

# COMMENT JE TRAITE ... une polyarthrite rhumatoïde. L'avènement d'une nouvelle ère thérapeutique : les anticorps anti-TNF- $\alpha$

M.J. KAISER (1), M. G. MALAISE (2)

**RÉSUMÉ :** La polyarthrite rhumatoïde (PR), le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, aboutit souvent à la destruction et à la perte de la fonction articulaire, plus ou moins ralentie par les traitements de fond classiques. Depuis quelques années, une meilleure connaissance de l'immunopathogénie de la PR et les progrès de la biologie moléculaire ont permis le développement d'une immunothérapie ciblée. Parmi ces nouveaux traitements, les inhibiteurs du TNF $\alpha$ , cytokine pro-inflammatoire, sont d'un intérêt majeur et constituent une avancée thérapeutique considérable. Nous faisons ici le point sur les éléments physiopathologiques de la PR permettant d'expliquer l'efficacité thérapeutique des anti-TNF $\alpha$ . Nous décrivons en détail les molécules qui seront prochainement commercialisées en Belgique, le Remicade® (Infliximab) et l'Enbrel® (Etanercept), et les aspects pratiques de leur utilisation à partir des données de la littérature mais aussi de notre expérience personnelle acquise après plusieurs années de participation au service de rhumatologie à des protocoles expérimentaux avec les anti-TNF $\alpha$ .

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa fréquence est de l'ordre de 0,5 % de la population générale. Elle peut apparaître à n'importe quel âge, mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. A cet âge, la prédominance féminine est très marquée : 4 femmes pour 1 homme.

Classiquement intégrée dans le groupe des maladies auto-immunes et des connectivites, la PR est une maladie très hétérogène dont la prise en charge thérapeutique est difficile et doit être aussi personnalisée que possible. En effet, certaines PR s'avèrent très bénignes, d'autres au contraire sont d'une agressivité redoutable et résistent à de nombreux traitements. L'évaluation minutieuse de l'activité et des facteurs pronostiques de la maladie, dès qu'elle se déclare, est nécessaire pour proposer une option thérapeutique adaptée à chaque individu.

La PR peut se présenter comme un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, aboutissant le plus souvent à des déformations et des destructions articulaires. Elle peut également prendre l'aspect d'une maladie systémique entraînant des manifestations extra-articulaires parfois graves, jusqu'à

## HOW I TREAT ... RHUMATOID ARTHRITIS

**SUMMARY :** Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent autoimmune inflammatory arthropathy. Chronic synovial inflammation usually results in cartilage destruction, bone erosion and subsequent joint deformities with impaired physical function. These consequences are more or less delayed by standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). A better knowledge of the basic mechanisms of the disease and new biomolecular tools led to the development of novel biological agents including TNF $\alpha$  blockers. TNF $\alpha$  is a key inflammatory cytokine that plays a critically important role in the pathogenesis of RA. TNF $\alpha$  blockers brought dramatic improvements in efficacy of RA treatment. Here we will review the pathophysiological elements of RA which explain the therapeutic efficacy of these TNF $\alpha$  blockers and we will describe in details the molecules, Remicade® (Infliximab) and Enbrel® (Etanercept), which will be very soon used in daily practice in Belgium.

**KEYWORDS :** *Rheumatoid arthritis - Cytokines - TNF- $\alpha$  blockers*

compromettre le pronostic vital. Ces deux formes cliniques peuvent être associées.

Enfin, de par son retentissement articulaire et l'augmentation de mortalité qu'elle entraîne (mortalité multipliée par 2,26 par rapport à une population témoin du même âge), la PR pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle moins de cinq ans après le début de la maladie et, dans 10 % des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de deux ans. Les dépenses engendrées par cette maladie (perte de salaire, invalidité, soins médicaux ou chirurgicaux, hospitalisations) sont élevées.

La PR peut altérer profondément la qualité de vie et entraîne souvent des difficultés familiales.

La prise en charge précoce de l'affection et l'utilisation du méthotrexate, progrès incontestables depuis 20 ans, ont modifié le décours de la maladie de nombreux patients, mais restent, pour d'autres, tout à fait insatisfaisantes.

Une meilleure connaissance de la pathogénie de la PR et, en particulier, de son immunopathogénie et les progrès de la biologie moléculaire ont permis le développement d'une immunothérapie ciblée. Parmi ces nouveaux traitements, les inhibiteurs du TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale) sont d'un intérêt majeur et constituent une avancée thérapeutique considérable (1).

(1) Résident Spécialiste, (2) Professeur, Agrégé, Université de Liège et Chef de Service, Département de médecine, Service de Rhumatologie, CHU Sart Tilman.

## POURQUOI UTILISER DES AGENTS INHIBANT LE TNF $\alpha$ DANS LA PR ?

La synovite rhumatoïde se caractérise par une prolifération "pseudo-tumorale" de la synoviale. La prolifération synoviocytaire est associée à une angiogenèse et un infiltrat cellulaire périvasculaire à prédominance de lymphocytes T. Il existe également un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF $\alpha$ , l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 8 (IL-8) qui sont en excès et les cytokines anti-inflammatoires représentées par l'interleukine 10 (IL-10), l'interleukine 4 (IL-4), l'interleukine 13 (IL-13), l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  (TNF-R p55; TNF-R p75) qui, en quantités insuffisantes, ne peuvent bloquer l'action prépondérante des cytokines pro-inflammatoires. La conséquence de ce déséquilibre est la sécrétion par les synoviocytes et les fibroblastes synoviaux de métalloprotéases qui entraînent les lésions ostéo-cartilagineuses (2-3).

Le TNF $\alpha$  occupe une place centrale parmi les cytokines pro-inflammatoires dans la PR. C'est un médiateur précoce de l'inflammation qui a de multiples activités sur les vaisseaux, les cellules et les autres cytokines. Il augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux, stimule l'angiogenèse et exerce une action pro-coagulante. Il active les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, facilite la prolifération des fibroblastes et synoviocytes du pannus et leur fait sécréter des métalloprotéases. Il participe à l'activation des ostéoclastes. Par ailleurs, il induit la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires et, notamment, de l'interleukine 1 avec laquelle il a une action synergique, mais aussi de l'IL-6, du GM-CSF et de l'IL-8 (fig. 1) (4).

Le rôle prépondérant du TNF $\alpha$  dans la pathogénie de la PR a été décrit en 1990 par Maini et Feldmann du Kennedy Institute of Rheumatology de Londres (3, 5). Dans la PR, la production de TNF $\alpha$  est augmentée dans la synoviale, le liquide synovial et à la jonction cartilage-pannus. Les taux de TNF $\alpha$  dans le liquide synovial sont quatre à cinq fois supérieurs aux taux sériques, reflétant une production locale. La couche bordante et les couches profondes de la synoviale rhumatoïde contiennent des récepteurs solubles du TNF $\alpha$ . L'inhibition du TNF $\alpha$  par un anticorps monoclonal entraîne une diminution de la production d'IL-1, d'IL-6 et de GM-CSF par les synoviocytes en culture (5). Expérimentalement, chez les souris transgéniques pour le

TNF $\alpha$  humain, on observe une maladie articulaire érosive sévère qui peut être évitée par un anticorps anti-TNF $\alpha$  (7). Toutes ces constatations ont fait du TNF $\alpha$  une cible thérapeutique privilégiée (1, 6).

## QUELS SONT LES AGENTS ANTI-TNF $\alpha$ UTILISÉS EN PRATIQUE CLINIQUE ACTUELLEMENT ?

Les corticoïdes, le méthotrexate ou la thalidomide modulent le TNF $\alpha$  de façon non spécifique. Des stratégies beaucoup plus spécifiques sont actuellement disponibles. Aujourd'hui, en pratique, il existe deux modes principaux de modulation du TNF $\alpha$  : des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  et des récepteurs solubles de cette cytokine (8).

Deux produits sont agréés aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe pour la PR et l'un d'entre eux, le Remicade<sup>®</sup>, est actuellement remboursé en Belgique selon des critères précis : le Remicade<sup>®</sup> (Infliximab), un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  (Laboratoire Schering-Plough) est une IgG1 kappa qui a une demi-vie de dix jours. Elle a été agréée au niveau européen dans l'indication suivante : "réduction des signes et des symptômes chez les patients ayant une PR active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée". Elle est également indiquée dans la maladie de Crohn grave. Elle s'utilise par voie intra-veineuse sous forme de perfusions de 2 heures à la posologie de 3 mg/kg. Ces perfusions sont renouvelées à la deuxième, à la sixième semaine, puis toutes les huit semaines. Le produit doit être associé au méthotrexate, car la présence simultanée du méthotrexate diminue la fréquence d'apparition et le titre d'anticorps dirigés contre la partie chimérique de cet anticorps monoclonal (HACA : human anti-chiméric antibody) (14). Environ 150.000 patients ont été traités, à ce jour, par ce produit dans le monde.

Le deuxième produit est l'Enbrel<sup>®</sup> (Etanercept), de la famille des récepteurs solubles p75 du TNF $\alpha$  (laboratoires Wyeth). C'est, plus précisément, une protéine de fusion qui comporte, d'une part, le fragment Fc d'une IgG1 humaine et, d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p 75 du TNF $\alpha$ . Cette molécule est fabriquée par génie génétique et a une demi-vie moyenne de 4,8 jours. Plus de cent mille patients ont été traités par ce produit à ce jour dans le monde. Il s'utilise par voie sous-cutanée à raison de deux injections de 25 mg/semaine. L'indication retenue par les instances compétentes euro-

peennes est : "le traitement de la PR active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée et également dans l'arthrite juvénile polyarticulaire ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond" (9). L'association de l'Enbrel® au méthotrexate potentialise considérablement les résultats (10), mais la médication peut être utilisée seule. D'autres produits sont actuellement en cours d'études; un récepteur p55 lié au polyéthylène glycol (PEG) pour en augmenter la demi-vie : TNFR p55-PEG des laboratoires Amgen, un anticorps (IgG<sub>1</sub>) monoclonal totalement humain D2E7 (Adalimumab) (11) des laboratoires Abbott ou encore le CDP 870 des laboratoires Pharmacia/Celltech, un fragment Fab d'un anticorps anti-TNF $\alpha$  totalement humanisé également et auquel est attaché une molécule de polyéthylène glycol. Ces nouvelles molécules paraissent particulièrement prometteuses.

Le Remicade® et l'Enbrel® ont fait l'objet de nombreuses études cliniques internationales depuis plusieurs années (12-21). L'efficacité de ces nouvelles drogues est démontrée sur les plans clinique, biologique et, même, radiographique. Une réponse clinique favorable (ACR 20 %) comportant une très nette amélioration de la qualité de vie est observée chez 60 à 70 % des patients traités avec, dans 10 à 15 % des cas, une réponse spectaculaire souvent rapide observée en quelques jours ou en quelques semaines. Il existe également des effets systémiques : l'asthénie, fréquente au cours de la PR, régresse généralement vite au moins partiellement tandis que l'humeur s'améliore; le syndrome douloureux articulaire régresse. Concernant l'Enbrel®, avec un recul de deux ans, 79 % des patients sont encore traités et 88 % sont encore répondeurs cliniquement. Dans un travail récent, Moreland et coll. (22) rapportent le suivi, en ouvert, de 628 adultes ayant reçu de l'Enbrel® pendant une durée médiane de 28 mois (maximum 43 mois). L'amélioration clinique est maintenue à 25 mois. Septante-trois pour cent des patients répondent aux critères d'amélioration ACR 20 à 30 mois, 50 % aux critères ACR 50 et 26 % aux critères ACR 70. Dix-huit pour cent des patients ont un indice de qualité de vie HAQ égal à 0, soit le meilleur score possible pour ce critère d'évaluation (22).

Parallèlement à l'effet clinique, on note une régression souvent spectaculaire du syndrome biologique inflammatoire avec une forte diminution de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive qui se maintient ultérieurement. Outre leur effet remarquable sur les signes cli-

niques et biologiques de la PR, ces agents sont aussi capables de freiner, voire d'arrêter, l'évolution radiologique de la PR. Dans l'étude dénommée ATTRACT portant sur 428 patients atteints de PR active, l'évolution radiographique est ralentie de manière significative à la 54<sup>ème</sup> semaine de traitement pour les patients recevant l'association Remicade® - méthotrexate en comparaison avec ceux recevant du méthotrexate seul ( $p < 0,001$ ) (23). Cette notion est confirmée à 102 semaines (24). A noter que cette amélioration s'observe que les patients soient cliniquement répondeurs ou non. Ce paradoxe peut s'expliquer par le fait que l'ACR 20 est un mauvais critère d'évaluation de la réponse au traitement des PR, mais aussi parce que l'inflammation articulaire et la destruction articulaire sont le résultat de processus physiopathologiques inter-dépendants, mais non identiques. Concernant l'Enbrel®, un effet similaire a également été démontré dans les PR peu évoluées (durée moyenne de la maladie < 3 ans). Il y a moins d'érosions après un an de traitement chez les patients traités par Enbrel® en comparaison avec ceux traités par méthotrexate seul (25). Le Remicade® et l'Enbrel® sont les premiers traitements de la PR vraiment capables de freiner ou d'arrêter l'évolution radiographique de la maladie (26). De plus, Moreland et coll. ont constaté, avec l'Enbrel®, une réduction de la dose de corticoïdes dans environ 50 % des cas, l'arrêt de la corticothérapie chez 17 à 20 % des malades et la diminution du méthotrexate dans 62 % des cas (22).

#### *Utilisation des anti-TNF $\alpha$ en pratique*

Les modalités pratiques d'utilisation du Remicade® et de l'Enbrel® sont résumées dans le tableau I.

#### **EFFETS SECONDAIRES DE CES NOUVELLES THÉRAPIES**

Il faut distinguer les effets généraux des effets locaux. Certains effets secondaires généraux ont été rapportés essentiellement avec le Remicade® : il s'agit de céphalées, de fièvre, de nausées, de manifestations allergiques à type d'urticaire ou parfois de bronchospasme survenant pendant la perfusion ( $\pm 5$  %). Ces effets, généralement bénins, régressent sans séquelle, mais ils nécessitent une surveillance du patient pendant la perfusion et pendant l'heure qui suit. Les réactions locales au point d'injection sous-cutané sont fréquentes avec l'Enbrel® (environ 42 % des cas), mais elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. D'autres effets secondaires sont à considérer : le risque d'immunogénicité des produits qui est en rap-

TABLEAU I.

	Infliximab (Remicade®)	Etanercept (Enbrel®)
Molécule	Anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$ (IgG1 $\kappa$ )	2 récepteurs solubles p75 du TNF $\alpha$ + fragment Fc IgG 1 humaine
Origine	chimérique	humaine
1/2 vie	10 jours	4,8 jours
Voie d'administration	Intraveineuse	Sous-cutanée
Posologie	3 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines.	25 mg deux fois par semaine.
Association au Méthotrexate	Obligatoire, réduit immunogénicité de l'infliximab	facultative
Effets secondaires	Céphalées, nausées, fièvre, rash cutané pendant la perfusion ( $\pm$ 5 % des cas)	Réactions locales au point d'injection dans $\pm$ 40 % des cas.
Surveillance	Infections des voies respiratoires inférieures, réactivation de tuberculose possible Apparition d'anticorps anti-DNA habituellement non pathogènes.	
Coût	Clinique et biologique	
	Estimé entre 11.000-16.000 € par an et par patient.	

port avec la structure des agents thérapeutiques employés, le risque d'infection ou d'induction de maladies auto-immunes ou néoplasiques.

### Immunogénicité

Ce problème se pose avec le Remicade® essentiellement. Son administration répétée aboutit au développement des anticorps anti-chimériques (HACA) dans au moins 50 % des cas, phénomène qui peut être réduit par l'association au méthotrexate, même à faible dose (14). L'Enbrel® n'est qu'exceptionnellement immunisant. On a décrit l'apparition d'anticorps anti-DNA natifs chez un petit nombre de patients traités par Remicade (4 %)® ou Enbrel® (3 %), généralement sans aucune conséquence clinique. Trois cas symptomatiques de lupus induits chez des patients traités par Remicade® (2 PR et 1 maladie de Crohn) ont été rapportés et ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement (20, 21).

### Infections

Le TNF $\alpha$  joue un rôle important dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux. On a décrit chez les malades traités par anti-TNF $\alpha$  une légère augmentation des infections, principalement au niveau des voies aériennes supérieures. Certaines infections peuvent être graves. La fréquence des infections rapportées dans les études cliniques avec le Remicade® est de 26 % *versus* 16 % dans le groupe placebo. La fréquence des infections sévères chez les malades recevant du méthotrexate seul est de 8 % contre 6 % pour ceux recevant à la fois du méthotrexate et du Remicade® (13, 23). Avec l'Enbrel®, la fréquence des infections exprimées en patients/année est de 1,86 pour le placebo et de 1,82 pour l'Enbrel® (10, 16). Moreland et coll. (22) ont comparé le nombre de décès par infection dans une série de malades recevant en ouvert de l'Enbrel® sur une longue période par

rapport aux données de la littérature correspondantes aux traitements de fond de la PR (modulateurs du TNF $\alpha$  exclus). Pour un total de 1.109 patients/année ayant reçu de l'Enbrel®, on note 2 décès par infection soit 0,3 % tandis qu'avec les autres traitements de fond de la PR, pour un total de 2.280 patients/année, Van den Borneet et coll. (27) notent 20 décès par infection soit 2,2 % et Duthie et coll. (28), sur 2.240 patients/année, notent 11 décès par infection soit 3,6 %. La réactivation d'une tuberculose ancienne est également possible avec ces traitements. Pour des raisons inexplicables, l'apparition ou la réactivation d'une tuberculose semble plus fréquente avec le Remicade® qu'avec l'Enbrel®. A ce sujet, Keane et coll. ont récemment répertorié 70 cas de tuberculose rapportés à la "Food and Drug Administration" aux USA. Quarante-sept de ces 70 patients recevaient la molécule pour traiter leur PR. Il s'agissait en majorité de tuberculose de formes extra-pulmonaire. Neuf cas de tuberculose ont été rapportés au même organisme chez des patients traités par Enbrel® (29). Selon Keane et coll. (29), une des hypothèses les plus probables pour expliquer la prédominance du nombre de cas de tuberculose rapportés chez les patients traités par Remicade® *versus* Enbrel® n'est pas liée directement aux produits, mais aux disparités géographiques d'administration des deux produits. En effet, la plupart des cas de tuberculose ont été rapportés en Europe où elle est plus répandue qu'aux Etats-Unis; le Remicade® est également l'anti-TNF $\alpha$  le plus utilisé en Europe, alors que, aux Etats-Unis, l'utilisation de l'Enbrel® est prépondérante.

### Induction d'affections néoplasiques

Il n'a pas été démontré ni avec le Remicade®, ni avec l'Enbrel®, d'induction d'affections néoplasiques. Le nombre de néoplasies observées est généralement inférieur à celui des néoplasies

prévues dans les populations concernées comme c'est le cas dans l'étude de Lipski et coll., portant sur 428 malades (23) et dans l'étude de Moreland et coll. portant sur 628 PR (22). Il faut cependant insister sur le recul relativement faible dont nous disposons actuellement avec ces produits.

#### *Induction de décompensation cardiaque congestive ?*

Récemment une étude pilote de phase II a été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'infliximab sur le statut clinique des patients atteints de décompensation cardiaque congestive stable, mais sévère (classe NYHA III et IV). L'infliximab avait, en effet, été considéré comme un agent thérapeutique potentiellement intéressant dans la pathologie cardiaque. Les patients ont été randomisés en 3 groupes dont un était traité par placebo et les deux autres recevaient du Remicade® à des doses plus élevées (5 ou 10 mg/kg) que celles actuellement administrées dans la PR (3 mg/kg). Les résultats préliminaires n'ont pas, comme escompté, montré d'amélioration du statut clinique de ces patients. De plus, des incidences plus élevées de mortalité et d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportées, spécialement pour les patients ayant reçu 10 mg/kg d'infliximab. Il est donc recommandé de ne pas traiter par infliximab des patients atteints de décompensation cardiaque sévère ou instable et de surveiller, cliniquement et par échographie les patients atteints de décompensation cardiaque stable, légère à modérée si l'on décide de les traiter par ces substances.

#### *Autres effets secondaires*

Bien que ces produits n'aient pas montré d'effet tératogène, ils sont, pour l'instant, contre-indiqués dans les cas de grossesses ou d'allaitement. Certaines données récentes ont amené quelques contre-indications supplémentaires : il s'agit en particulier de maladies démyélinisantes (19) (notamment des névrites optiques et, surtout, de sclérose en plaques) qu'il faut classer parmi les contre-indications formelles et des dyscrasies sanguines. En effet, d'exceptionnelles observations de pancytopenie (7 cas) ou d'aplasie médullaire (3 cas) ont été rapportées sur 80.000 malades traités par Enbrel®. Il n'y pas de contre-indications liées à l'âge.

#### **QUELS MALADES TRAITER PAR LES AGENTS ANTI-TNF $\alpha$ ?**

Il est évident que les agents bloquant le TNF $\alpha$  devront être réservés à certaines indications par-

ticulières lorsqu'ils seront commercialisés. Il s'agira de les administrer à des PR actives malgré un traitement de fond bien conduit. Le Remicade® et l'Enbrel® s'adresseront donc, dans un premier temps, à des PR en phase d'état. L'utilisation de ces agents dans les PR au début est actuellement étudiée. En effet, dans les PR récentes et sévères, les résultats obtenus avec l'Enbrel® sont légèrement supérieurs à ceux du méthotrexate (25, 30-32). Néanmoins, les recommandations actuelles dans les pays d'Europe sont d'utiliser d'abord le méthotrexate et seulement en cas d'échec, d'envisager un traitement par anti-TNF $\alpha$ . S'il existe une intolérance manifeste au méthotrexate, il faut que le patient ait bénéficié d'un essai avec au moins un autre traitement de fond antérieurement (8, 29). Toutefois, ces indications pourraient évoluer rapidement. En effet, si l'on prouve qu'avec l'Enbrel® ou le Remicade® il est possible non seulement d'arrêter les lésions radiologiques mais, peut-être, de les faire régresser, la présence d'une érosion au cours d'une PR récente pourrait alors constituer l'indication d'un traitement précoce par l'anti-TNF $\alpha$  (8, 26).

Le nombre approximatif de patients pouvant bénéficier de ce type de traitement est difficile à préciser : il est de l'ordre de 7 à 13 % selon les auteurs (8). Ce nombre pourrait augmenter considérablement si l'indication était retenue dans les PR érosives récentes.

#### **LES INCONNUES QUI PERSISTENT**

La durée du traitement n'est pas connue. Il s'agit, en effet, de thérapeutiques suspensives. En général, l'arrêt du traitement entraîne une reprise évolutive de la maladie dans le mois qui suit. Il est donc vraisemblable que tous les patients traités le seront pendant longtemps, ce qui pose évidemment, outre le problème de coût, celui de la tolérance à très long terme qui, pour l'instant, n'est pas précisée. On ignore s'il sera possible d'espacer ou même d'arrêter ces traitements et, dans cette hypothèse, quelle serait la réponse aux drogues classiques comme le méthotrexate ou le léflunomide (Arava®) après une période plus ou moins longue de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Les premiers résultats des malades du Kennedy Institute of Rheumatology à Londres ont été publiés en 1993. Il n'est pas exclu que différents agents modulant des cytokines soient proposés en association : par exemple, l'association de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 avec un agent modulant le TNF $\alpha$ . Cette association, en particulier, n'est cependant probablement pas anodine et dénuée d'effet

secondaire potentiel. En effet, l'utilisation de ces deux types de molécules en monothérapie comporte un risque infectieux. L'administration concomitante de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 et d'un agent modulant le TNF $\alpha$  chez un patient peut théoriquement augmenter sensiblement ce risque. Des études cliniques sur ce type d'association sont actuellement en cours.

Pour l'instant, il est impossible de prévoir la réponse thérapeutique à ces agents. C'est malheureusement le constat que l'on peut faire avec tous les traitements de la PR. Plusieurs hypothèses sont actuellement étudiées en recherche pour essayer de définir des facteurs prédictifs de la réponse à ces traitements.

#### *Critères retenus pour le remboursement des Remicade® (Infliximab) en Belgique*

PR érosive (critères ACR) répondant aux quatre critères suivants :

- 1) 2 traitements de fond antérieurs, dont le méthotrexate, utilisé pendant au moins trois mois à doses optimales.
- 2) Huit articulations gonflées au minimum.
- 3) Score HAQ (Health Assessment Questionnaire) : au minimum 25/100.
- 4) Absence actuelle de tuberculose évolutive.

Le remboursement de l'Enbrel® est en cours de négociation et les mêmes critères pourraient être retenus.

#### CONCLUSION

Les agents modulant le TNF $\alpha$  sont d'une efficacité remarquable. Leur coût est élevé, ce qui constitue un facteur limitant. Le coût annuel de l'Enbrel® et du Remicade® seront voisins de celui d'une trithérapie d'un patient atteint de SIDA et de celui d'un traitement par Interféron plus Ribavirine®, d'une hépatite C. Des études médico-économiques approfondies sur la PR sont donc indispensables pour démontrer aux décideurs politiques que, si ces agents sont capables d'arrêter l'évolution de la maladie, ils pourraient entraîner à terme des économies pour la collectivité en évitant les arrêts de travail, les actes chirurgicaux, les hospitalisations et en diminuant les coûts indirects parfois considérables de la PR.

De plus, de nouvelles indications émergent avec, par exemple, des résultats souvent spectaculaires au cours des spondylarthropathies sévères (33, 34) qui, elles aussi, sont potentiellement très invalidantes. La rhumatologie moderne nous permet de fonder beaucoup d'espoir pour nos patients qui, il y a quelques années

encore, évoluaient inexorablement vers un handicap souvent sévère.

Il faut cependant continuer à identifier jusqu'au bout les mécanismes qui conduisent à la surproduction permanente du TNF $\alpha$ . Il y va de la découverte de nouvelles voies thérapeutiques qui pourraient ne plus être suspensives mais curatrices (35).

#### RÉFÉRENCES

1. Sany J.— Modulation du TNF $\alpha$  dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre du Rhumatologue*, 1999, n° 252, 4-6.
2. Dayer JM.— Modulation de l'arthrite inflammatoire. *Rhumatol Europe*, 1999, **28**, 28-31.
3. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN.— Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev Immunol*, 1996, **14**, 397-440.
4. Sany J.— Nouvelles biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*, 1999, **66**, 625-637.
5. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al.— Inhibitory effect of TNF $\alpha$  antibodies on synovial cell interleukin 1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1989, II, 244-247.
6. Wendling D, Toussirot E.— Les thérapeutiques ciblées anti-TNF $\alpha$  dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*, 1999, **66**, 211-216.
7. Keffer J, Prober TL, Cazlaris H, et al.— Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor : a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*, 1991, **10**, 4025-31.
8. Sany J.— Quand commencer et comment surveiller un traitement par un agent anti-TNF $\alpha$  au cours de la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum*, 2001, **68** (suppl. 1), 11S-16S.
9. Lovell DJ, Giannini E H, Reiff A, et al.— Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 763-769.
10. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al.— A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 253-259.
11. Kempner J.— Update on D2E7 : a fully anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*, 2000, **59** (suppl. 1), i44-i45.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al.— Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arth Rheum*, 1993, **36**, 1681-1689.
13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al.— Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, **344**, 1105-10.
14. Maini RN, Breedveld FC, KaldenJR, 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. *Arth Rheum*, 1998, **41**, 1552-1562.
15. Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al.— Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor antibody) ver-

- sus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. *Lancet*, 1999, **354**, 1932-1939.
16. 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**, 141-147.
  17. Moreland LW.— Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1999, **24** (suppl. 57), 7-15.
  18. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al.— Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 1999, **130**, 478-486.
  19. Kahan A.— L'infliximab (Remicade®) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre du Rhumatologue*, 2000 (suppl. du n°268), 24-29.
  20. Kahan A.— Anti-TNF $\alpha$  : résultats des essais cliniques. *Rev Rhum*, 2001, **68** (suppl. 1), 215-265.
  21. Sany J.— Les inhibiteurs du TNF $\alpha$  dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre du Rhumatologue*, 2000 (suppl. 266), 17-23.
  22. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al.— Long term safety and efficacy of Etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001, **28**, 1238-1244.
  23. Lipsky P, StClair W, Furst D, et al.— 54 week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial : a phase III study of Infliximab (Remicade™) in patients with active RA despite Methotrexate. *Arthritis Rheum*, 1999, **42** (suppl. 9), 1980 (abstract).
  24. Lipsky P, Van der Heijde D, StClair W, et al.— 102 week clinical and radiological results from the ATTRACT trial : a 2 year randomized, controlled, phase III trial of Infliximab (Remicade®) in patients with active Ra despite Methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2000, **43** (suppl.), S269.
  25. Finck B, Martin R, Fleischmann RM, et al.— Phase III trial of Etanercept versus Methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, **42** (suppl. 9), 280.
  26. Richard-Miceli C, Maillefert JF, Dougados M.— Pertinence clinique de la réduction de la progression radiographique sous anti-TNF au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*, 2001, **68** (suppl. 1), 3S-10S.
  27. Van den Borne BEEM, Landewe RBM, Houkes I, et al.— No increased risk of malignancies and mortality in ciclosporin A treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 1930-1937.
  28. Duthie JJR, Brown PE, Truelove LH, et al.— Course and prognosis in rheumatoid arthritis : a further report. *Ann Rheum Dis*, 1964, **23**, 193-202.
  29. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.— Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1098-1104.
  30. Emery P, Reginster JY, Appelboom T, et al.— WHO collaborating centre consensus meeting on anticytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2001, **40**, 699-702.
  31. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al.— A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis receiving Methotrexate. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 253-259.
  32. 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**, 1586-1593.
  33. Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, et al.— Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis : one year follow up. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**, 207-212.
  34. Kaiser MJ, Sany J.— Efficacy of infliximab (Remicade) in the treatment of spondyloarthropathies. two case reports. *Joint Bone Spine*, 2001, **68**, 525-527.
  35. Klippel JH.— Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1640-1641.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M.-J. Kaiser, Service de de Rhumatologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.