

Immunologie / Immunology

Anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : vers une révolution thérapeutique

Jacques Sany

Service d'immuno-rhumatologie, hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, av. du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 15 novembre 2005 ; accepté après révision le 13 décembre 2005

Disponible sur Internet le 30 mars 2006

Présenté par Roger Monier

Résumé

Les progrès de l'immunopathologie ont permis le développement de drogues ciblées ou biothérapies. Parmi celles-ci, les anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes T ou B ou contre une cytokine (TNF α ou IL6) sont étudiés. Les anticorps monoclonaux anti-TNF α constituent une avancée thérapeutique majeure, car ils sont capables d'arrêter l'évolution d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) sur le plan clinique, biologique et radiographique. Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B CD20⁺ donnent des résultats prometteurs ; ils peuvent induire des rémissions prolongées. Les anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'interleukine 6, en cours d'évaluation, sont efficaces dans la PR de l'adulte et la maladie de Still. Dans tous les cas, il faut, à cause du risque infectieux lié à ces produits, évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire une biothérapie. **Pour citer cet article : J. Sany, C. R. Biologies 329 (2006).**

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Monoclonal antibodies in the treatment of rheumatoid arthritis: toward a therapeutic revolution. The progress of immunopathology allowed the development of targeted drugs or biotherapies. Among them, monoclonal antibodies against T or B lymphocytes or against a cytokine are reported. Monoclonal anti-TNF antibodies are a major therapeutic advance because they can stop the clinical, biological and radiographic evolution of rheumatoid arthritis (RA). Monoclonal anti-CD20 lymphocytes give promising results; they are able to induce prolonged remissions. Monoclonal anti-IL6 receptors are currently being evaluated. They are efficacious in adult RA and in Still's disease. Because of the infectious risk linked to these drugs, the ratio benefit/risk must be carefully evaluated before the prescription of a biotherapy. **To cite this article: J. Sany, C. R. Biologies 329 (2006).**

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Anticorps monoclonaux ; Anticorps monoclonaux anti-TNF α ; Anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B ; Anticorps monoclonaux anti-IL6 ; Polyarthrite rhumatoïde

Keywords: Monoclonal antibodies; Anti-TNF α monoclonal antibodies; Anti-B lymphocytes monoclonal antibodies; Anti-IL6 monoclonal antibodies; Rheumatoid arthritis

Abridged English version

Progress in immunopathology and molecular biology allowed the development of some biotherapies.

Adresse e-mail : j-sany@chu-montpellier.fr (J. Sany).

Among them, monoclonal antibodies are a choice. They can be directed either against T or B lymphocytes or important soluble mediators such as TNF α or interleukine 6.

Monoclonal anti-T lymphocytes antibodies have been used since 1988 without convincing results, but with tolerance problems. The role of B lymphocytes in the immunopathology of rheumatoid arthritis (RA) has been underestimated. An anti-CD20 B lymphocytes monoclonal antibody: rituximab gives excellent results in severe RA. This drug can induce prolonged remissions of more than six months with an important decrease of the level of the CD20⁺ circulating B lymphocytes and of the rheumatoid factor. The association rituximab–methotrexate is very efficacious. Whether rituximab is able to stop the radiographic evolution is not known. This issue is currently evaluated.

Monoclonal anti-TNF α antibodies are a remarkable advance in the modern treatment of severe RA. Two monoclonal anti-TNF α antibodies can be used in the daily practice: infliximab (chimeric monoclonal antibody) commercialized as Remicade[®] and adalimumab commercialized as Humira[®]. It is also possible to block TNF α with a soluble p75 receptor: etanercept (Enbrel[®]); it is not a monoclonal antibody. All these drugs have shown in double blind versus placebo studies in monotherapy or associated with methotrexate an excellent clinical, biological and radiographic response in 70% of severe RAs that did not respond previously to methotrexate. The radiographic effect of these drugs is new in the field of inflammatory arthritides. The use of these drugs in early RA is discussed, because they can avoid structural lesions.

However, anti-TNF α effect is suspensive: RA reappears in general a few weeks or months after the interruption of the treatment. The main side effects are infectious. Although their frequency is low, these infections can be severe, sometimes lethal. Opportunistic infections and tuberculosis have been described. In 50% of cases, tuberculosis is extra-pulmonary, atypical. The diagnostic is difficult and the evolution severe. At-risk patients must be identified before beginning an anti-TNF α treatment (chest X-ray, tuberculin cutaneous test). There is no increase (with five-year follow-up) of neoplasia in anti-TNF α -treated patients. For lymphomas, it is difficult to conclude, because they are more frequent in severe and long-lasting RAs that correspond to the indications of anti-TNF α . Auto-immunisation with appearance of antinuclear and sometimes anti-DNA antibodies is not exceptional, but without clinical consequence. A few cases of induced lupus with good outcome have been reported.

Monoclonal anti-IL6 antibody is directed against IL6 receptor (MRA: tocilizumab); it is a humanized antibody, which is currently evaluated. Concordant double blind versus placebo studies show positive results with 8 mg/kg in RA with a good tolerance. This drug gives also interesting results in systemic forms of Still's disease, which in general respond insufficiently to anti-TNF α .

The treatment of severe RA has been changed by anti-TNF α drugs. Other molecules, such as monoclonal anti-B lymphocytes antibodies, give promising results. However, these drugs are expensive (especially anti-TNF α). Because of the risk infection, the benefit/risk ratio must be carefully analysed before the prescription of a biotherapy.

1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection sévère, potentiellement invalidante, dont le traitement est difficile, et parfois décevant [1]. L'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces est aujourd'hui démontré. Une stratégie thérapeutique adaptée en fonction des facteurs de pronostic peut permettre d'obtenir une rémission de la maladie, améliorant ainsi la qualité de vie du patient et évitant une évolution défavorable.

Les progrès de l'immunopathologie et de la biologie moléculaire ont permis depuis quelques années le développement de drogues ciblées ou biothérapies. Elles ont été créées grâce à l'amélioration de nos connaissances du mécanisme des lésions articulaires de la PR. Les stratégies utilisées sont variées; elles font souvent appel à des *anticorps monoclonaux* dirigés contre une cellule (lymphocytes T ou B) ou un médiateur soluble (cytokine par exemple). Les biothérapies utilisent aussi des *récepteurs solubles*, comme, par exemple, l'etanercept (récepteur soluble p75 du TNF α) ou l'*antagoniste du récepteur de l'interleukine 1* (anakinra). Enfin, il est possible de cibler la *signalisation cellulaire* en bloquant le deuxième signal de la réponse immunitaire entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques (CTLA4 Ig : abatacept), ou grâce à divers inhibiteurs des caspases.

Nous n'envisagerons ici que les anticorps monoclonaux dans le traitement de la PR. Certains occupent aujourd'hui une place de choix et constituent une avancée thérapeutique majeure: c'est le cas des anticorps anti-TNF α . D'autres, qui sont en cours d'évaluation, semblent d'un très grand intérêt: il s'agit du rituximab (anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B porteurs du marqueur CD20) et d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur humain de l'interleukine 6, le tocilizumab (MRA). Certaines molécules (anticorps

monoclonaux anti-interleukine 15, anti-interleukine 18, anti-rank-ligand) sont encore au stade expérimental et ne seront pas abordées ici.

2. Données immunopathologiques

Il existe au cours de la PR une synovite chronique auto-entretenu entraînant une prolifération synoviale pseudo-tumorale, avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial, qui peut conduire à la destruction ostéo-cartilagineuse [1]. L'immunopathologie de la PR fait intervenir de multiples acteurs aux rôles divers et notamment l'immunité innée : les récepteurs *toll-like* jouent probablement un rôle important vis-à-vis d'antigènes microbiens, pour l'instant inconnus, qui entraînent une stimulation de certaines cellules dendritiques et de macrophages, aboutissant à la sécrétion de cytokines et notamment d'interleukine 1 et de TNF α . Ces processus mettent en route l'immunité adaptative grâce à un processus de recrutement cellulaire facilité par diverses chémokines et molécules d'adhésion. L'immunité adaptative est ici dominée par un processus de type Th1. Le contact entre l'antigène présenté par les cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4 aboutit à une activation de ces lymphocytes, entraînant une réponse immunitaire impliquant le récepteur T des lymphocytes et les molécules HLA des cellules dendritiques, puis les molécules de co-stimulation CD28 sur les lymphocytes T, CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigène. Parallèlement, il y a aussi activation des macrophages qui secrètent d'importantes quantités de cytokines et notamment d'interleukine 1, de TNF α et d'interleukine 6. Les lymphocytes B sont activés et secrètent divers auto-anticorps, en particulier du facteur rhumatoïde. On note dans la synoviale une néoangiogenèse importante, associée à l'activation chronique des synoviocytes responsables d'une prolifération pseudo-tumorale de la synoviale, liée aussi à une diminution de l'apoptose. De plus, il existe une dysrégulation de la sécrétion des cytokines, avec augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'interleukine 1 et l'interleukine 6 et une insuffisance de sécrétion des cytokines à action anti-inflammatoire (antagoniste du récepteur de l'IL1, récepteur soluble de l'IL1, récepteur soluble du TNF α , interleukine 4 et interleukine 10) [2]. Il y a donc un déséquilibre en faveur des cytokines à action pro-inflammatoire. Les lésions ostéo-cartilagineuses sont liées à la sécrétion par les synoviocytes et les fibroblastes de métalloprotéases et à l'activation des ostéoclastes par l'intermédiaire du système *rank/rank-ligand*. Des facteurs de susceptibilité génétique à la PR ont été décrits : il s'agit de certains

Tableau 1

Principales biothérapies utilisant des anticorps monoclonaux au cours de la PR

Anticorps monoclonaux anti-lymphocytes T
Anticorps monoclonaux anti-HLA de classe II
Anticorps monoclonaux anti-molécules d'adhésion
Anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B
Anticorps monoclonaux anti-TNF
Anticorps monoclonaux anti-IL6

gènes HLA de classe II, en particulier de DR B1*04 et de certains acides aminés de la troisième région hypervariable des groupes DR, qui sont volontiers associés à la PR, surtout aux formes sévères, et constituent « l'épitope partagé » [1].

Ainsi, de multiples cibles sont-elles potentiellement modulables par des anticorps monoclonaux, qu'il s'agisse des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B, des cytokines, en particulier du TNF α , des facteurs de l'angiogenèse ou des molécules d'adhésion (Tableau 1).

2.1. Anticorps monoclonaux anti-lymphocytes T

Les premiers travaux utilisant des anticorps monoclonaux anti-T CD4 remontent à 1988. Cette approche thérapeutique était justifiée par diverses données immunopathologiques : infiltration lymphocytaire de la synovite rhumatoïde à prédominance T CD4, association entre le système HLA de classe II et la PR (DR4 est retrouvé dans 60% des cas des PR), efficacité de certaines drogues agissant surtout sur les lymphocytes T CD4 au cours de la PR (drainage du canal thoracique, irradiation lymphoïde totale, cyclosporine A), possibilité de transférer l'arthrite expérimentale chez l'animal par des lymphocytes T. En fait, les résultats de cette approche thérapeutique ont été très décevants. Plusieurs centaines de patients atteints de PR grave, réfractaire, ont reçu dans le cadre d'études en majorité ouvertes des anticorps anti-CD4 chimériques, puis humanisés par voie intraveineuse. Une amélioration clinique transitoire durant en moyenne trois mois a été rapportée dans environ 60% des cas. Néanmoins, trois études contrôlées contre placebo sur quatre n'ont pas montré de différence significative par rapport au placebo [3–6]. Ces études, même si elles sont dans l'ensemble négatives, ont apporté certains éléments intéressants du point de vue immunopathologique : il n'y a pas de corrélation entre la réponse clinique et la dépression en lymphocytes T CD4, qui était, avec certains anticorps rapide (30 min) et prolongée (plusieurs mois ou plusieurs années) [6], mais apparemment sans effets secondaires graves, sauf chez un patient décédé de pneumocystose (mais qui re-

cevait par ailleurs des corticoïdes et du méthotrexate). On ignore l'effet de ces anticorps sur les lymphocytes T CD4⁺ CD28⁻ décrits récemment, et qui pourraient jouer un rôle dans la genèse des lésions. Pour l'instant, cette voie thérapeutique est abandonnée.

2.2. Autres anticorps anti-lymphocytes T

On a proposé l'utilisation d'anticorps antipan T dirigés contre la molécule CD52, présente sur 95% des lymphocytes et des monocytes (anticorps monoclonaux anti-CD52 : campath), d'anticorps anti-CD7 (la molécule CD7 est présente dans 70% des lymphocytes T) et d'anticorps monoclonaux anti-CD5 (cette molécule est présente sur des lymphocytes B matures et des lymphocytes T activés). Ces traitements ont été abandonnés, car mal tolérés, même si certains paraissaient efficaces. Il a aussi été proposé des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'interleukine 2, ainsi que des immunotoxines, associant un anticorps monoclonal murin anti-CD5 couplé à la chaîne de la ricine ou de l'interleukine 2 recombinante, couplée à la toxine diphtérique. Les résultats n'étaient pas significatifs et ces produits étaient dans l'ensemble mal tolérés. Ils sont actuellement abandonnés [4,5].

2.3. Anticorps anti-HLA de classe II

Chez l'animal, dans le modèle d'arthrite collagène II de la souris, un anticorps monoclonal et polyclonal anti-HLA de classe II prévient l'arthrite, mais n'a pas d'effet en cas d'arthrite constituée. Chez l'homme, un anticorps anti-HLA de classe II murin a été employé en ouvert chez un petit nombre de patients, avec une bonne tolérance mais sans résultats cliniques notables. Des anticorps polyclonaux anti-HLA DR ont été utilisés dans des IgG éluées du placenta humain, avec des résultats cliniques intéressants [7]. Cependant, ces approches thérapeutiques n'ont pas été poursuivies.

2.4. Anticorps dirigés contre les molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion jouent un rôle majeur dans la circulation cellulaire du sang vers la synoviale et constituent donc une cible thérapeutique privilégiée. Des anticorps monoclonaux anti-molécules d'adhésion, notamment anti-CD54 (ICAM-1), sont efficaces dans un modèle d'arthrite du lapin. Au cours de la PR une étude ouverte avec un anticorps monoclonal anti-CD54 a montré une amélioration clinique chez 50% des patients [8]. Malheureusement, les nouveaux traitements

avec ce produit n'ont pas été supportés, car ils induisaient des effets indésirables secondaires, et notamment une immunisation. D'autres anticorps monoclonaux dirigés contre certaines molécules d'adhésion et certaines chémokines sont en cours d'évaluation.

2.5. Anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B

Le rôle des lymphocytes B dans l'immunopathologie de la PR semble avoir été totalement méconnu [9,10]. Il a été en fait découvert à cause de l'efficacité remarquable d'un anticorps monoclonal anti-B CD20, le rituximab (Mabthera[®], laboratoires Roche) dans cette maladie.

Les lymphocytes B font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ils sont porteurs de récepteurs *toll-like* et peuvent secondairement activer les lymphocytes T. Ils produisent des cytokines, notamment du TNF α , de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10, qui activent les macrophages. Ils jouent aussi un rôle comme cellules présentant l'antigène, notamment aux lymphocytes T, et activent les cellules dendritiques. Par ailleurs, ils produisent des chémokines, des anticorps et de nombreux auto-anticorps, comme le facteur rhumatoïde. Ces auto-anticorps forment des complexes immuns facilitant l'inflammation et les lésions articulaires. Il a été montré que les lymphocytes B survivaient de façon prolongée dans la synoviale rhumatoïde. Ce serait dû aux complexes immuns comportant notamment du facteur rhumatoïde de type IgG. Par ailleurs, on a décrit récemment un modèle murin de PR transmissible par des anticorps [11].

Le rituximab (Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG 1 Kappa anti-CD20, commercialisé depuis 1987 dans le traitement des lymphomes. Le marqueur CD20 est une molécule spécifique des lymphocytes B matures, qui n'est exprimé, ni sur les lymphocytes pré-B, ni sur les plasmocytes. La fixation de l'anticorps monoclonal sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B par un phénomène de cytotoxicité (ADCC) et par activation du complément. Ce produit entraîne une dépression très prolongée des lymphocytes B, souvent supérieure à six mois. La première étude ouverte utilisant le rituximab au cours de la PR a été réalisée en 2001 [12] en association avec des corticoïdes et du cyclophosphamide, dans cinq cas de PR, qui ont été améliorés durant au moins six mois et jusqu'à 33 mois dans certains cas. Une deuxième étude sur 22 cas a confirmé ces premiers résultats [13]. En 2002, une étude double aveugle [14] portant sur 62 traitements correspondants à 37 patients, avec un bénéfice moyen de 15 mois et un temps moyen de retraitement

de 20 mois, a donné des résultats plus prolongés qu'avec les anti-TNF α . L'auteur a noté qu'il était possible de reprendre au décours de ce traitement les thérapeutiques de fond habituelles comme le méthotrexate, le léflunomide ou la salazopyrine avec un bon résultat. Un effet possible du rituximab dans l'amylose a été également suggéré. Il est à noter un échec dans quatre cas de PR qui étaient toutes séronégatives. La dose de rituximab conseillée par cet auteur est d'une perfusion de 1 g tous les 15 jours (deux au total), associée à une corticothérapie sous forme de 100 mg de méthylprednisolone au moment de l'injection [15,16] pour éviter les effets indésirables.

En 2004, Edwards [17] rapporte l'expérience de 161 PR actives, malgré un traitement par méthotrexate traitées dans le cadre d'une étude double aveugle, contrôlée soit par méthotrexate oral, soit par rituximab associé au cyclophosphamide, soit par rituximab associé au méthotrexate. Ces patients étaient atteints de PR sévères, avec un DAS28 (*Disease Activity Score* : score d'activité de la PR validé en Europe, portant sur 28 articulations) oscillant entre 6,8 et 6,9 au départ. Les résultats à six mois montrent que les patients ayant reçu du rituximab atteignent l'ACR 20 (score de l'American College of Rheumatology, correspondant à au moins 20% d'amélioration de certains paramètres cliniques et biologiques) dans 65 à 76% des cas, contre 38% avec le méthotrexate seul. Les résultats sont maintenus à 48 semaines. La réponse évaluée avec les critères de l'EULAR (DAS28) varie de 83 à 85% pour les patients traités par rituximab, contre 50% pour ceux ne recevant que du méthotrexate. L'association rituximab-méthotrexate semble être la plus efficace. Les effets indésirables sont connus, car plus de 300 000 patients atteints de lymphopathies ont déjà été traités [17]. Ils paraissent moins fréquents au cours de la PR. Il s'agit de réactions surtout lors de la première perfusion : hypotension artérielle, hypertension artérielle, toux, prurit, rash cutané. Quatre cas d'infection ont été notés (3,3% sous rituximab, contre 2,5% chez les malades ne recevant que du méthotrexate) : deux arthrites septiques, une infection pulmonaire à pseudomonas et une bronchopneumonie. La dépression lymphocytaire B CD20 rapide est presque totale pendant 24 semaines, et peut se prolonger beaucoup plus longtemps, parfois jusqu'à 2 ans [17]. On note dans cette étude une diminution du taux de facteur rhumatoïde qui se maintient à la 24^e semaine, et parfois des anticorps anti-peptide citrulliné. Ce traitement n'a pas d'incidence significative sur le taux des immunoglobulines, qui baisse très discrètement, restant néanmoins dans des valeurs normales, ni sur les anti-

corps anti-tétaniques, probablement parce que ce produit n'a aucune action, ni sur les cellules souches, ni sur les plasmocytes, mais réalise une déplétion sélective de la population de lymphocytes B CD20⁺. Des anticorps antichimériques sont notés dans moins de 1% des cas, sans corrélation clinique [17].

Un travail récent (étude DANCER) [18] publié cette année montre sur 367 PR la très nette supériorité du rituximab par rapport à un placebo chez des patients atteints de PR résistante au méthotrexate recevant, soit 500 mg, soit 1 g de rituximab. Il n'y a pas de différence significative entre les deux posologies. Les critères ACR20 sont atteints dans 55 et 54% des cas (rituximab 500 mg et rituximab 1 g) contre 28% pour le placebo. Les critères ACR50 sont atteints dans 33 et 34% respectivement sous rituximab, et 13% sous placebo. La variation du DAS28 est de $-1,79$ à $-2,05$ pour le rituximab et de $-0,67$ pour le placebo.

Ces travaux objectivent l'efficacité clinique et biologique très marquée du rituximab dans des PR sévères précédemment traitées par du méthotrexate et/ou des biothérapies anti-TNF α , avec une tolérance très correcte, en particulier en ce qui concerne les infections. L'association méthotrexate-rituximab semble particulièrement intéressante. Ce produit peut induire, après deux perfusions, une rémission clinique et biologique de la PR pendant plusieurs mois (en moyenne 6 mois), ce qui constitue un avantage remarquable dans notre arsenal thérapeutique. L'effet semble plus marqué au cours des PR séropositives. Concernant l'évolution des lésions structurales, peu de travaux sont à ce jour disponibles. Dans une étude ouverte publiée en 2002 [14], on note, dans un cas, une évolution favorable avec arrêt de l'évolution des lésions. Un anticorps monoclonal anti-CD20 humain est en cours de préparation.

2.6. Anticorps monoclonaux anti-TNF α

2.6.1. Résultats cliniques

Les inhibiteurs du TNF α sont d'un intérêt majeur et constituent une avancée thérapeutique remarquable dans le traitement moderne de la PR. L'avènement des traitements anti-TNF α constitue sans aucun doute une très grande étape dans l'histoire de la PR. On peut moduler le TNF α à diverses étapes de son métabolisme, mais, en pratique, on utilise, soit un anticorps monoclonal anti-TNF α , soit les récepteurs solubles de cette même cytokine (etanercept : Enbrel[®]) [19].

On dispose actuellement de deux anticorps monoclonaux anti-TNF α , qui sont entrés dans le domaine de la pratique rhumatologique :

- l'*infliximab*, commercialisé sous le nom de Remicade® en France depuis août 2001 (laboratoires Schering-Plough), est un anticorps monoclonal chimérique. C'est une IgG 1 kappa qui a une demi-vie de 10 jours. On l'emploie par voie intraveineuse sous forme de perfusion lente (2 h) à la posologie habituelle de 3 mg/kg chez l'adulte. Les perfusions sont répétées la deuxième semaine, la sixième semaine, puis toutes les huit semaines. En cas de diminution de l'efficacité du produit, les perfusions peuvent être rapprochées tous les mois et demi, et on peut éventuellement, dans un deuxième temps, augmenter la posologie à 5 mg/kg. Il est recommandé d'associer systématiquement au remicade du méthotrexate pour éviter l'apparition d'anticorps anti-chimériques et pour diminuer la clairance du remicade ;
- l'*adalimumab*, commercialisé sous le nom d'Humira® (laboratoires Abbott). C'est un anticorps monoclonal totalement humain. Il s'agit d'une IgG 1, dont la demi-vie est de 12 jours, qui s'administre à la posologie de 40 mg par voie sous-cutanée tous les 15 jours.

Qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux ou de récepteurs solubles, les agents modulant le TNF α ont prouvé, dans le cadre d'études en double aveugle contre placebo en monothérapie, ou le plus souvent en association avec le méthotrexate, une remarquable efficacité clinique et biologique dans environ 70% des cas au cours de PR sévères et actives évoluant depuis 11 ans en moyenne et qui n'ont pas répondu de manière adéquate au méthotrexate [20–25]. L'effet clinique peut être très rapide (en quelques jours), et parfois spectaculaire dès la première injection du produit, dans 10 à 15% des cas. En règle générale, le résultat est observé en quelques semaines ou au plus tard deux à trois mois. L'efficacité se traduit par une amélioration de la qualité de vie, avec souvent disparition rapide de l'asthénie, accompagnée d'une modification de l'humeur. L'atteinte articulaire inflammatoire régresse et certains patients retrouvent une qualité de vie normale en peu de temps, reprennent le travail et leurs activités sportives, ce qui était inimaginable quelques semaines plus tôt. Il a été récemment montré une diminution de la mortalité des patients atteints de PR sévères sous anti-TNF α , notamment en ce qui concerne les affections cardio-vasculaires particulièrement fréquentes au cours de la PR. Le risque relatif passe de 1 à 0,59 pour l'association méthotrexate–etanercept et à 0,69 pour l'association méthotrexate–infliximab [26]. Parallèlement, le syndrome biologique inflammatoire régresse de façon spectaculaire chez les

répondeurs : la vitesse de sédimentation globulaire et la protéine C réactive s'effondrent et se normalisent de façon durable. Le facteur rhumatoïde n'est pas influencé. Il est possible de diminuer les doses de cortisone dans environ 50% des cas, d'arrêter ce produit chez 20% des malades et de réduire les doses de méthotrexate, éventuellement associé, dans 60% des observations.

Fait particulièrement important et nouveau en rhumatologie, l'évolution radiographique évaluée par le score de Sharp est ralentie de façon très significative à 102 semaines, aussi bien en ce qui concerne le score d'érosion que le score de pincement articulaire. Sous Remicade®, la progression du score radiologique total de Sharp est de 12,6 pour les malades recevant méthotrexate plus placebo contre 1,0 pour ceux recevant méthotrexate plus Remicade® (3 mg/kg) [22]. Un effet net sur la détérioration structurale a aussi été rapporté avec l'Enbrel® [25] et l'Humira®. Après 52 semaines de traitement par Humira®, la progression moyenne du score de Sharp total est de $0,1 \pm 4,8$ contre $2,7 \pm 6,8$ chez les patients ne recevant que du méthotrexate [27]. Curieusement, une évolution radiographique favorable peut aussi être observée alors que le patient n'est pas amélioré cliniquement [28,29] : ce phénomène de « découplage » entre l'inflammation et les érosions n'est pas parfaitement élucidé. Cette constatation montre que les deux phénomènes peuvent être indépendants ce qui est d'ailleurs confirmé par l'observation clinique.

Malheureusement les anti-TNF α n'ont le plus souvent qu'un effet uniquement suspensif, la PR récidivant en général en quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt du traitement, qui doit donc être poursuivi régulièrement.

La question de l'utilisation précoce des anti-TNF α au cours de la PR est posée. L'idée est d'arrêter le plus tôt possible l'évolution des lésions radiographiques et si possible de les empêcher d'apparaître, tout en induisant une rémission clinique de l'état inflammatoire. Cependant, le coût très élevé de ces molécules (11 000 à 15 000 euros par an) et surtout certains effets indésirables infectieux doivent inciter à la prudence. Néanmoins, plusieurs travaux montrent l'efficacité radiologique des traitements par infliximab ou etanercept dans des PR récentes évoluant depuis moins de trois ans [28,29]. Dans ces cas, la progression radiographique du groupe de patients traités en double aveugle contre placebo par du méthotrexate seul est statistiquement supérieure à celle des patients recevant l'association méthotrexate–remicade. On s'oriente donc dans les PR récentes, mais ayant des critères de mauvais pronostic, vers un traitement comportant, dans un premier temps, l'association méthotrexate–corticoïdes, et, au bout de

trois mois, en cas de non-réponse, vers l'institution d'un anti-TNF α pour éviter l'installation de lésions structurales irréversibles. Il a été récemment montré, dans une étude en double aveugle portant sur un an, un effet de l'infliximab associé au méthotrexate, à savoir une amélioration de l'évolution structurale de la PR (évaluant depuis moins d'un an), évaluée par IRM, qui s'est maintenue un an après l'arrêt du traitement chez 70% des patients [30]. Ce travail souligne l'efficacité du traitement précoce par méthotrexate associé au remicade sur la synovite et l'évolution radiographique ; il met en place la notion de « fenêtre d'opportunité thérapeutique ». Malheureusement, dans ce travail, il n'y a pas de différence radiographique nette avec deux ans de recul. Une étude échographique et par effet Doppler a montré une diminution significative de l'épaisseur de la synovite dans environ 50% à la 18^e semaine d'un traitement par infliximab, avec parallèlement une réduction de l'hypervascularisation locale [31]. Ces données sont corrélées avec l'intensité des lésions articulaires apparaissant secondairement au bout de 54 semaines et détectées par radiographie classique. Des anticorps anti-remicade ont été décrits chez 14,5% des patients recevant 3 mg/kg et 6,7% de ceux recevant 6 mg/kg. Ces anticorps n'ont souvent aucune traduction clinique. Dans certains cas, ils s'accompagnent d'une moins bonne tolérance des perfusions.

On est à la recherche de facteurs permettant de prédire la réponse ou la non-réponse à un traitement par anti-TNF α . Le taux de protéine C réactive semble intéressant à ce sujet [32]. En effet, les patients qui répondent à un anti-TNF α ont, en général, un taux de CRP qui diminue de manière significative dès la première perfusion. Quatre-vingt-six pour cent des patients qui n'ont pas normalisé leur CRP 15 jours après la première perfusion ne répondent généralement pas, au troisième mois, à ce traitement. D'autres auteurs ont cherché des facteurs génétiques de réponse à ce type de molécule. Il a été décrit un polymorphisme GA en position 308 du promoteur du TNF α associé à la réponse à l'infliximab et qui concerne le génotype TNF α 308 G [33]. Les microsatellites du TNF α ont été étudiés avec des résultats divergents [34].

En cas d'échec d'un anticorps anti-TNF α , il est possible de proposer un autre anti-TNF α . Si l'échec est observé avec un anticorps, il vaut mieux proposer un récepteur soluble. Néanmoins, les patients n'ayant pas répondu à l'infliximab peuvent répondre à l'adalimumab et inversement. Ce *switch* est susceptible d'être couronné de succès dans 60% des cas. Néanmoins, les agents modulant le TNF α sont contre-indiqués dans certains cas : infections évolutives (bactériennes, virales

ou fongiques) et notamment tuberculeuses, antécédent d'infection grave, affections néoplasiques et hémopathies récentes, dyscrasies sanguines, maladies démyélinisantes, grossesses et allaitement, hypersensibilité au produit ou à un de ses excipients.

Les agents anti-TNF α donnent également d'excellents résultats dans d'autres rhumatismes inflammatoires comme la spondylarthrite ankylosante, certaines maladies auto-inflammatoires comme la maladie périodique et les syndromes voisins, ainsi que dans certaines vascularites et le psoriasis sévère.

2.6.2. Mécanismes d'action

Du point de vue immunohistologique, on constate, après traitement par infliximab, une diminution du nombre des lymphocytes, monocytes macrophages et polynucléaires dans la membrane synoviale, une réduction de l'épaisseur de la couche superficielle de cette dernière et de l'expression de certaines molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. On constate, par ailleurs, une apoptose des monocytes et des macrophages [35]. L'effet de ces anticorps anti-TNF α sur les lymphocytes activés est discuté. Pour certains auteurs, l'infliximab induirait une apoptose des lymphocytes dans la maladie de Crohn, mais non au cours de la PR [35]. La possibilité d'une normalisation de la fonction des T régulateurs par les anti-TNF α a été évoquée [36].

Le mécanisme d'action est différent selon qu'il s'agit d'un anticorps monoclonal ou d'un récepteur soluble du TNF α . En effet, les anticorps anti-TNF α et notamment l'infliximab agissent tout d'abord en bloquant les molécules libres du TNF α ; ils ont aussi un effet cytotoxique sur les cellules activées, car ils se fixent sur les molécules transmembranaires du TNF α et peuvent entraîner une lyse cellulaire. Ce mécanisme, associé à l'apoptose des monocytes macrophages explique certainement certains effets indésirables particuliers, à cause de la destruction des granulomes macrophagiques renfermant le bacille tuberculeux [37]. Cependant, ce phénomène de lyse cellulaire a été observé *in vitro*, mais non *in vivo*. L'affinité plus importante des anticorps pour le TNF par rapport aux récepteurs solubles et leur durée de vie plus longue jouent certainement un rôle dans l'induction des complications infectieuses opportunistes de ce type de traitement et notamment tuberculeuses. Les récepteurs solubles du TNF α agissent par inhibition compétitive du TNF, en se combinant dans la circulation du TNF et en empêchant ce dernier de rejoindre sa cible cellulaire. Ils reproduisent ainsi un mécanisme physiologique de la régulation du TNF α . L'etanercept peut aussi se fixer sur le récepteur Fc et sur la lymphotoxine α (TNF β) [19].

Les agents anti-TNF α entraînent aussi une inhibition de certaines cytokines, notamment l'IL1, l'IL6, le GM-CSF, le GCSF et également des métalloprotéases I et III et des molécules d'adhésion ICAM 1 et sélectines E. Ils inhibent aussi certains facteurs de l'angiogenèse, en particulier le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), ce qui réduit la migration des cellules du sang vers la membrane synoviale.

2.6.3. Effets indésirables

Il faut distinguer les effets généraux des effets locaux [19].

2.6.3.1. Les effets généraux. Ils ne concernent que l'infliximab, qui est administré par perfusion intraveineuse. Ce produit peut entraîner des réactions générales de type céphalées, fièvre, nausées, modification de la tension artérielle (hypo- ou hypertension), parfois de bronchospasmes, de manifestations allergiques diverses, notamment de type urticaire. La fréquence de ces effets généraux est de l'ordre de 20%, mais ils ne nécessitent l'interruption ou l'arrêt du traitement que dans 2,6% des cas. La perfusion doit donc être toujours réalisée en milieu hospitalier, sous stricte surveillance médicale. Généralement bénins, ces effets indésirables régressent sans séquelles, le plus souvent en réduisant simplement la vitesse de perfusion ou parfois en administrant un corticoïde ou un antihistaminique. Ils sont plus fréquents chez les patients porteurs d'anticorps antichimériques dirigés contre le Remicade[®] et ils apparaîtraient plus volontiers lorsque le traitement par Remicade[®] a été interrompu pendant plusieurs mois. La prémédication éventuelle du patient avec un corticoïde n'est pas nécessaire, car elle n'évite pas les effets indésirables, même si le patient présente un terrain atopique, comme cela a été montré récemment [38,39]. Certains effets indésirables peuvent apparaître dans les heures qui suivent le traitement et même de manière retardée plusieurs jours après (1,4% des cas).

Les effets indésirables locaux sont des réactions aux points d'injection sous-cutanée de l'Enbrel[®] ou de l'Humira[®]. Sous Humira[®], la fréquence des réactions aux lieux d'injection est de 19,5% contre 11,6% sous placebo. Avec l'Enbrel[®], la fréquence est de 23% contre 1% sous placebo [19]. Ces réactions locales sont bénignes et régressent après un traitement local par des applications de froid ou une crème à base de corticoïdes. Il est exceptionnel qu'elles motivent l'interruption du traitement.

2.6.3.2. Infections. Le TNF α joue un rôle dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux. Le problème

des infections sous agents anti-TNF α est donc extrêmement important. Il faut distinguer les données rapportées dans le cadre d'études contrôlées et celles provenant du suivi post-marketing. Dans l'étude ATTRACT, sur 428 PR traitées par méthotrexate associé ou non à l'infliximab, on note des infections sévères chez 8% des malades recevant le méthotrexate seul, contre 6% de ceux recevant l'association méthotrexate-infliximab [20,21]. En juin 2001, sur 115 000 malades traités par infliximab, on notait 0,2% d'infections, une hospitalisation pour infection dans 0,09% des cas et un décès consécutif à une infection chez 0,01% des patients. Avec l'etanercept, Moreland [40], dans une série de 713 PR suivies durant 36 mois, note une fréquence d'infections sévères exprimée en patients/année de 1,86 pour le placebo et 1,82 pour l'etanercept. Genovese [41], sur 424 PR évoluant depuis un an ou moins, note une fréquence d'infections sévères par année de 1,70 chez les patients traités par méthotrexate seul et 1,39 infections sévères par année chez les patients traités par etanercept seul ($p < 0,01$). Dans l'étude STAR, on note sous adalimumab une infection sévère chez 1,3% des patients traités par ce produit, contre 1,9% chez ceux recevant du placebo [24]. On sait que la fréquence des infections est augmentée au cours de la PR, surtout si le patient est sous cortisone, et que les infections constituent une cause de mortalité dans cette maladie. Ceci est connu depuis de nombreuses années, bien avant l'avènement des agents anti-TNF α .

Les infections observées sous anti-TNF α sont souvent bénignes : il s'agit d'infections des voies aériennes supérieures, de sinusites et de quelques infections cutanées ou urinaires. Quelques cas d'herpès ou de zona ont été rapportés. Néanmoins, certaines infections peuvent être graves et d'évolution défavorable, parfois mortelles. On a décrit de rares infections opportunistes : tuberculose, listériose, candidose, aspergillose, pneumocystose, histoplasme. Il faut donc rester très vigilant sur les complications infectieuses potentielles de ces traitements, qu'elles soient virales ou bactériennes. Il faut en particulier connaître la possibilité de voir apparaître une tuberculose chez des patients traités par anti-TNF α [42]. Cette éventualité est plus fréquente avec l'infliximab qu'avec l'etanercept. On a rapporté 204 tuberculoses sur 271 152 patients traités par infliximab et 13 cas de tuberculose sur 117 000 patients traités par etanercept. Les tuberculoses apparaissant sous infliximab surviennent le plus souvent dans les trois premiers mois du traitement. Ce n'est pas forcément la réactivation d'une tuberculose ancienne. Il s'agit une fois sur deux de tuberculoses non pulmonaires, atypiques, qui peuvent être pleurales, péricardiques, génitales, périto-

Tableau 2

Tuberculose et remicade. Recommandations du groupe RATIO et de l'AFSSAPS

⇒ <u>Patients à risque</u> :	Tuberculose antécédente IDR tuberculine > 5 mm Séquelles tuberculeuses importantes Différer le traitement
⇒ <u>Tuberculose active</u> :	
⇒ <u>Dépistage des patients à risque</u> :	Interrogatoire : BCG, intradermo-réaction, contage Radiographie pulmonaire
⇒ <u>Tuberculose latente</u> :	Chimioprophylaxie antituberculeuse : rifadine 10 mg/kg + pirilène 20 mg/kg 2 mois rifadine + rimifon 4 mg/kg ou rifinah 3 mois
⇒ <u>Tuberculose survenant pendant le traitement par Remicade®</u> :	Arrêt du remicade, trithérapie : 9 mois à 1 an Reprise Remicade® au minimum 2 mois après le début du traitement
⇒ <u>Dans tous les cas</u> :	Information du malade et suivi attentif. Fréquence des tuberculoses non pulmonaires

néales, ganglionnaires, rénales. Le diagnostic peut donc être difficile et l'évolution défavorable. Il faut donc dépister les patients à risque qui sont ceux qui ont une tuberculose antécédente, une intradermoréaction à la tuberculine supérieure à 5 mm et un contage tuberculeux. Il faut impérativement, avant de commencer un traitement par anti-TNF, disposer d'une radiographie pulmonaire. Naturellement, l'apparition d'une tuberculose nécessite l'interruption provisoire du traitement anti-TNF α , qui ne sera repris qu'après quelques mois de traitement anti-tuberculeux, si l'état du patient le justifie absolument. Le Groupe de recherche sur les anti-TNF et les infections opportunistes (RATIO) et l'AFSSAPS ont émis à ce sujet des recommandations (Tableau 2). Ces dernières semblent être efficaces, comme en témoigne un travail espagnol récent, qui montre une diminution de la fréquence des tuberculoses sous anti-TNF α de 78% depuis la mise en route de ces précautions simples [43]. Néanmoins, il faut rester vigilant car le risque relatif de tuberculose dans une population de patients atteints de PR non traités par anti-TNF α est de 2,0 et passe à 4 lorsqu'un traitement anti-TNF α est mis en route [41].

2.6.3.3. Induction d'affections néoplasiques. Le nombre de néoplasies observées chez les patients traités par infliximab ou etanercept n'est pas supérieur à celui attendu [44]. C'est le cas de l'étude ATTRACT coordonnée par Lipsky [20], portant sur 428 malades, et l'étude de Moreland [40], portant sur 628 cas. Dans cette dernière, l'auteur a observé 8 néoplasies, contre 10,7 attendues. Les anti-TNF α ne semblent donc pas induire d'affections néoplasiques. Cependant, le recul dont nous disposons est faible et n'excède pas 5 ans. Les patients doivent donc être informés de ce fait. Concernant les lymphomes, leur fréquence est augmentée au cours de la

PR et notamment dans les formes sévères et anciennes. Sur une cohorte de 18 572 PR suivies durant 2 ans, on note un rapport d'incidence standardisé de 1,9, alors que sous anti-TNF α , le rapport est de 2,9 pour l'ensemble des produits (2,6 pour l'infliximab ; 3,8 pour l'etanercept et 1,7 pour le méthotrexate) [45]. L'interprétation de ces chiffres est difficile ; certains se demandent si les anti-TNF α augmentent la fréquence des lymphomes ou, au contraire, s'ils ne les diminuent pas, puisqu'ils pourraient être plus fréquents dans les formes sévères de PR traitées par ce type de produit [46].

2.6.3.4. Auto-immunisation. Il a été observé sous anti-TNF α l'apparition d'anticorps antinucléaires et d'anti-ADN natif dans certains cas. Sous infliximab, on note l'apparition d'anticorps antinucléaires dans 63% des cas, contre 27% chez les malades traités par placebo. Chez 15% des patients, il existe des anticorps anti-ADN natif de type IgM [47]. Cinq cas de syndrome de type lupus induit ont été observés. Ils ont été résolus à l'arrêt du traitement.

Sous adalimumab, 11,1% des patients ont développé des anticorps antinucléaires au sixième mois de traitement, contre 6,1% dans le groupe placebo [23]. Des anticorps anti-ADN natif sont apparus dans 3,9% des cas sans syndrome lupique.

Sous etanercept, on observe des anticorps antinucléaires chez 11% des patients, contre 5% sous placebo, avec des anticorps anti-ADN natif dans 15% des cas, contre 4% des cas sous placebo. Quatre cas de syndromes de type lupique induit ont été rapportés, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

La présence d'anticorps antinucléaires chez un patient traité par anti-TNF α ne constitue pas un problème préoccupant. Il faut se contenter d'une simple

surveillance par un contrôle des anticorps antinucléaires et anti-ADN natif tous les six mois. Seule l'apparition de signes cliniques de la série lupique devrait faire interrompre le traitement.

2.6.3.5. Autres effets indésirables. D'autres effets indésirables rares ont été rapportés. Il s'agit notamment de quelques cas de vascularite [48], de psoriasis [49], parfois de névrites optiques en rapport avec un syndrome de démyélinisation, de l'apparition d'anticorps anticardiolipines, d'exceptionnelles observations de pancytopenie et d'aplasie médullaire sous etanercept (12 cas sur plus de 130 000 malades traités).

2.7. Anticorps monoclonaux anti-interleukine 6

L'interleukine 6 est une cytokine pléiotropique, dont les effets biologiques sont divers. On la retrouve en quantité importante dans le sang et le liquide synovial de PR. Il y a une corrélation entre le taux sérique d'IL6, l'activité de la maladie articulaire et l'intensité des lésions radiographiques. On peut théoriquement bloquer l'IL6, soit par un anticorps monoclonal anti-IL6, soit agir sur le récepteur de l'IL6 (IL6-R), soit éventuellement sur la glycoprotéine gp130, qui s'associe au complexe IL6-IL6 R sur la membrane cellulaire [50].

Chez l'animal [51], le blocage de l'IL6 par un anticorps monoclonal anti-IL6 murin arrête l'arthrite au collagène II s'il est donné au premier et au troisième jours de l'expérimentation. Par la suite, il s'avère inefficace. Chez le singe, un anticorps anti-récepteur de l'IL6 donné par voie intraveineuse diminue les lésions articulaires du point de vue histologique et améliore le taux de protéine C réactive. La modulation de l'IL6 paraît en fait agir sur les lymphocytes B, en diminuant leur activité.

Chez l'homme, les premières études ont été réalisées avec un anticorps monoclonal anti-IL6 (BE8) administré par voie intraveineuse de façon quotidienne pendant 10 jours à raison de 10 mg/kg [52]. Ce traitement a entraîné une amélioration rapide du point de vue clinique et également biologique, avec baisse de la vitesse de sédimentation globulaire et de la CRP et une bonne tolérance. Malheureusement, les patients ont développé des anticorps dirigés contre la partie murine de l'anticorps monoclonal.

Les études ont, par la suite, porté depuis 2002 sur un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL6 (MRA : tocilizumab) : il s'agit d'un anticorps recombinant humanisé anti-récepteur de l'IL6. Sa demi-vie plasmatique est de une semaine. La première étude de CHOY en 2002 a porté sur 45 malades [53]. C'est

un essai double aveugle *dose ranging* comparant 1, 5, 10 mg et un placebo. On a noté une amélioration significative avec les posologies de 5 et 10 mg/kg. La dose de 5 mg/kg donne, après 15 jours de traitement, un ACR20 chez 50% des malades contre 0 dans le groupe placebo et une normalisation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive à la sixième semaine. Nishimoto [54] a effectué en 2002 une étude contrôlée double aveugle multicentrique contre placebo sur 12 semaines, comparant sur 164 malades 4 ou 8 mg de MRA injectés par voie intraveineuse à un placebo sous forme de traitement répété toutes les quatre semaines, trois perfusions au total sur une durée de 1 h. La posologie de 8 mg/kg donne un ACR20 dans 78% des cas, contre 11% pour le placebo. La protéine C réactive diminue de façon significative et le facteur rhumatoïde décroît avec la posologie de 8 mg/kg. On constate une augmentation du taux du cholestérol total, de triglycérides et du HDL cholestérol chez 44% des malades traités et une diminution du nombre de leucocytes chez 15,6% des patients traités par MRA. Des effets indésirables sont observés avec une fréquence identique dans les trois groupes de patients. Cependant un malade traité par MRA est décédé d'un syndrome d'hémophagocytose, avec réactivation d'une infection chronique par EBV. Il a été noté, par ailleurs, une pneumonie allergique. L'étude Charisma [55], réalisée en 2003, a porté sur 359 PR et a comporté sept bras étudiant des posologies diverses de MRA associé ou non à du méthotrexate à raison de une perfusion intraveineuse par semaine pendant quatre semaines. Cette étude montre l'efficacité du MRA à la posologie de 8 mg/kg et la synergie de l'association méthotrexate-MRA. La tolérance de ce produit est correcte. On retrouve l'augmentation du cholestérol total et HDL sans modification de l'index athérogénique. Des effets indésirables hépatiques avec augmentation des transaminases ont été notés, mais corrélés avec la dose. Cinq cas d'infection ont été signalés sans tuberculose et un cas d'anaphylaxie.

Le MRA a également été proposé dans le traitement des formes systémiques de l'arthrite juvénile (maladie de Still) [56–58], avec des résultats intéressants à des posologies variant de 2 à 8 mg/kg, portant sur l'atteinte articulaire, mais aussi sur la fièvre, la protéine C réactive et l'anémie. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que la maladie de Still est particulièrement difficile à traiter et qu'elle répond mal aux anti-TNF α . Il n'a pas encore été publié de résultat quant au rôle du MRA sur l'évolution structurale de la PR.

3. Conclusion

Le traitement des formes graves de PR est aujourd'hui considérablement modifié par l'avènement des anti-TNF α , qui constituent un progrès thérapeutique remarquable sur le plan clinique, biologique et radiographique. Malheureusement, ces produits sont onéreux et surtout leur effet n'est que transitoire, ce qui nécessite un traitement prolongé; par ailleurs, le risque infectieux doit être systématiquement évoqué à chaque prescription. L'association de certaines biothérapies sera à étudier dans l'avenir, mais avec prudence. Pour l'instant, les molécules susceptibles d'induire une rémission clinique prolongée de la PR, comme les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B, constituent une voie extrêmement prometteuse.

Références

- [1] J. Sany, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle, John Libbey Eurotext, Paris, 2003.
- [2] M. Feldmann, F.M. Bremman, R. Maini, Cytokines in autoimmune disorders, *Int. Rev. Immunol.* 17 (1998) 217–228.
- [3] F.C. Breedveld, Monoclonal antibodies to CD4, in: *Rheumatic Disease Clinical North America*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, États-Unis, 1998, pp. 567–578.
- [4] J. Sany, Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par des anticorps monoclonaux, *Méd. Thé.* 7 (2001) 420–425.
- [5] E.H.S. Choy, G.H. Kingsley, G.S. Panayi, Monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis, *Br. J. Rheumatol.* 37 (1998) 484–490.
- [6] E.H.S. Choy, D.J. Connolly, N. Rapson, S. Jeal, J.C.C. Brown, G.H. Kingsley, Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical effects of a humanized IgG1 anti-CD4 monoclonal antibody in the peripheral blood and synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, *Rheumatology* 39 (2000) 1139–1146.
- [7] J. Sany, J. Clot, M. Bonneau, M. Andary, Immunomodulating effect of human placenta-eluted gamma globulins in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 25 (1982) 17–24.
- [8] A.F. Kavanaugh, L.S. Davis, R.I. Jain, L.A. Nichols, S.H. Norris, P.E. Lipsky, A phase I/II open label study of the safety and efficacy of an anti-ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1; CD54) monoclonal antibody in early rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* 23 (1996) 1338–1344.
- [9] Z. Zhang, L. Bridges, Pathogenesis of rheumatoid arthritis, Role of B lymphocytes, in: *Rheumatic Disease Clinics of North America*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, États-Unis, 2001, pp. 335–354.
- [10] T.J. Oligino, S.A. Dalrymple, Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res. Ther.* 5 (Suppl. 4) (2003) S7–S11.
- [11] I. Matsumoto, M. Maccioni, Dm. Lee, M. Maurice, B. Simmons, M. Brenner, D. Matis, C. Benoist, How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease, *Nat. Immunol.* 4 (2002) 360–365.
- [12] J.C.W. Edwards, G. Cambridge, Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes, *Rheumatology* 40 (2001) 205–211.
- [13] M.J. Leandro, J.C. Edwards, G. Cambridge, Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion, *Ann. Rheum. Dis.* 61 (2002) 883–888.
- [14] S. De Vita, F. Zaja, S. Sacco, A. De Candia, R. Fanin, G. Ferraccioli, Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 2029–2033.
- [15] J.C.W. Edwards, M.J. Leandro, G. Cambridge, B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis, in: *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, États-Unis, 2004, pp. 393–404.
- [16] J.C.W. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski, A. Filipowicz-Sosnowska, P. Emery, D.R. Close, R.M. Stevens, T. Shaw, Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 2572–2581.
- [17] J.D. Hainsworth, Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis, *Arthritis Res. Ther.* 5 (Suppl. 4) (2003) S12–S16.
- [18] P. Emery, A. Filipowicz-Sosnowska, L. Szczepanski, A. Racwicz, J. Schechtman, R.M. Fleischmann, Primary analysis of a double blind, placebo-controlled, dose ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial), *Ann. Rheum. Dis.* 64 (Suppl. III) (2005) 58.
- [19] J. Sany, Conception actuelle du traitement de la polyarthrite rhumatoïde : vers une révolution thérapeutique ?, *Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris)* 187 (2003) 957–976.
- [20] P.E. Lipsky, D.M. Van Der Heijde, E.W. St. Clair, D.E. Furst, F.C. Breedveld, J.R. Kalden, J.S. Smolen, M. Weisman, P. Emery, M. Feldmann, G.R. Harriman, R.N. Maini, Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *N. Engl. J. Med.* 343 (2000) 1594–1602.
- [21] E.W. St Clair, D.M. Van Der Heijde, J.S. Smolen, R.N. Maini, J.M. Bathon, P. Emery, E. Keystone, M. Schiff, J.R. Kalden, B. Wang, K. De Woody, R. Weiss, D. Baker, Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 3432–3443.
- [22] R.N. Maini, F.C. Breedveld, J.R. Kalden, J.S. Smolen, D. Furst, M.H. Weisman, E.W. St Clair, G.F. Keeman, D.M. Van Der Heijde, P.A. Marsters, P.E. Lipsky, Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 1051–1065.
- [23] M.E. Weinblatt, E.C. Keystone, D.E. Furst, L.W. Moreland, M.H. Weisman, C.A. Birbara, L.A. Teoth, S.A. Fischkoff, E.K. Chartash, 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 (2003) 35–45.
- [24] D.E. Furst, M.H. Schiff, R.M. Fleischmann, V. Strand, C.A. Birbara, D. Compagnone, Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody and concomitant standard anti-rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis), *J. Rheumatol.* 30 (2003) 2563–2571.
- [25] L. Klareskog, D. Van Der Heijde, J.P. De Jager, A. Gough, J. Kalden, M. Malaise, E.M. Mola, K. Pavelka, J. Sany, L. Settas, J. Wajdula, R. Pedersen, S. Fatenejad, M. Sanda, Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthri-

- tis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363 (2004) 675–681.
- [26] K. Michaud, F. Wolfe, Reduced mortality among RA patients treated with anti-TNF therapy and methotrexate, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (Suppl. III) (2005) 87 (résumé).
- [27] E.C. Keystone, A.F. Kavanaugh, J.T. Sharp, H. Tannebaum, Y. Hua, L.S. Teoh, S.A. Fischkoff, E.K. Chartash, 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 (2004) 1400–1411.
- [28] J.S. Smolen, D. Van Der Heijde, P. Emery, Infliximab inhibits radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis regard less of clinical response after 54-week treatment, *Ann. Rheum. Dis.* 63 (Suppl. I) (2004) 260.
- [29] J.S. Smolen, C. Han, M. Bala, R.N. Maini, J.R. Kalden, D. Van Der Heijde, F.C. Breedveld, D.E. Furst, P.E. Lipsky for the AT-TRACT Study group, 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 (2005) 1020–1030.
- [30] M.A. Quinn, P.G. Conaghan, P.J. O'Connor, Z. Karim, A. Greenstein, A. Brown, C. Brown, A. Fraser, S. Jarret, P. Emery, 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 (2005) 27–35.
- [31] P.C. Taylor, A. Steuer, J. Gruber, D.O. Cosgrove, M.J. Blomley, P.A. Marsters, C.L. Wagner, M.C. Clinton, Rn. Maini, Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 1107–1116.
- [32] M.H. Buch, Y. Seto, S.J. Bingham, V. Bejarano, D. Bryer, J. White, P. Emery, C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 42–48.
- [33] B. Mugnier, N. Balandraud, A. Darque, C. Roudier, J. Roudier, D. Reviron, Polymorphism at position-308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 48 (2003) 1849–1852.
- [34] A. Martinez, M. Salido, G. Bonilla, D. Pascual-Salcedo, M. Fernandez-Arquero, S. De Miguel, A. Balsa, Eg. De La Concha, B. Fernandez-Gutierrez, Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 1077–1082.
- [35] A.I. Catrina, G. Trollmo, E. Af Klint, M. Engstrom, L. Klareskog, A.K. Ulfgren, Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 61–72.
- [36] M.R. Ehrenstein, J. Evans, C. Mathews, F. Choudry, C. Mauri, Regulatory T cells in rheumatoid arthritis before and after anti-TNF therapy, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (Suppl. 111) (2005) 39.
- [37] D. Beenhouwer, R. Wallis, M. Broder, D.E. Furst, Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections, *J. Rheumatol.* 31 (2004) 1888–1892.
- [38] J. Sany, M.J. Kaiser, C. Jorgensen, S. Zaltini, G. Trape, Study of the tolerance of Infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (11) (2005) 1647–1649.
- [39] M.J. Wasserman, J.A. Weber, J.A. Guthrie, V.P. Bykerk, P. Lee, E.C. Keystone, Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number, *J. Rheumatol.* 31 (2004) 1912–1917.
- [40] L.W. Moreland, M.H. Schiff, S.W. Baumgartner, E.A. Tindal, R.M. Fleischmann, M.D. Bulpitt, Etanercept therapy in rheumatoid arthritis, *Ann. Int. Med.* 130 (1999) 478–486.
- [41] M.C. Genovese, J.M. Bathon, R.W. Martin, R.M. Fleischmann, J.R. Tesser, M.A. Schiff, E.C. Keystone, M.C. Wasko, L.W. Moreland, A.L. Weaver, J. Markenson, G.W. Cannon, G. Spencer-Green, B.K. Finck, Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 1443–1450.
- [42] J. Askling, C.M. Fored, L. Brandt, E. Baecklund, L. Bertsson, L. Coster, P. Geborek, L.T. Jacobsson, S. Lindblad, J. Lysholm, S. Rantapaa-Dahlqvist, T. Saxne, V. Romanus, L. Klareskog, N. Feltelius, Risk case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 1986–1992.
- [43] L. Carmona, J.J. Gomez-Reino, V. Rodriguez-Valverde, D. Montero, E. Pascual-Gomez, E.M. Mola, L. Carreno, M. Figueroa, BIOBADASER Group, Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 1766–1772.
- [44] J. Sibilia, Anti-TNF et risque de néoplasie «solide», *Lettre du Rhumatologue* 311 (Suppl.) (2005) 8–10.
- [45] F. Wolfe, K. Michaud, Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18 572 patients, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 1740–1751.
- [46] D.P. Symmons, A.J. Silman, Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer, *Arthritis Rheum.* 50 (2004) 1703–1706.
- [47] L. De Rycke, D. Baeten, E. Kruihof, F. Van Den Bosch, E.M. Veys, F. De Keyser, Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 2192–2201.
- [48] N. Mohan, E.T. Edwards, T.R. Cupps, N. Slifman, J.H. Lee, J.N. Siegel, M.M. Braun, Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents, *J. Rheumatol.* 31 (2004) 1955–1958.
- [49] P.P. Sfikakis, A. Iliopoulos, A. Elezoglou, C. Kittas, A. Strati-gosa, Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 2513–2518.
- [50] E.H.S. Choy, Clinical experience with inhibition of interleukin-6, in: *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, États-Unis, 2004, pp. 405–415.
- [51] N. Takagi, M. Mihara, Y. Moriya, N. Nishimoto, K. Yoshizaki, T. Kishimoto, Y. Takeda, Y. Ohsugi, Blockage of interleukin-

- 6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheum.* 41 (1998) 2117–2121.
- [52] D. Wendling, E. Racadot, J. Wijdenes, Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin-6 monoclonal antibody, *J. Rheumatol.* 20 (1993) 259–262.
- [53] E.H.S. Choy, D.A. Isenberg, T. Garrood, S. Farrow, I. Ioannou, H. Bird, N. Cheung, B. Williams, B. Hazleman, R. Price, K. Yoshizaki, N. Nishimoto, T. Kishimoto, G.S. Pannay, Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 3143–3150.
- [54] N. Nishimoto, K. Yoshizaki, N. Miyasaka, K. Yamamoto, T. Takeuchi, F. Hashimoto, A multicenter, randomized, double blind placebo controlled trial of humanized anti-interleukin 6 (IL6) receptor monoclonal antibody (MRA) in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 46 (Suppl.) (2002) S559.
- [55] R.N. Maini, CHARISMA study Group, A double-blind, randomised, parallel group, controlled, dose ranging study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of repeat doses of MRA given alone or in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 62 (Suppl. 64) (2003).
- [56] M. Iwamoto, H. Nara, D. Hirata, S. Minota, N. Nishimoto, K. Yoshizaki, Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 3388–3389.
- [57] F. De Benedetti, A. Martini, Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 687–693.
- [58] S. Yokota, T. Miyamae, T. Imagawa, N. Iwata, S. Katakura, M. Mori, P. Woo, N. Nishimoto, K. Yoshizaki, T. Kishimoto, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 818–825.