

LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES EN RHUMATOLOGIE

C. VON FRENCKELL (1), M.G. MALAISE (2)

RÉSUMÉ : Les traitements biologiques composés des anticorps (Ac) monoclonaux et des récepteurs solubles ont révolutionné la prise en charge des patients en rhumatologie. Ils découlent d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies. La plupart des maladies inflammatoires rhumatologiques sont concernées; la polyarthrite rhumatoïde depuis une dizaine d'année, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante depuis plus ou moins cinq ans. La rhumatologie qui a été une des premières disciplines à utiliser ces avancées médicales continue de bénéficier d'une recherche intense qui impose aux cliniciens des connaissances en immunologie de plus en plus approfondies.

MOTS-CLÉS : *Anticorps monoclonaux - Rhumatologie - Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite psoriasique - Spondylarthrite ankylosante*

BIOLOGICAL THERAPIES IN RHEUMATOLOGY

SUMMARY : Biological therapies consisting of monoclonal antibodies and soluble receptors have revolutionized the care of rheumatologic patients. These therapies ensued from a better understanding of the physiopathology of rheumatologic disorders. Most of the latter have been concerned: rheumatoid arthritis (for about 10 years), psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis (for more or less five years). Rheumatology was among the first disciplines to make use of these advances; it continues to benefit from the results of intense research efforts. These developments request from clinicians an increased expertise in immunology.

KEYWORDS : *Monoclonal antibody- Rheumatology - Rheumatoid arthritis - Psoriatic arthritis - Ankylosing spondylitis*

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, la rhumatologie subit une révolution majeure. Son arsenal thérapeutique s'enrichit rapidement tant au niveau de nouvelles classes thérapeutiques que de nouvelles molécules ciblées.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fut la première maladie à bénéficier de ces progrès innovants; vinrent ensuite la spondylarthrite ankylosante (SA) et l'arthrite psoriasique (ArPso). Dans la classe générale des traitements biologiques, trois anticorps (Ac) monoclonaux et un récepteur soluble sont actuellement remboursés, trois autres Ac le seront probablement cette année. Divers Ac sont, par ailleurs, à l'étude dans d'autres pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé (LED) ou l'ostéoporose.

Les premiers traitements biologiques à voir le jour en rhumatologie furent les anti-TNF α . Le TNF α , d'origine principalement macrophagique, est une des cytokines hiérarchiques responsables de l'induction et de la perpétuation de la réaction inflammatoire. Il joue un rôle direct dans la destruction articulaire en induisant, notamment, une production de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases par les synoviocytes (Tableau I).

Parallèlement aux progrès dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques de ces maladies, d'autres traitements ont été développés. Ils sont résumés dans le tableau I et

classés en fonction de la cible. Ce tableau montre également l'incroyable richesse de la recherche en rhumatologie puisque pas moins de 40 nouveaux traitements biologiques sont à l'étude.

Dans un souci de clarté, nous envisagerons tout d'abord chaque pathologie et les nouveaux traitements s'y rapportant. Dans un second temps, nous nous pencherons sur les avantages, les effets secondaires, les précautions et les contre-indications de ces traitements biologiques.

TABLEAU I. LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS BIOLOGIQUES REMBOURSÉS EN RHUMATOLOGIE (EN GRAS) ET CEUX SUSCEPTIBLES DE L'ÊTRE PROCHAINEMENT EN FONCTION DE LEUR CIBLE

| Cytokines | Co-stimulation | Lymphocyte B | Lymphocyte T |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------|
| TNF α | CD80-86/ CD28-CD152 | Anti-CD20 | |
| Adalimumab (Humira®) | Abatacept (Orencia®) | Rituximab (MabThera®) | |
| Etanercept (Enbrel®) | | | |
| Infliximab (Remicade®) | | | |
| Certolizumab (Cimzia®) | | | |
| Golimumab (Simponi®) | | | |
| IL-1 | | | |
| Anakinra (Kineret®) | | | |
| IL-6 | | | |
| Tocilizumab (RoActemra®) | | | |
| A l'étude | | | |
| 18 | 7 | 8 | 13 |

(1) Chef de Clinique adjoint, (2) Chef de Service, Professeur ordinaire ULg, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La PR survient essentiellement entre 40 et 60 ans, mais peut se rencontrer à tout âge. Elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Son incidence varie de 20 à 140/100.000 (1) et sa prévalence se situe entre 0,3 et 0,8% de la population (2). Sa présentation clinique est extrêmement variable allant de formes érosives sévères à d'autres n'ayant que peu de répercussion articulaire au long terme. Les premières sont représentées par ces patientes âgées souffrant d'une impotence fonctionnelle majeure secondaire à une véritable destruction articulaire, dont la célèbre déformation des mains en coup de vent cubital. Rappelons qu'elle s'appelait avant polyarthrite chronique évolutive, ce qui laissait bien peu d'espoir aux patients qui en souffraient.

AVANT L'ÈRE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les traitements de fond de la PR étaient essentiellement constitués par le méthotrexate (MTX) et par le léflunomide. Les autres traitements (l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la salazopyrine (SLZ), la ciclosporine) font partie d'une génération de médicaments à l'efficacité alléatoire. Le MTX est de loin celui qui a été le plus étudié et qui a fait preuve d'une grande constance d'efficacité. Il représente actuellement le médicament de référence dans le traitement de la PR, que ce soit en première ligne ou en association avec les nouveaux traitements biologiques. Il est efficace sur la symptomatologie douloureuse et le gonflement; il permet en outre de ralentir la destruction articulaire. Il est assez bien toléré avec comme effets

secondaires principaux une cytolyse hépatique, une leucopénie, des troubles gastro-intestinaux et une exceptionnelle allergie pulmonaire. La compliance thérapeutique est d'environ 60% à 5 ans. Le délai d'action du MTX est cependant de 6 à 8 semaines. Le léflunomide a une efficacité et une tolérance comparables au MTX et constitue une bonne alternative. Ses effets secondaires sont essentiellement une toxicité hépatique, de la diarrhée, un risque d'hypertension.

LES ANTI-TNF α (Tableau II)

Les anti-TNF α représentent les premiers grands progrès dans les traitements biologiques en rhumatologie. Grâce à eux, on a pu proposer une alternative au patient qui ne répondait pas au traitement classique. Ils possèdent comme avantages principaux d'avoir un délai d'action beaucoup plus court et de permettre, dans un certain nombre de cas, d'arrêter la destruction cartilagineuse et osseuse. Actuellement, on préconise de les associer avec le MTX, car il existe une synergie démontrée au niveau clinique et structural (3-7). Le ralentissement, voire l'arrêt, de la destruction articulaire est une donnée fondamentale pour le patient. Sa qualité de vie en est évidemment dépendante. Il a ainsi été démontré que l'administration d'un anti-TNF α s'accompagne d'une réduction de la perte d'emploi temporaire ou définitive.

Les anti-TNF α sont actuellement remboursés pour les PR sévères, actives, déjà érosives et ne répondant pas à au moins deux traitements de fond conventionnels dont le MTX. Le remboursement concerne l'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab; deux anti-TNF α supplémentaires,

TABLEAU II. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-TNF α

| Nom molécule | Infliximab | Etanercept | Adalimumab | Certolizumab | Golimumab |
|---------------------------|--|------------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| Cible | TNF α | TNF α | TNF α | TNF α | TNF α |
| Nom commercial | Remicade® | Enbrel® | Humira® | Cimzia® | Simponi® |
| Type anticorps monoclonal | Chimérique | Récepteur soluble | Humain | Humanisé | Humain |
| ½ vie | 8-9,5 jours | 3 jours | 15 à 19 jours | 15 jours | 10-20 jours |
| Voie d'administration | IV | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Sous-cutanée |
| Indication | -PR -ArPso -SASN | -PR -ArPso -SASN | -PR -ArPso -SASN | -En attente autorisation de remboursement pour PR | -A l'étude dans la PR et l'ArPso |
| Posologie | -PR : 3mg/kg /8 semaines -autres : 5mg/kg /8 semaines | 50mg /semaine | 40mg /2 semaines | 400mg /4 semaines | 50-100mg /4 semaines |
| Prix annuel | 9.000 € (60kg à 3mg/kg) | 13.500 € | 13.100 € | Non connu | Non connu |

le certolizumab et le golimumab, sont en cours de commercialisation. Tous les patients n'ont bien évidemment pas besoin d'un anti-TNF α et une grande difficulté de notre discipline est de pouvoir discriminer, au début de l'évolution de la maladie, les patients qui ont un risque élevé de développer une forme destructrice et invalidante dans le futur et qui nécessitent donc un traitement intensif dès le début.

Environ 60 à 70% des patients répondent bien à un traitement de ce type. Il y a donc malgré tout de 30 à 40 % de mauvaises réponses et certains patients peuvent y être intolérants. Pour ces patients, d'autres stratégies ont été développées.

APRÈS LES ANTI-TNF α (Tableau III)

Le rituximab est un Ac monoclonal utilisé au départ en hématologie et ciblant le CD20 membranaire présent sur tous les lymphocytes B (LB), mais pas sur les plasmocytes ou sur les cellules pro-génitrices. Le rôle du LB a été clairement établi dans la physiopathologie de la PR. Actuellement, le rituximab est utilisé en association avec le MTX chez les patients non-répondeurs ou intolérants à au moins un anti-TNF α . Ce traitement est efficace tant au niveau clinique que structural (8). Devant le risque de réactions allergiques, il est nécessaire d'administrer une dose de cortisone avant chaque perfusion.

L'abatacept est une molécule hybride de fusion comportant une partie Fc d'IgG sur laquelle est fixée le CTLA-4 (CD152 = Cytotoxic T Lymphocyte T associated Antigen-4). Le CTLA-4 étant impliqué dans la voie de co-stimulation des lymphocytes T (LT) par les cellules présentatrices de l'antigène, cette molécule empêche l'activation des LT. Actuellement, l'abatacept est utilisé en association avec le MTX avec les mêmes indications que celles du rituximab; il est également efficace tant au niveau clinique que structural (9).

Le tocilizumab est un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6. C'est également une des cytokines pro-inflammatoires les plus importantes. Elle possède un effet sur la phase aiguë de l'inflammation, sur l'activation des LB, sur l'activation des ostéoclastes. Le tocilizumab va probablement être remboursé à différents niveaux de stratégie thérapeutique : en monothérapie s'il existe une contre-indication au MTX, après l'échec du MTX ou après l'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α . Il a démontré un effet clinique semblable aux anti-TNF α et un effet structural protecteur. Son originalité est d'être supérieur au MTX en monothérapie (10-12).

TABLEAU III. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES AUTRES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

| Nom molécule | Rituximab | Abatacept | Tocilizumab |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Cible | CD20 | CD80/86 -CD28/ CD152 | IL-6 R |
| Nom commercial | MabThera® | Orencia® | RoActemra® |
| Type anticorps monoclonal | Chimérique | Protéine de fusion | Humanisé |
| ½ vie | 21j | 13j | 14j |
| Voie d'administration | IV | IV | IV |
| Indication | -PR réfractaire aux anti-TNF α | -PR réfractaire aux anti-TNF α | -En monothérapie -PR réfractaire au MTX -PR réfractaire aux anti-TNF α |
| Posologie | 1 gr (J1-J15) | + /-10mg/kg /4 semaine | 8mg/kg/ 4 semaines |
| Prix annuel | 11.200 € (deux cures) | 12.800 € (60kg) | Non connu |

L'ARTHRITE PSORIASIQUE

L'évolution thérapeutique dans l'ArPso a suivi le même chemin que celui de la PR, sans toutefois être aussi complet. L'arthrite psoriasique se compose également de plusieurs modes de présentation clinique. On peut les classer en trois catégories : la forme poly-articulaire, la forme oligo-articulaire et, enfin, l'atteinte axiale qui sera traitée dans le chapitre des spondylarthropathies séronégatives (SASN). La prévalence de l'ArPso est estimée entre 0,05 et 0,24% de la population caucasienne (13).

AVANT L'ÈRE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Le traitement des formes périphériques reposait essentiellement sur le MTX, le léflunomide et la SLZ. Dans les atteintes monoarticulaires, les infiltrations de dérivés cortisonés constituent une aide importante. Le MTX et le léflunomide ont tous deux démontré une efficacité clinique, mais peu d'études ont établi de manière formelle leur efficacité structurale.

LES ANTI-TNF α

Les trois anti-TNF α sont également remboursés dans l'ArPso polyarticulaire ou oligo-articulaire. Dans la forme polyarticulaire, ils sont

remboursés à condition que l'ArPso soit active et résistante au MTX. Dans la forme oligo-articulaire, ils sont remboursés si la maladie est active et résistante au MTX, à la SLZ et aux infiltrations de dérivés cortisonés. Ils ont démontré une grande efficacité aussi bien sur le versant clinique que structural, approchant les résultats observés dans la PR (14-17). On observe cependant tout comme dans la PR, des patients qui ne répondent pas aux anti-TNF α et qui y sont intolérants; malheureusement, il n'existe pas encore, pour eux, de traitements alternatifs.

APRÈS LES ANTI-TNF α

Il n'y a pas encore d'alternative thérapeutique pour ces patients.

LES SPONDYLARTHROPATHIES SÉRONÉGATIVES (SASN)

Sous cette dénomination sont regroupées plusieurs entités cliniques telles que la spondylarthrite ankylosante (SA), les atteintes axiales de l'ArPso et des maladies inflammatoires intestinales, l'arthrite réactionnelle et les formes juvéniles. La prévalence des SASN est aux alentours de 0,3% avec une nette prépondérance pour la SA et l'ArPso axiale. Il existe un terrain génétique commun comme le montre la forte association avec le HLA B27.

AVANT L'ÈRE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Le traitement de choix est représenté par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et, parfois, la SLZ pour les manifestations périphériques. Les autres traitements de fond n'ont pas d'efficacité clairement établie.

LES ANTI-TNF α

Les trois anti-TNF α sont remboursés dans la SA répondant aux critères modifiés de New-York (Tableau IV) à condition que la pathologie soit active, résistante à au moins deux AINS pris pendant trois mois et que le patient présente un taux de CRP supérieur à la normale. Ils ont démontré une grande efficacité, mais seulement sur le versant clinique (18-20). Ils agissent rapidement, déjà au bout de la deuxième semaine et de manière durable. Malheureusement, il n'y a pas de ralentissement de l'atteinte structurale au niveau axial et il n'y a pas encore de traitement développé pour les patients ne répondant pas ou intolérants aux anti-TNF α .

APRÈS LES ANTI-TNF α

Il n'y a pas encore d'alternative thérapeutique aux anti-TNF α .

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Stéréotype de la maladie auto-immunitaire multi-systémique, le LED a été longtemps le parent pauvre des avancées thérapeutiques. Grâce aux traitements biologiques, on entrevoit enfin de belles perspectives pour cette pathologie. La présentation d'un LED est extrêmement variée d'un individu à l'autre et, chez un même individu, au cours de la vie. Cela rend compte des difficultés pour réaliser une étude clinique au sein d'une population aussi hétérogène. L'incidence annuelle varie de 1 à 10 cas pour 100.000 habitants.

AVANT L'ÈRE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Il ne sera pas possible de revoir ici tous les traitements de fond vu les facettes très diversifiées de la maladie. Les plus fréquents sont l'hydroxychloroquine (atteinte cutanée, articulaire ...), le MTX (atteinte articulaire), l'azathioprine (atteinte hématologique, vascularite, traitement de maintenance de l'atteinte rénale), le mycophénolate mofétil (atteinte rénale sévère en induction et en maintenance), le cyclophosphamide (atteinte rénale sévère en induction, atteinte neurologique centrale, atteinte digestive sévère ...), les dérivés cortisonés.

LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Il n'existe pas encore de traitement biologique remboursé dans cette indication mais de nombreuses études sont en cours. Les plus avancées concernent le rituximab qui semble montrer de bons résultats dans les néphrites lupiques (21), l'épratuzumab (anti-CD22) et le bélimumab qui est un anti-BAFF (B cell Activator Factor of TNF Family) encore appelé anti-Blys (B lymphocyte stimulator). Ces derniers, également étudiés dans la PR, semblent prometteurs.

TABLEAU IV. CRITÈRES DE NEW YORK MODIFIÉS, 1984*

- Lombalgies depuis plus de 3 mois, améliorées par l'exercice et non calmées par le repos
- Enraidissement lombaire dans les plans sagittal et frontal
- Diminution de l'ampliation thoracique compte-tenu de l'âge et du sexe
- Sacro-iliite bilatérale de stade 2 à 4 ou sacro-iliite unilatérale de stade 3 ou 4

*SA définie : le critère 4 et au moins un des 3 critères cliniques

L'OSTÉOPOROSE

Pathologie combien fréquente et souvent sous-estimée, elle n'a pas été oubliée non plus par cette avancée thérapeutique.

ANTI-RANKL

Le système RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B)-RANKL (RANK Ligand) joue un rôle fondamental dans la pathogénie de l'ostéoporose. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Le dénosumab (Ac monoclonal humanisé) est actuellement en phase III, s'administre en sous-cutané et a montré une réduction des fractures vertébrales (68%), non vertébrales (20%) et de la hanche (40%) après 3 ans de traitement (22).

EFFETS SECONDAIRES

LES ANTI-TNF α

Les réactions locales. Elles se présentent sous formes de douleurs aux sites d'injection, d'une réaction érythémateuse parfois prurigineuse. Elles sont fréquentes (10 à 50 %) et concernent tous les anti-TNF α administrés par voie sous-cutanée. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament.

Les effets généraux. Des céphalées, de la fièvre, des frissons, des nausées, des réactions vagales, du prurit, de l'urticaire, voire des réactions plus allergiques pulmonaires et vasculaires peuvent se voir avec l'infliximab pendant les 2 heures qui suivent l'administration. Elles sont le plus souvent retrouvées lors de l'une des trois premières perfusions. Elles imposent rarement l'arrêt du traitement. Une surveillance médicale appropriée est indiquée.

Infections. Une augmentation du risque d'infection existe chez les patients traités par anti-TNF α . Même s'il n'est pas très élevé, il faut être attentif au fait que les infections rencontrées sont souvent des infections plus sévères, qu'elles soient bactériennes, virales, mycotiques ou opportunistes. Elles peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. Un point tout particulier concerne la tuberculose, avec les trois anti-TNF α . Toutefois, elles semblent deux à quatre fois moins fréquentes sous étanercept. Ce sont des tuberculoses d'apparition précoce, souvent sévères, avec des formes extra-pulmonaires (notamment miliaires) dans près de 50% des cas. Des recommandations internationales ont inclus le dépistage de la tuberculose dans le bilan pré-

thérapeutique (interrogatoire, intradermoréaction, radio du thorax). Depuis la mise en place de ces règles, la fréquence de tuberculose sous anti-TNF α a diminué de plus ou moins 80%. Un avis spécialisé est demandé si l'intradermoréaction est positive ou si la personne a fait une tuberculose par le passé. De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés.

Néoplasies. Il était légitime de craindre la survenue de cancer lors de l'utilisation d'un médicament inhibant le TNF- α . De grands registres prospectifs ont été réalisés (notamment en Suède) et les données en sont assez rassurantes. On n'a pas observé d'augmentation d'incidence des cancers solides. En ce qui concerne le risque de lymphome, les données sont beaucoup plus difficiles à interpréter. Il existe une légère augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par anti-TNF α . Mais, il est très difficile de préciser si c'est bien l'administration du traitement qui en est responsable. En effet, on sait que le risque de lymphome est accru en présence d'une PR, d'autant plus que cette dernière est sévère, que les anti-TNF α sont réservés aux PR graves et, enfin, que des cas de lymphomes ont été décrits sous MTX; il faut donc être prudent avant d'incriminer l'anti-TNF α lors de la survenue d'un lymphome.

Immunologie. Des Ac dirigés contre les anti-TNF α ont été retrouvés aussi bien pour l'infliximab que l'adalimumab et l'étanercept. Ils sont plus fréquents sous infliximab, molécule chimérique. Les patients présentant ces Ac anti-anticorps sont plus à risque de présenter une réaction lors des perfusions. C'est la raison pour laquelle, l'infliximab doit être administré avec le MTX. En effet, l'ajout du MTX a permis de diminuer la fréquence d'apparition de ces Ac. Ils ne sont pas neutralisants. Des cas de lupus induits ont été décrits, mais ils sont très rares et, la plupart du temps, purement biologiques. Parmi les auto-anticorps, on peut retrouver des anti-DNA double brin. D'exceptionnelles complications neurologiques démyélinisantes ont été décrites.

Cardiologie. Il existe un risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, laquelle constitue dès lors une contre-indication.

Autres effets indésirables. Des cas d'augmentation des transaminases, des cytopénies et de vascularites cutanées ont également été rapportés.

RITUXIMAB

Réactions liées à la perfusion. Le rituximab est associé à des réactions liées à la perfusion dans plus ou moins 20% des cas. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a permis de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions.

Infections. Des infections graves, parfois fatales, peuvent apparaître au cours du traitement. De très rares cas de LEMP ont été rapportés. Il n'y a pas d'augmentation du risque de tuberculose.

Tumeurs malignes. Le risque potentiel de développer une tumeur solide ne peut être exclu actuellement, bien que les données disponibles ne semblent pas le suggérer.

ABATACEPT

Effets secondaires généraux. Des céphalées, de l'hypertension et des nausées sont parfois décrites.

Réactions liées à la perfusion. Comme pour le rituximab, des réactions perfusionnelles surviennent dans $\pm 10\%$ des cas.

Infections. Un risque accru d'infections, principalement respiratoires et urinaires existe également. Il n'y a pas d'augmentation du risque de tuberculose.

Tumeurs malignes. Le risque potentiel de développer une tumeur solide ne peut être exclu actuellement, bien que les données disponibles ne semblent pas le suggérer.

L'utilisation de l'abatcept est cependant encore insuffisante pour avoir une idée précise des effets secondaires cliniquement significatifs.

TOCILIZUMAB

Effets secondaires généraux. Des céphalées et de l'hypertension sont décrites.

Infections. Il existe un taux plus élevé d'infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite mais également des infections sévères. Il n'y a pas d'augmentation du risque de tuberculose.

Effets secondaires hépatiques. Des majorations des taux d'enzymes hépatiques (TGO et TGP) ont été observées chez certains patients; elles sont généralement bénignes et réversibles, mais peuvent parfois dépasser de 5 fois les valeurs supérieures de la norme.

Effets lipidiques. Des modifications des paramètres biologiques telles qu'une augmentation de la lipidémie (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) ont été rapportées. Il semblerait que le risque athérogène ne soit pas augmenté, mais le recul est encore insuffisant.

Effets hématologiques. Des neutropénies et des thrombopénies parfois sévères ont été décrites.

CONTRE-INDICATIONS DES ANTI-TNF α **CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES**

- o Infections actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique par le VHB);
- o Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif;
- o Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA);
- o Maladie démyélinisante;
- o Grossesse ou allaitement.

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES, JUSTIFIANT LE CAS ÉCHÉANT UN AVIS SPÉCIALISÉ

- o Situations à risque sur le plan infectieux telles que :
 - Ulcère cutané;
 - Infection chronique;
 - Tuberculose latente non traitée;
 - Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois;
 - Cathétérisme urinaire à demeure;
 - Diabète non contrôlé, BPCO.
- o Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris;
- o Lésions précancéreuses telles que : polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myéلودysplasie.

Vu le risque infectieux présent pour le rituximab, l'abatcept, et le tocilizumab et en l'absence de recul pour le risque oncologique, les précautions d'emploi sont similaires à celles des anti-TNF α .

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

D'une manière générale, aucun traitement biologique ne peut être administré durant la grossesse ou la période d'allaitement.

VACCINATION

Il existe des recommandations internationales de vaccination. Un patient placé sous traitement biologique doit bénéficier d'une vaccination anti-influenza, anti-pneumococcique, anti-HBV en plus des vaccins préconisés dans la population générale (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche). Ces vaccins peuvent être administrés sans risque lors du traitement, mais il est préférable de les administrer avant le traitement si la situation clinique le permet afin d'assurer une meilleure séroconversion.

Il est strictement contre-indiqué d'administrer un vaccin vivant même atténué lors d'un traitement biologique (fièvre jaune, rougeole, varicelle). Les patients devraient également être vaccinés contre la varicelle, mais cela ne peut s'envisager qu'avant tout traitement immunosuppresseur.

DISCUSSION

Il est évident que les traitements biologiques ont révolutionné la rhumatologie. Nous avons maintenant la possibilité de proposer des traitements plus efficaces et capables de maintenir dans un certain nombre de cas les patients en rémission et indemnes de progression radiologique. L'arsenal thérapeutique ne cesse de croître et impose aux cliniciens des connaissances immunologiques de plus en plus pointues. La gestion quotidienne de ces traitements demande logiquement une certaine expertise. Il existe certes des effets secondaires potentiellement sérieux, le coût de fabrication est très élevé, se répercutant sur le prix d'enregistrement de l'ordre de 12-14.000 €/an/patient mais le rapport bénéfice/risque reste très favorable, et les coûts indirects liés à la maladie devraient se réduire. Les traitements biologiques ont démontré une efficacité sur le versant clinique, structural, social et économique. Bien que les premiers anti-TNF α datent d'un peu plus de 10 ans, il convient de rester attentif et de nombreuses molécules nouvelles sont en plein développement. La tenue de registres nationaux et internationaux est une nécessité dont on ne perçoit pas toujours l'importance.

Le prix élevé a justifié que ce type de traitement passe par une autorisation préalable du médecin conseil de la mutuelle. Malheureusement, certaines conditions de remboursement découlent plus de difficultés économiques du budget des soins de santé que de réalités médicales. Le meilleur exemple est à prendre dans les conditions de remboursement des anti-TNF α dans la SA. En effet, il faut démontrer la présence d'un syndrome inflammatoire pour obtenir le remboursement

alors qu'on n'en retrouve un que dans moins de la moitié des cas de SA. D'autres conditions d'obtention du médicament restent sujettes à discussion.

Malgré les énormes progrès réalisés, il faut rappeler que tous ces traitements ne sont que suspensifs et non curatifs. En utilisant tout l'arsenal thérapeutique à notre disposition, le taux de rémission clinique n'excède pas 50% des PR traitées. Il reste encore un long chemin à parcourir.

Les grands défis du futur sont encore nombreux : pouvoir prédire la réponse à un traitement défini, induire une rémission chez une grande majorité de patients, obtenir une rémission sans traitement prolongé, ce qui s'apparenterait donc à une guérison.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guillemain F, Briançon S, Klein JM et al.— Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol*, 1994, **23**, 264-268.
2. Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P et al.— Prevalence of rheumatoid arthritis in France : 2001. *Ann Rheum Dis*, 2005, **64**, 1427-1430.
3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al.— 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*, 2004, **50**, 1051-1065.
4. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al.— Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3432-3443.
5. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al.— Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, **363**, 675-681.
6. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al.— Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1063-1074.
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al.— 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*, 2004, **50**, 1400-1411.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, et al.— Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four week. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 2793-2806.
9. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, et al.— Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 547-554.

10. Jones G, Sebba A, Gu J, et al.— Comparison of tocilizumab monotherapy *versus* methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*, 2009 Mar 17, (Epub ahead of print).
11. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.— IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals : results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1516-1523.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al.— Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*, 2007, **69**, 1162-1167.
13. Galadari H, Fuchs B, Leibold M.— Newly available treatments for psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*, 2003, **53**, 231-217.
14. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al.— The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1038-1043.
15. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.— Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 2698-2707.
16. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.— Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 2264-2272.
17. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al.— Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 3279-3289.
18. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al.— Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 582-591.
19. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al.— Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004, **63**, 1594-1600.
20. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.— Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 2136-2146.
21. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al.— Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 826-833.
22. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al.— Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass : a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*, 2009, **24**, 153-161.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.