adipocytes, chondrocytes, ostéoblastes) et la capacité d'autorenouvellement (1, 4). Les MSC ont d'abord été isolées à partir de la moelle osseuse, mais elles sont maintenant prélevées à partir de divers tissus adultes (2). Même au sein de MSC dérivées de la moelle osseuse, les sous-populations de cellules stromales peuvent être distinguées, en fonction de différentes propriétés biologiques. À titre d'exemple, une étude utilisant des clones immortalisés de MSC a montré que seulement 30 % des clones sont tripotents, tandis que 70 % sont bipotents et capables de se différencier d'ostéoblastes et les chondrocytes, et seulement 10 % de potentiel ostéoblastique unique (7). Fait intéressant, une population CD146 + est capable de recréer le microenvironnement hématopoïétique par la sécrétion d'angiopoïétine-1, une molécule clé dans le remodelage vasculaire (8). Les cellules stromales adipocytaires (ADSC) sont des cellules semblables aux MSC bien plus faciles à produire et de plus large potentiel thérapeutique (3, 9). Les ADSC sont purifiées après digestion des fragments de tissu adipeux et la sélection de la « fraction stroma vasculaire » (SVF). Bien que fonctionnellement similaires, un certain nombre de différences peuvent être identifiées du profil à la génomique (6). Le potentiel de différenciation entre les MSC et les ADSC est également quantitativement et qualitativement différent. Les ADSC affichent un plus grand potentiel angiogénique et une forte activité paracrine (10). En outre, les ADSC sont en mesure, pour les situations d'ischémie, de limiter la zone d'ischémie en prévenant le stress oxydatif et l'apoptose (11, 12).

Cellules stromales mésenchymateuses articulaires

Les MSC sont aussi présentes dans le tissu synovial (13). Elles ont un phénotype et une capacité de différenciation comparable à la moelle osseuse. Cependant, les résultats de

l'analyse transcriptomique des 2 populations cellulaires ont révélé des différences en termes de signature de gènes. Les synoviocytes expriment des niveaux plus élevés, IL-8 et IL-6, alors que les MSC de la moelle osseuse expriment MIP2 - et des niveaux plus élevés de neureguline, IGF2, OX40L et activine A (5).

Dans le cartilage, on retrouve des progéniteurs endogènes. Ces cellules stromales expriment des marqueurs y compris CD44, CD54, CD90 et CD166. Cette population est multipotente et capable de se différencier en chondrocytes, ostéocytes ou adipocytes (14). Les cellules stromales isolées de cartilage normal expriment Notch-1 qui est un récepteur transmembranaire de régulation et de différenciation (15). Dans l'arthrose, le nombre de cellules stromales dérivées du cartilage augmente de 3 à 7 % du nombre total de cellules (16).

Rôles immunologiques des cellules stromales mésenchymateuses

Immunosuppression

Les MSC sont de puissants modulateurs de la réponse immunitaire. Elles inhibent la prolifération des lymphocytes T induite par allogènes, mitogènes ou anti-CD3 et anti-corps anti-CD28. Elles modulent la fonction des populations de cellules immunitaires, y compris CD8 + lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes B et *natural killer* (NK) (16).

Mécanismes moléculaires

Cette activité immunosuppressive est induite par une combinaison de cytokines inflammatoires (IFN, IL-1, TNF- α) (17). Les mêmes combinaisons de cytokines induisent l'expression de CXCL9 et CXCL10, chimiokines impliquées dans la migration des cellules T. L'IL-1 a un impact majeur sur les MSC. Elle induit l'expression d'IL-6 d'une manière dose-dépendante et potentialise l'effet inhibiteur sur les cellules T alloréactives (18). Les MSC expriment également les *Toll-like receptors* (TLR 2 à 8). L'ajout de polyI: C (TLR3 ligand), Pam3Cys (TLR2 ligand) ou de LPS (TLR4 ligand) inhibe le potentiel de différenciation des MSC, mais épargne leur fonction immunosuppressive (19). Une autre étude a toutefois indiqué que TLR3 ou TLR4 entraîne une baisse de l'expression de la protéine Notch ligand Jagged-1, occasionnant une inhibition des lymphocytes T (20).

Un des mécanismes expliquant l'effet observé des MSC est une forte inhibition de la prolifération des cellules T, qui est dose-dépendante. La prolifération des cellules T est inhibée par l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G0/G1, comme le montrent l'induction de p27kip1 et la baisse de cycline D3. En revanche, les cellules T en coculture avec les MSC présentent la même expression de marqueurs d'activation des lymphocytes T CD25 et CD69 (21). Par ailleurs, les MSC ont des effets inhibiteurs sur la maturation des DC. Deux autres mécanismes clés reposent sur l'expression de deux enzymes, la

monoxyde d'azote synthase inductible (NO) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Dans les études *in vivo*, IDO surexprimé par les îlots pancréatiques murins a été associé à la prolongation significative de la survie de la greffe par l'inhibition de la prolifération des cellules T. Un autre médiateur important de l'immunosuppression sécrété par les MSC est HLA-G. HLA-G est une molécule HLA de classe I, exprimée par le trophoblaste. HLA-G5 exprimé par les CSM réprime la prolifération des cellules T CD4+, induit l'apoptose des cellules T CD8+ et inhibe les cellules NK.

Implication des lymphocytes B

En plus de cellules T, les cellules B jouent également un rôle important dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. Les biothérapies ciblant les cellules CD20+ ont démontré leur grande efficacité. Les MSC peuvent moduler les réponses des lymphocytes B en fonction de la proportion des 2 types de cellules. En effet, à faible ratio, les CSM inhibent la prolifération et l'activation des cellules B. Toutefois, au ratio plus élevé, les MSC peuvent induire la survie des cellules B et l'expression de TNF- β et de lymphotoxines-1.

Applications cliniques

Les MSC représentent une source de cellules thérapeutiques par leurs propriétés cliniques immunosuppressives et leur potentiel de différenciation (fig 1). Ces caractéristiques ont amené leur utilisation dans les essais cliniques pour diverses applications

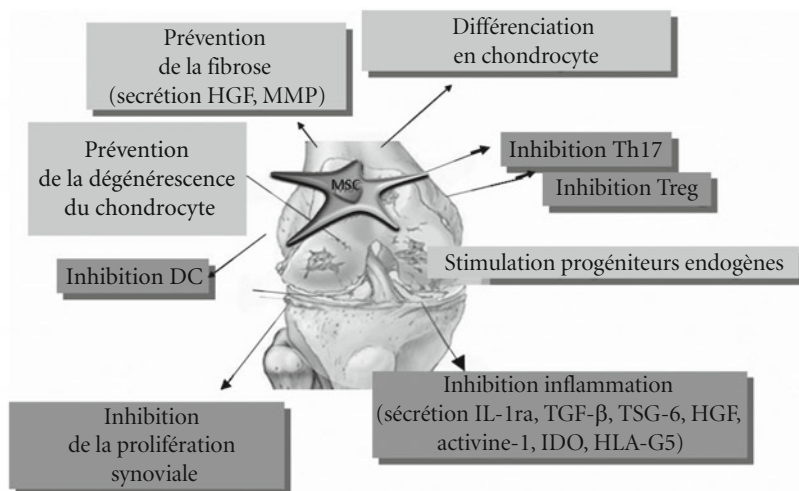


Fig. 1 – Schéma des différentes propriétés possibles des cellules mésenchymateuses au sein d'une articulation. HGF : *hepatocyte growth factor* ; MMP : métalloprotéinases ; DC : cellules dendritiques ; Treg : lymphocytes T régulateurs ; TSG-6 : *TNF α -inducible gene 6 protein* ; IDO : indoléamine 2,3-dioxygénase.

en rhumatologie. Les procédures d'isolement et l'expansion dans de bonnes pratiques cliniques (BPC) ont été développées. Directives et règlements ont été mis en place dans différents pays d'Europe et les États-Unis, ayant pour but de fournir un cadre législatif pour l'ingénierie des tissus humains et de l'ingénierie tissulaire.

Polyarthrite rhumatoïde

Les données expérimentales sur le potentiel des MSC dans l'arthrite reposent sur le modèle murin d'arthrite expérimentale au collagène (AEC). Différentes études ont montré des résultats contrastés sur le bénéfice des MSC. La 1^{re} étude sur l'utilisation des MSC dans l'AEC montre que les allogreffes de C3H10T1/2 n'ont pas été en mesure de réduire les signes cliniques de l'arthrite, voire même aggravent la maladie (22). Depuis, il a été signalé qu'une injection unique de MSC primaire murine empêche l'apparition d'arthrite grave, associée à une diminution des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires (23). Les CSM injectées n'ont pas été observées dans l'organe cible, et aucune augmentation des cellules T régulatrices n'a été détectée. Plus récemment, l'injection de MSC exprimant l'IL-10 a permis de réduire sensiblement les symptômes arthritiques contrairement à l'injection de MSC naïf. Les résultats récents de notre groupe suggèrent que l'injection de MSC allogéniques peut prévenir la maladie, mais n'a pas d'effet curatif. Le potentiel immunomodulateur des MSC est dose-dépendant et 2 injections de BM-MSc à 18 jours et J-24 ont sensiblement amélioré les signes d'arthrite (Bouffi *et al.*, en préparation). Les mécanismes impliqués incluent l'induction de cellules Treg foxP3, ainsi que l'activation des lymphocytes T régulateurs (24, 25). À ce jour, aucun essai clinique de transplantation MSC a été proposé dans la polyarthrite rhumatoïde, en dépit de l'inhibition des cellules T. Des résultats similaires ont été récemment obtenus *in vitro* avec adipeux humain dérivé des cellules souches (ADSC) qui partagent des propriétés similaires avec les MSC (26).

Régénération du cartilage

L'ingénierie tissulaire basée sur la thérapie cellulaire est l'une des approches les plus prometteuses pour la réparation du cartilage articulaire. Cette stratégie implique l'utilisation de différents types de cellules et en particulier les CSM ou les chondrocytes. L'utilisation de DSC fournit une alternative intéressante à la transplantation de chondrocytes matures en raison de leur potentiel de différencier vers un phénotype chondrocytaire et d'être isolées à partir de tissus adipeux développés en grand nombre. L'injection de MSC seule dans des lésions cartilagineuses ne permet pas une régénération satisfaisante et reproductible des tissus, mais conduit la plupart du temps à la formation de fibrocartilage. Pour améliorer la qualité du tissu articulaire, un grand nombre d'études utilisent différentes matrices, principalement basées sur les biomatériaux synthétiques qui aident à maintenir les cellules à l'intérieur de la perte de substance, en fournissant une matrice chondroinductive et en imitant la nature géométrique des tissus. Les biomatériaux naturels comme le collagène ont été proposés, mais leur utilité clinique est très limitée

(27). Le développement des matrices doit également tenir compte du fait que le potentiel chondrogénique des MSC est favorisé par l'hypoxie et est dépendant de la densité des cellules à l'intérieur de la matrice et de la présence de facteurs de croissance dont TGF β 3 (28). Il y a encore un besoin crucial d'identifier les facteurs spécifiques et leurs cinétiques d'application nécessaires à la réussite de la réparation du cartilage hyalin sur le long terme. Des approches novatrices, qui combinent l'association de progéniteurs chondrogéniques et les facteurs de croissance avec une matrice chondro-conductrice, devraient permettre la régénération des lésions du cartilage, confirmé dans des modèles animaux de grande taille (brebis mérinos).

Références

1. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I *et al.* (2006) Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement. *Cytotherapy* 84: 315-7
2. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC *et al.* (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-7
3. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA (2007) Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 1009:1249-60
4. Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Noel D (2008) Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 222: 269-84
5. Djouad F, Bony C, Haupl T *et al.* (2005) Transcriptional profiles discriminate bone marrow-derived and synovium-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Res Ther* 76:R1304-15
6. Noel D, Caton D, Roche S *et al.* (2008) Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials. *Exp Cell Res* 314: 157-8
7. Muraglia A, Cancedda R, Quarto R (2000) Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci* 113 (Pt 7): 1161-6
8. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S *et al.* (2007) Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 1312: 324-36
9. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H *et al.* (2001) Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 72: 211-28
10. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B *et al.* (2004) Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 1095: 656-63
11. Mazo M, Planat-Benard V, Abizanda G *et al.* (2008) Transplantation of adipose derived stromal cells is associated with functional improvement in a rat model of chronic myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 105: 454-62
12. Rehman J, Traktuev D, Li J *et al.* (2004) Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 10910: 1292-8
13. Fickert S, Fiedler J, Brenner RE (2003) Identification, quantification and isolation of mesenchymal progenitor cells from osteoarthritic synovium by fluorescence automated cell sorting. *Osteoarthritis Cartilage* 1111: 790-800

14. Hiraoka K, Grogan S, Olee T, Lotz M. (2006) Mesenchymal progenitor cells in adult human articular cartilage. *Biorheology* 433-4: 447-54
15. Alsalameh S, Amin R, Gemba T, Lotz M. (2004) Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 505: 1522-32
16. Noel D, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Jorgensen C (2007) Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leuk Lymphoma* 487: 1283-9
17. Ren G, Zhang L, Zhao X *et al.* (2008) Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs *via* concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 22: 141-50
18. Liu CH, Hwang SM (2005) Cytokine interactions in mesenchymal stem cells from cord blood. *Cytokine* 326: 270-9
19. Pevsner-Fischer M, Morad V, Cohen-Sfady M. *et al.* (2007) Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood* 1094: 1422-32
20. Liotta F, Angeli R, Cosmi L *et al.* (2008) Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells* 261: 279-89
21. Jones S, Horwood N, Cope A, Dazzi F (2007) The antiproliferative effect of mesenchymal stem cells is a fundamental property shared by all stromal cells. *J Immunol* 1795: 2824-31.
22. Djouad F, Fritz V, Apparailly F *et al.* (2005) Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 525: 1595-603
23. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Cancedda R, Pennesi G (2007) Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 564: 1175-86
24. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E *et al.* (2005) Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 1065: 1755-61.
25. Roord ST, de Jager W, Boon L *et al.* (2008) Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells. *Blood* 11110: 5233-41
26. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. (2009) Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* 60: 1006-19
27. Raghunath J, Salacinski HJ, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM (2005) Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Curr Opin Biotechnol.* Oct; 16: 503-9
28. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C *et al.* (2009) Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends Biotechnol* 27: 307-14.