

UNE RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE EN RHUMATOLOGIE : OUI, MAIS...

MALAISE MG (1), CHAPELIER N (2), DEWAELE T (2), LEONORI L (2), LEROY M (2), MAILLEUX E (2),
ANDRÉ B (2), HALLEUX S (2), KAISER MJ (2), MALAISE O (2), RIBBENS C (2), RINKIN C (2),
VON FRENCKELL C (2), VOLDERS A (3)

RÉSUMÉ : La recherche clinique médicamenteuse est une activité importante dans un hôpital universitaire. Elle valide des nouveautés thérapeutiques et fait bénéficier les patients de traitements novateurs bien avant leur mise sur le marché. La rhumatologie est une discipline dont l'arsenal thérapeutique était pauvre dans les années 1980, et les immenses progrès de l'immunologie, réalisés entre 1980 et 1995, lui ont permis de vivre une véritable révolution thérapeutique à laquelle notre service a amplement participé. C'est en 1997 que les premiers traitements par anticorps monoclonaux anti-TNF- α (les traitements dits biologiques) ont été utilisés au CHU de Liège. Soixante et une études seront initiées dans la polyarthrite rhumatoïde, 12 dans la spondylarthrite ankylosante, 10 dans la polyarthrite psoriasique, 9 dans le lupus érythémateux disséminé, 3 dans l'arthrite temporale de Horton, une dans la pseudopolyarthrite rhizomélitique, une dans la sclérodémie, 5 dans l'arthrose, 4 dans l'ostéoporose. Les espoirs et les déceptions observées dans les différentes indications, et avec les différentes molécules, sont analysées. Le bilan est globalement positif, mais les résultats encore insuffisants que pour arriver au concept de rémission.

MOTS-CLÉS : Recherche clinique médicamenteuse - Rhumatologie - Traitements biologiques - Anticorps monoclonaux

REMARKABLE MEDICAL ADVANCES IN RHEUMATOLOGY : MAY BE...

SUMMARY : The development of new drugs is a significant activity in a university hospital that favors access to therapeutic novelties to patients. Rheumatology, whose drug armamentarium was poor in the 1980s, has benefited from the huge progresses of immunology in the 1980-1990s, allowing a therapeutic revolution in whom the academic hospital of Liège (CHU Liège) has been strongly implicated. First protocols with anti-TNF- α monoclonal antibodies have been applied in 1997. Sixty-one protocols have been initiated in rheumatoid arthritis, 12 in ankylosing spondylitis, 10 in psoriatic arthritis, 9 in systemic erythematous lupus, 3 in giant cell arteritis, 1 in polymyalgia rheumatica, 5 in osteoarthritis and 4 in osteoporosis. Potential and pitfalls will be discussed disease by disease and also by drug categories. The balance remains globally positive, but remission is far from be reached.

KEYWORDS : Drug clinical research - Rheumatology - Biological therapies - Monoclonal antibodies

INTRODUCTION

La recherche clinique médicamenteuse est une dimension universitaire qui entre dans les services à la Communauté. L'hôpital universitaire n'en a certes pas l'exclusivité, mais cette activité y est présente de manière importante et continue. Elle permet de fournir aux patients des médicaments innovants bien avant la mise sur le marché. Elle est extrêmement régulée tant par les comités d'Éthique que par la transparence et la traçabilité qui s'imposent dans le processus. À cet égard, la rhumatologie dont l'arsenal thérapeutique se limitait aux sels d'or et à la corticothérapie pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au début des années 1980, arsenal auquel s'est ajouté le méthotrexate à faible posologie (15 mg en une prise orale ou parentérale par semaine) à la fin de la décennie 80, a vécu une véritable révolu-

tion, dès 1996, par l'accès aux nouvelles biothérapies. Il faut se rappeler que dans le traité de référence rhumatologique comme le Kelley-Harris-Rudy-Sledge, 1^{ère} édition de 1981, le mot cytokine n'est pas dans l'index, le mot «cytoid bodies» succédant au mot «cytochalasin B». C'est grâce à la technique des hybridomes en 1975 que l'on a pu produire des anticorps monoclonaux, ce qui valut à César Milstein et à Georges JF Kohler de recevoir le Prix Nobel de Physiologie en 1984. Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) est produit, purifié et caractérisé par les laboratoires de Genentech de San Francisco et fera l'objet d'une publication dans le «Journal of Biological Chemistry» en février 1985, avec Bharat B Aggarwal comme premier auteur (1). Brian Beutler et Anthony Cerami de l'Université Rockefeller de New York identifient la cachectine et rapportent leur découverte dans le «Journal of Experimental Medicine» en mai 1985 (2). TNF- α et cachectine sont les mêmes molécules ainsi que le publient Beutler et Cerami dans un «Nature» du mois d'août 1985 (3). Avec Jean-Michel Dayer de l'Université de Genève, ils montrent que la cachectine/TNF- α induit la production de collagénase et de PGE2 par les fibroblastes synoviaux (4). Le même Dayer, chez Stephen Krane au Massachusetts General Hospital, identifie, dès 1977, une protéine de 15 kDa de poids moléculaire qui sera appelée «Mononuclear Cell Factor (MCF) (5, 6) et comprend, dès 1981, que le MCF est l'interleukine-1 β (IL-1 β) (7, 8). Seront aussi identifiées comme IL-1 les

(1) Professeur ordinaire, ULiège et Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Clinical Trial Center, CHU Liège, Belgique.

autres dénominations telles le «Lymphocyte Activating Factor, LAF» de Igal Gery et Byron Waksman (1972), l'«Osteoclast Activating Factor, OAF» de John Horton et Lawrence Raisz (1972) et aussi la «cataboline» de John Dingle et Jeremy Saklatvalaz (1979, 1986) (cités dans 9). De retour à Genève, Dayer s'efforce de cloner l'IL-1, mais ses travaux le conduisent à suspecter l'existence d'un inhibiteur d'IL-1 (10) permettant la découverte de l'IL-1 récepteur antagoniste (IL-1RA) ouvrant le concept de la capacité pour un inhibiteur naturel de bloquer la cytokine par compétition au niveau du récepteur, sans par ailleurs affecter la voie du TNF- α (11-13). Plusieurs grandes équipes de chercheurs font rapidement évoluer la physiopathologie de la PR fin 1980 et début 1990 par la mise en évidence du mécanisme finement régulé des cytokines IL-1 β et TNF- α . Gabriel Panayi et Marc Feldmann, du Kennedy Institute de Londres, vont montrer l'importance du TNF- α dans la synoviale rhumatoïde (14), évoquant, dès 1992, la possibilité d'une thérapie par anticorps (Ac) monoclonal anti-TNF- α . Charles Dinarello, de l'Université du Colorado à Denver, purifie et clone l'interleukine-1 β (IL-1 β) en 1984 (15). William P Arend, de la même Université, participe à la découverte de l'IL-1RA (cité dans 9) dont la forme recombinante verra le jour en 1990 grâce aux chercheurs de Synergen à Boulder, Colorado, devenant, plus tard, un médicament, l'anakinra. Jean-Michel Dayer, toujours lui, identifiera l'existence de récepteurs solubles pour le TNF- α (16).

RECHERCHE CLINIQUE MÉDICAMENTEUSE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

En 1993, paraît la première publication par Michael Elliott et coll. du Kennedy Institute faisant état d'une efficacité thérapeutique dans la PR suite à la perfusion d'un Ac monoclonal chimérique anti-TNF- α , l'infliximab, donné seul dans une étude de phase II (17). Une étude de phase III, en double-insu contre placebo, paraîtra dans le Lancet en 1994 toujours sous la plume d'Elliott (18). Le traitement est suspensif et nécessite une répétition des perfusions (19). À côté du concept d'Ac monoclonal anti-TNF- α se développe une autre stratégie d'inhibition, la création par la firme Immunex de Seattle d'une protéine de fusion comprenant le domaine Fc d'une IgG1 prolongé par le récepteur TNF-RII qui, injectée en sous-cutané, permet de fixer le TNF- α circulant. La molécule identifiée sous l'écriture TNFR:Fc portera le nom de code TNR-001 et devien-

dra rapidement l'éta-nercept. C'est en 1997 que Larry Moreland et coll. publient une première étude de phase II de 3 mois contre placebo (20), puis de 6 mois, toujours contre placebo (21). C'est aussi en 1997 que commence notre histoire de recherche clinique dans le service de Rhumatologie du CHU de Liège : 5 protocoles seront initialisés, tous dans la PR, 2 concernent des Ac anti-CD4, un avec le mycophénolate mofétil, une molécule SR 3174A bloquant la prolifération lymphocytaire T et un inhibiteur de collagénase Ro-32-3555, qui ne verront aucun développement ultérieur et ne seront jamais proposés à l'«European Medicines Agency» (EMA). Deux rencontres majeures ont lieu en 1998 : un contact avec Wyeth France qui nous propose un protocole sur l'éta-nercept et un autre avec Knöll, Ludwigshafen, qui en propose un autre pour l'adalimumab, la molécule, à cette époque, n'étant pas la propriété d'Abbvie. Ce sera une très longue histoire d'une collaboration de 10 ans avec Wyeth jusqu'à son absorption par Pfizer en 2009 et toujours en cours avec Abbvie, malgré l'absorption de Knöll en mars 2001. Des dizaines de patients avec PR seront traités au CHU de Liège avec ces molécules révolutionnaires, modifiant considérablement l'évolution de la maladie appelée anciennement polyarthrite chronique évolutive, que nous parvenons maintenant à stabiliser, non seulement sur le plan clinique, mais également et surtout sur le plan structural radiologique. C'était l'époque où notre collègue pneumologue Pierre Bartsch devenait, dans le cadre de cette collaboration, l'expert mondial de Knöll/Abbott pour la tuberculose. En 1998, Maini et coll. démontrent la synergie clinique lorsqu'on associe infliximab et MTX (22) puis, en 2000, Peter Lipsky et coll. (23) démontrent la synergie structurelle d'une telle association. Pour la première fois, une réparation osseuse peut s'observer dans une articulation rhumatoïde. Joan Bathon et coll. publient l'étude ERA en 2000 comparant éta-nercept et MTX dans la PR débutante (24). Nous aurons en étude l'abatacept (Ac CTLA4-Ig) en 1999, l'infliximab en 2000, le rituximab (Ac anti-CD20) en 2000, le tocilizumab (Ac anti-IL-6R) en 2001, l'anakinra (IL1-RA) en 2002 de même que le certolizumab pégol (Ac anti-TNF- α), le golimumab (Ac anti-TNF- α) en 2003, le sarilumab (Ac anti-IL6R) en 2010, toutes molécules proposées comme traitement de la PR qui seront acceptées par l'EMA, et disponibles sur le marché belge. D'autres molécules biologiques seront aussi étudiées comme le PEG-r-Hu-sTNFR1 (2006), l'AMG108 (Ac anti-IL1R) (2006), l'atacept (protéine de fusion portant TACI qui inhibe BAFF et APRIL sur les lymphocytes B) (2007), le cana-

kinumab (Ac anti-IL1 β) (2007), le baminercept (protéine de fusion portant LT β R) (2007), l'ofatumumab (Ac anti-CD20) (2008), TRU-015 (protéine de fusion anti-CD20) (2008), le tabalumab (Ac anti-BAFF) (2008), le fézakinumab (Ac anti-IL22) (2009), l'olokizumab (Ac anti-IL6) (2011), le sirukumab (Ac anti-IL6) (2012), le flétikumab (Ac anti-IL20) (2012), mais elles ne passeront pas le cap du développement. D'autres encore, prometteuses, sont toujours en développement comme le vobarilizumab (Ac anti-IL-6R, nanobody) (2015).

Des immunomodulateurs non biologiques ont également été étudiés chez nous : TAK-603, dérivé quinoline anti-cytokines Th1 (1998), ERA63 (agoniste synthétique des ER α) (2003), l'AZD9056 (antagoniste du récepteur P2X7) (2004), l'aprasatrat (inhibiteur TACE/MMP) (2004), le rabeximod (immunomodulateur analogue de quinoxaline) (2007), le CCX 354C (antagoniste CCR1) (2009), le toréforant (antagoniste du récepteur à l'histamine de type 4) (2010), sans plus de succès. Mais nous avons aussi contribué au développement d'une nouvelle génération de médicaments anti-PR, les inhibiteurs des voies de signalisation kinases : peu de succès au début avec le TAK-715 (inhibiteur du fragment P38 des MAP kinases) (2004), le fostamatinib (inhibiteur de SYK-spleen tyrosine kinase) (2008) et le decernotinib (inhibiteur de JAK3); plein succès avec le baricitinib (inhibiteur de JAK1-2) (2012) (EMA en février 2017), l'upadacitinib (inhibiteur de JAK1) (2015) (EMA en décembre 2019) et le filgotinib (inhibiteur de JAK1) (2016) (EMA en août 2019). En tout, 61 études ont été conduites dans la PR conduisant à une reconnaissance EMA pour 30 d'entre elles, soit un taux de succès de 49 % ce qui reste peu et témoigne du caractère empirique, non déterministe, de la recherche clinique médicamenteuse dans la PR. Il n'y a cependant que cette maladie qui ait bénéficié de révolutions thérapeutiques.

RECHERCHE CLINIQUE MÉDICAMENTEUSE ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Nous recevons l'étanercept pour traiter les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) dès 2004, l'infliximab en 2009, le certolizumab pégol en 2010, le sarilumab en 2010 également, le tocilizumab en 2011, l'ixékizumab (Ac anti-IL-17A) en 2013, l'ustékizumab (Ac anti-IL-12/23, fragment p40) en 2015, le sécukinumab (Ac anti-IL-17A) en 2017 et, parmi les inhibiteurs de JAK, le filgotinib en 2016. Douze

études ont profité à ces patients, et les 12 molécules ont été approuvées par l'EMA, même si l'indication SA n'a pas été retenue pour les Ac anti-IL6R qui n'ont pas démontré d'efficacité dans cette indication. Ce sont parfois aussi les échecs qui font comprendre que la voie bloquée n'est peut-être pas fondamentale dans cette pathologie. En clinicien, on se rappellera que la CRP, dont la production hépatique est stimulée par l'IL-6, ne dépasse les valeurs normales que chez 39 % des patients (173 sur 443) (25). Une autre leçon apportée par les études cliniques est l'absence d'effet significatif lors d'un traitement de la SA par rizankisumab (26) alors que l'on pensait que l'axe IL-23R était impliqué lors d'études GWASs «Genome-Wide Association Studies» et que les enthèses semblent de fort producteurs d'IL-23, chez l'animal du moins (27). On s'aventure vers un concept où ce sont des cytokines différentes qui sont dominantes au niveau des organes atteints : le TNF- α et l'IL17 au niveau du squelette axial, le TNF- α , l'IL-17, l'IL-12/23p40 et l'IL-23p19 au niveau de l'enthèse, le TNF- α , l'IL-12/23p40 et l'IL-23p19 au niveau digestif. En effet, on doit bien aussi constater l'absence d'effet du sécukinumab contre placebo dans le traitement de la maladie de Crohn (28), voire son aggravation lors d'un traitement par brodalumab, un Ac anti-IL-17R (29). Nous avons également appris lors de ces études que les Ac anti-TNF- α étaient très efficaces dans la SA sur le plan clinique, mais décevants sur l'évolution structurale, alors que les Ac anti-IL-17 étaient très efficaces sur les deux aspects, bien que l'efficacité clinique soit nettement en retrait chez les patients qui avaient préalablement reçu des Ac anti-TNF- α .

RECHERCHE CLINIQUE MÉDICAMENTEUSE ET POLYARTHRITE PSORIASIQUE

La troisième grande maladie à profiter de ces révolutions est la polyarthrite psoriasique (APso) : adalimumab en 2003, golimumab en 2006, certolizumab pégol en 2010, ixékizumab en 2013, rizankizumab en 2015, guselkumab en 2016, bimekizumab (Ac anti-17A et F) en 2019. Nous avons réalisé 10 études dans cette indication, conduisant 10 fois à une reconnaissance par l'EMA. Nous avons ainsi appris que les Ac anti-TNF- α avaient, comme dans la PR, une double action positive, tant sur la clinique que sur l'évolution radiologique. Plus récemment, il en fut de même pour les Ac anti-IL-17 sécukinumab et ixékizumab et pour l'Ac anti-IL-12/23p40, l'ustékizumab. Les travaux sont en

cours pour les Ac anti-IL-23p19 rizankizumab et guselkumab.

RECHERCHE CLINIQUE MÉDICAMENTEUSE ET AUTRES INDICATIONS

Depuis 1997, c'est donc pas moins de 83 études qui ont été initialisées dans les trois indications PR, SA et APso, soit 76 % des 106 études globales, 57,6 % pour la PR, 11,3 % pour la SA et 9,4 % pour l'APso. Et le solde ? On retiendra 9 études (4,8 %) dans le lupus érythémateux disséminé (LED), 5 (4,7 %) dans l'arthrose, 3 (2,8 %) dans l'artérite temporale de Horton, 1 (0,9 %) dans la pseudopolyarthrite rhizomélisque de Forestier et 1 (0,9 %) dans la sclérodermie.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Ont été proposés dans le LED l'épratuzumab (Ac anti-CD22), le mycophénolate mofétil, le bélimumab (Ac anti-BAFF), le lupuzor (immunomodulateur APC-LyT autoréactif via le MHCII), le bélimumab en administration sous-cutanée, l'anifrolumab (Ac anti-INF-R type I), l'iberdomide (ligand de la protéine céréblon, partie du complexe E3 ubiquitine ligase), le baricitinib et, tout récemment, le BMS-986165, un inhibiteur de la tyrosine kinase 2 (qui inhibe l'IL-12, l'IL-23 et la signature IFN de type I). Ce fut, globalement, assez décevant, avec des échecs de sélection nombreux, malgré une base de données de plus de 200 patients et, *in fine*, des résultats non atteints. Nous avions déjà eu l'occasion de nous inquiéter de ces issues défavorables dans les études lupus en 2013 concernant l'abatacept et le rituximab (30). Nous y mentionnions la positivité d'une étude de phase 2b utilisant l'épratuzumab contre placebo dans le LED non rénal (31). La phase III à laquelle nous avons participé est, hélas, négative (32). Et de rappeler dans un éditorial (33) que, depuis 2000, 20 médicaments différents n'ont pas atteint l'objectif primaire dans des études de phase 2 ou de phase 3, ou encore de souligner que, depuis le positionnement de l'hydroxychloroquine, de la prednisone et de l'aspirine comme traitement du LED en 1957, ce n'est que 54 ans plus tard, en 2011, qu'un nouveau traitement, le bélimumab, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et par l'EMA dans cette indication. Et encore y a-t-il doute sur la valeur des résultats, vu le peu de différence avec le bras placebo, au point de ne pas être conseillé (30) par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britannique ou de se voir

qualifié de rendre un «service médical mineur» par la Haute Autorité de Santé (HAS) française (33).

Le cas de l'anifrolumab mérite aussi une discussion. L'étude TULIP-1, publiée en 2020 (34), compare, comme paramètre primaire d'efficacité, le pourcentage de patients qui satisfont à un score intégré de réponse appelé «SLE responder index (SRI)-4 response» à 1 an : ils seront 36 % dans le bras qui reçoit une perfusion mensuelle de 300 mg d'anifrolumab (180 patients) pendant 48 semaines, et 40 % dans le bras placebo (184 patients), objectif non atteint. Mais plusieurs objectifs définis comme paramètres secondaires, dont le score d'évolutivité BICLA («British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment»), la réduction soutenue de la posologie en corticostéroïdes et des métrologies d'organes comme la peau ou les articulations, sont atteints. Les concepteurs de l'étude décident alors de modifier un protocole toujours en conditions «aveugles» et de transformer ces objectifs secondaires en primaires, et ces nouveaux objectifs primaires sont effectivement rencontrés (35). Il est intéressant de souligner la limite de la métrologie elle-même dans l'obtention des résultats. Il apparaît ainsi que le score choisi pour répondre à l'objectif primaire, le SRI-4 est beaucoup moins sensible que le score choisi pour répondre aux objectifs secondaires car il exige la résolution totale du paramètre étudié et ne peut donc prendre en compte une résolution partielle qui, pourtant, aurait une signification clinique. En ce sens, le BICLA est basé sur les améliorations notées dans le BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus) qui enregistre les améliorations tant partielles que complètes. Il est très difficile de savoir quel est le meilleur design d'un essai médicamenteux dans le lupus tant cette maladie est complexe. Ce n'est d'ailleurs pas la première fois : en effet, l'abatacept, contrairement aux espérances provenant de son efficacité chez l'animal, n'a pas montré d'efficacité dans une étude randomisée et contrôlée, mais un changement des paramètres de métrologie permettrait d'arriver à une conclusion favorable dans le LED rénal (cité dans 30).

ARTÉRITE TEMPORALE DE HORTON ET PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

Trois études ont été proposées dans l'artérite temporale de Horton : le tocilizumab, le sirukumab et, récemment, le mavralimumab, un Ac anti-GM-CSF. Le rationnel pour ce dernier Ac vient de l'identification d'une signature GM-

CSF dans la paroi de l'artère temporale (36). A l'inverse, mais de manière anecdotique, une artérite gigantomélique est apparue chez un patient recevant du GM-CSF pour neutropénie cyclique (37). Le traitement de base reste, bien sûr, une corticothérapie, mais l'ajout du tocilizumab permet de réduire les récives, et l'amène à se comporter en agent d'épargne stéroïdienne en cas de corticodépendance ou de corticorésistance (38).

Assez logiquement, nous avons reçu une proposition d'essai du sarilumab dans la pseudopolyarthrite rhizomélique de Forestier avec les mêmes buts : réduction des récives et épargne stéroïdienne.

SCLÉRODERMIE

La dernière maladie systémique à avoir bénéficié d'un essai thérapeutique est la sclérodermie avec le nintédanib, un inhibiteur de tyrosine kinase reconnu par l'EMA en janvier 2015 comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. L'étude est, cependant, un peu décevante : alors que, sous placebo, le patient perd en moyenne 91,5 ml/année de capacité vitale forcée, il perd en moyenne 50,7 ml/année sous nintédanib, soit une différence de 41 ml ($p = 0.04$) sans aucune différence sur tous les autres paramètres mesurant l'évolution d'une sclérodermie.

ARTHROSE

Que reste-t-il comme autres affections investiguées : 5 études concernant l'arthrose, 4 pour l'arthrose du genou ou de la hanche et une pour l'arthrose érosive des mains. Rien de révolutionnaire : un inhibiteur de cyclo-oxygénase 2, le célécoxib, deux gels pour visco-supplémentation (non considérés comme médicaments), un extrait de curcuma et le litikizumab, un Ac anti-IL-1 β qui sera un échec (39), tout comme dans l'indication d'arthrose de genou (40) mettant fin aux faux espoirs qu'une immuno-intervention anti-IL-1, directe ou indirecte, aiderait dans l'arthrose, comme on pouvait le voir chez l'animal. C'est tout.

L'arthrose n'intéresse aucun laboratoire sérieux, laissant la place aux illusionnistes et prosélytes des patamédecines, et c'est une erreur grave. Mais le tissu cartilagineux se retrouve dans une complexité déjà physiologique peu connue, possédant des caractéristiques particulières. C'est ce qu'a montré une étude protéomique (41) comparant 8 localisations différentes, ce qui ne peut que compliquer plus encore la pathologie des arthroses. La connaissance de celles-ci ne semble bien pouvoir progresser que

par le recours à des techniques sans *a priori* comme les différentes formes de spectrométrie de masse, auxquelles, comme d'autres (42) nous recourons intensivement (43, 44). Cette approche sans *a priori* permet d'identifier des voies impliquant le développement de processus fibrosants (45) et l'implication du concept de sénescence (46). C'est peut-être, paradoxalement, par ce manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique dans cette affection que nous ne serons pas détournés de notre but premier, une connaissance fine de la physiopathologie des arthroses. Cette connaissance devrait permettre, plus tard, une approche déterministe dans le choix des options thérapeutiques, et non, comme illustré jusqu'ici dans toutes les maladies citées, une approche essai-erreur qui jette à la poubelle un essai thérapeutique sur deux.

Os

Quant à l'os, c'est littéralement le parent pauvre, l'oublié des 20 dernières années, 4 études dont 3 sans révolution: un SERM l'acétate de bazédoxifène et de l'alendronate en 2002, du téraparatide en 2007 et un espoir en 2010, le romozozumab, un Ac anti-sclérostine, qui n'a cependant reçu son approbation par l'EMA qu'en octobre 2019 et dont le positionnement est loin d'être éclairci.

RÉVOLUTION : OUI, MAIS...

A-t-on finalement fait beaucoup mieux dans la PR ? On voudrait le croire au vu de l'arsenal thérapeutique à la disposition des rhumatologues en Belgique : 5 Ac anti-TNF- α , 2 Ac anti-IL-6R, le CTLA4-Ig, le rituximab et 2 inhibiteurs de JAK, bientôt 4. En 2000 déjà, nous nous étonnions de la faiblesse de certains progrès cliniques pourtant indéniables (47), comme une réponse ACR20 (une amélioration de 20 % pour 5 paramètres choisis) de 59 % chez les patients recevant de l'éta nercept 25 mg 2 x semaine pendant 6 mois contre 11 % des patients recevant un placebo (21). Et nous écrivions : «Sachant que dans les deux groupes, les patients présentaient en moyenne 25 articulations gonflées et que la raideur matinale moyenne était d'environ 5 heures, 6 patients sur 10 recevant le traitement actif ont vu le nombre d'articulations gonflées se réduire seulement de 25 à 20 et 6 patients sur dix (les mêmes ?) ont encore souffert d'une raideur matinale de 4 heures au lieu de 5»! Et 17 ans plus tard, Burmester et Pope ne disent pas autre chose dans le Lancet (48) où, quelle que soit la classe de médicaments nouveaux,

biologiques ou non, il n'y a pour ainsi dire jamais un score ACR20 supérieur à 65 %, un ACR50 (une amélioration de 50 % pour 5 paramètres choisis) supérieur à 45 % et un ACR75 supérieur à 25 %. Trente-cinq pour cent des patients ne répondent pas aux critères les plus lâches. Et pourtant il y a bien eu progrès : les observations thérapeutiques ont profondément augmenté, le recours à la chirurgie prothétique a diminué, la nécessité d'hospitaliser a disparu. Mais nous sommes en plateau depuis le phénoménal bond du début des années 2000. Il faut inlassablement privilégier le démembrement de la physiopathologie de la PR au niveau synovial et proposer des classifications moléculaires et non plus cliniques, ce qui permettra d'envisager une potentielle théranostique dont nous sommes encore si éloigné.

CONCLUSION

En conclusion, la recherche clinique médicamenteuse a toute sa raison d'être bien positionnée dans un hôpital universitaire comme service à la Communauté, et d'autant plus dans un service de Rhumatologie, discipline qui, à l'époque, partait avec un gros handicap thérapeutique. Mais il ne faudrait pas qu'elle freine la recherche fondamentale et translationnelle par le temps qu'elle prend et les contraintes qu'elle impose. Au contraire, elle doit servir de prétexte à l'élaboration de bases de données de patients, à la création de biobanques et aider au financement de la recherche. Si l'hématologie a tant progressé ces 40 dernières années, c'est parce l'organe touché, le ganglion dans les lymphomes, a été systématiquement biopsié, analysé et classé. La biopsie synoviale doit être systématique et quantifiée à l'aide de scores histologiques inflammatoires. Les profils histologiques doivent être confrontés à l'analyse subséquente de l'échantillon par protéomique tissulaire. Ce n'est que par cette approche que la rhumatologie quittera le haut plateau où elle végète malgré tout depuis 10 ans et pourra espérer gravir de nouveaux sommets dans le but de vaincre une de ses maladies inflammatoires chroniques. Etre, pour le rhumatologue, le médecin qui depuis plusieurs années coûte le plus cher à l'INAMI (12,67 % du coût du TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2017 rien que pour l'adalimumab comme numéro 1 et l'étanercept comme numéro 3) peut rester un motif de fierté qui a permis sa reconnaissance, mais n'aidera en rien à la résolution des maladies complexes que traite la disci-

pline. Le devoir de recherche s'impose, et c'est là aussi le rôle de l'hôpital universitaire. A cet égard, la mise en commun des ressources des disciplines voisines au sein d'un même hôpital, et non plus seulement l'ancien paradigme des collaborations d'une seule discipline avec ses homologues d'autres hôpitaux, est le gage de progrès rapides dans la compréhension des grands principes physiopathologiques trans-organes. Le groupe «Fibropôle-IMIDCare» des services de Gastro-entérologie, de Pneumologie et de Rhumatologie a fait œuvre de pionniers en mutualisant les compétences : il en ressort, 20 ans plus tard, 1.173 publications, 41.918 citations et 16 universitaires Docteurs à thèse, fer de lance d'une recherche translationnelle à finalité clinique. Rendez-vous dans 10 ans.

Remerciements

Nos remerciements vont aux Drs E. Deflandre, A.-M. Jeugmans, C. Lust et L. Marx pour leur aimable et efficace collaboration dans la tenue des études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985;**260**:2345-54.
2. Beutler B, Mahoney J, Le Trang N, et al. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 1985;**161**:984-95.
3. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985;**316**:552-4.
4. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985;**162**:2163-8.
5. Dayer JM, Graham R, Russell G, et al. Collagenase production by rheumatoid synovial cells: stimulation by a human lymphocyte factor. *Science* 1977;**195**:181-3.
6. Dayer JM, Robinson DR, Krane SM. Prostaglandin production by rheumatoid synovial cells : stimulation by a factor from human mononuclear cells. *J Exp Med* 1977;**145**:1399-404.
7. Dayer JM, Stephenson ML, Schmidt E, et al. Purification of a factor from human blood monocyte-macrophages which stimulates the production of collagenase and prostaglandin E2 by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. *FEBS Lett* 1981;**124**:253.
8. Mizel SB, Dayer JM, Krane SM, et al. Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1). *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;**78**:2474-7.
9. Dayer JM. From supernatants to cytokines : a personal view on the early history of IL-1, IL-1Ra, TNF and its inhibitor in rheumatology. *Arthritis Res Ther* 2018;**20**:101.
10. Balavoine JF, de Rochemonteix B, Williamson K, et al. Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s). *J Clin Invest* 1986;**78**:1120-4.
11. Seckinger P, Williamson K, Balavoine JF, et al. A urine inhibitor of interleukin 1 activity affects both interleukin 1 alpha and 1 beta but not tumor necrosis factor alpha. *J Immunol* 1987;**139**:1541-5.

12. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, et al. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol* 1987;**139**:1546-9.
13. Prieur AM, Kaufmann MT, Griscelli C, et al. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1987;**2**:1240-2.
14. Feldmann M, Brennan FM, Williams RO, et al. Evaluation of the role of cytokines in autoimmune disease: the importance of TNF alpha in rheumatoid arthritis. *Prog Growth Factor Res* 1992;**4**:247-55.
15. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:51-95.
16. Seckinger P, Zhang JH, Hauptmann B, et al. Characterization of a tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) inhibitor: evidence of immunological cross-reactivity with the TNF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:5188-92.
17. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;**36**:1681-90.
18. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;**344**:1105-10.
19. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;**344**:1125-7.
20. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;**337**:141-7.
21. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;**130**:478-86.
22. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1552-63.
23. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. 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* 2000;**343**:1594-602.
24. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1586-93.
25. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;**26**:971-4.
26. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1295-302.
27. Siebert S, Millar NL, McInnes Iain B. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS : a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1015-18.
28. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;**61**:1693-700.
29. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016;**111**:1599-607.
30. Malaise O, von Frenckell C, André B, et al. The management of systemic lupus erythematosus with biological therapies. *Rev Med Suisse* 2013;**9**:1507-11.
31. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:183-90.
32. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus : results from two phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2017;**69**:362-75.
33. Haute Autorité de la Santé, France. <https://www.has-sante.fr/>
34. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomized, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology* 2019;**1**:p.e208-e219.
35. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;**382**:211-21.
36. Cid MC, Gandhi R, Corbera-Bellalta M, et al. Thu0008 GM-CSF pathway signature identified in temporal artery biopsies of patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**: 271-2.
37. Umeda M, Ikenaga J, Koga T, et al. Giant cell arteritis which developed after the administration of Granulocyte-colony Stimulating Factor for cyclic neutropenia. *Intern Med* 2016;**55**:2291-4.
38. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Glucocorticoid dosages and acute-phase reactant levels at giant cell arteritis flare in a randomized trial of tocilizumab. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:1329-38.
39. Kloppenburg M, Peterfy C, Haugen IK, et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1α and anti-interleukin-1β dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:413-20.
40. Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, et al. A phase II trial of lutikizumab, an anti-Interleukin-1α/β dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:1056-69.
41. Önerfjord P, Khabut A, Reinhold FP, et al. Quantitative proteomic analysis of eight cartilaginous tissues reveals characteristic differences as well as similarities between subgroups. *J Biol Chem* 2012;**287**:18913-24.
42. Lourido L, Calamia V, Mateos J, et al. Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis. *J Proteome Res* 2014;**13**:6096-106.
43. de Seny D, Sharif M, Fillet M, et al. Discovery and biochemical characterisation of four novel biomarkers for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1144-52.
44. Cobraiville G, Fillet M, Sharif M, et al. Validation of a new method by nano-liquid chromatography on chip tandem mass spectrometry for combined quantitation of C3f and the V65 vitronectin fragment as biomarkers of diagnosis and severity of osteoarthritis. *Talanta* 2017;**169**:170-80.
45. Deroyer C, Charlier E, Neuville S, et al. CEMIP (KIAA1199) induces a fibrosis-like process in osteoarthritic chondrocytes. *Cell Death Dis* 2019;**10**:103.
46. Malaise O, Tachikart Y, Constantinides M, et al. Mesenchymal stem cell senescence alleviates their intrinsic and senescence-suppressive paracrine properties contributing to osteoarthritis development. *Aging (Albany NY)* 2019;**11**:9128-46.
47. Malaise MG. The non-recommendations in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis, or why is evidence-based medicine so difficult (still) to apply to rheumatology?. *Rev Med Liege* 2000;**55**:466-75.
48. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;**389**:2338-48.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : michel.malaise@uliege.be