

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2005



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143124 7

THESE N° 316/1

**PLACE DE L'ANAKINRA DANS LE  
TRAITEMENT DE LA POLYATHRITE RHUMATOIDE**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 juin 2005

PAR

Muriel MOREAU  
Née le 18 mars 1981 à Limoges

EXAMINATEURS DE THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD ..... – Président  
Madame COOK-MOREAU, Maître de Conférences ..... – Juge  
Monsieur JAUBERT, Pharmacien ..... – Juge  
Madame VERGNE-SALLE, Chef de clinique de Rhumatologie ..... – Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

**DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

**ASSESEURS**

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS**

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**OUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

**ROGEZ** Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES**

**ALLAIS** Daovy  
**BASLY** Jean-Philippe  
**BATTU** Serge  
**CALLISTE** Claude  
**CARDI** Patrice  
**CLEDAT** Dominique  
**COMBY** Francis  
**DELEBASSEE** Sylvie  
**DREYFUSS** Marie-Françoise  
**EA KIM** Leng  
**FAGNERE** Catherine  
**FROISSARD** Didier  
**FOURNIER** Françoise  
**JAMBUT** Anne Catherine  
**LARTIGUE** Martine  
**LIAGRE** Bertrand  
**LOTFI** Hayat  
**MARION-THORE** Sandrine  
**MOREAU** Jeanne  
**PARTOUCHE** Christian  
**POUGET** Christelle  
**ROUSSEAU** Annick  
**SIMON** Alain  
**TROUILLAS** Patrick  
**VIANA** Marylène  
**VIGNOLES** Philippe

PHARMACOGNOSIE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  
BIOPHYSIQUE  
PHYSIOLOGIE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  
PHARMACODYNAMIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE  
BIOCHIMIE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
PHARMACODYNAMIE  
SCIENCES BIOLOGIQUES  
TOXICOLOGIE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
IMMUNOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACIE GALENIQUE  
BIOMATHEMATIQUE  
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE  
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE  
PHARMACIE GALENIQUE  
INFORMATIQUE

**PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY** Jean-Michel

ANGLAIS

# Remerciements

*A Monsieur le Professeur BUXERAUD,  
Professeur de Chimie thérapeutique,  
Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,  
Veuillez accepter mes sincères remerciements.  
Soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude.*

*A Madame MOREAU,  
Maître de Conférences en Immunologie,  
Pour avoir bien voulu m'épauler dans ce travail,  
Et m'avoir consacré beaucoup de temps,  
Recevez tous mes remerciements et ma respectueuse reconnaissance.*

*A Madame VERGNE-SALLE,  
Chef de clinique de Rhumatologie,  
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,  
Recevez tous mes remerciements.*

*A Monsieur JAUBERT,  
Pharmacien titulaire de la Pharmacie de Beaubreuil,  
Pour m'avoir accueillie chaleureusement au sein de votre pharmacie,  
Et avoir accepté de faire partie de ce jury,  
Acceptez mes sincères remerciements et ma gratitude.*

*A mes parents qui m'ont permis,  
par leur soutien et leur affection de poursuivre ces études.*

*A Renaud, dont la présence dans les moments difficiles,  
m'a apporté réconfort et encouragements.*

*A tous mes amis, et plus particulièrement,  
Laurence, Pierre, Marion, Benoit, Véronique et Amandine.*

# Plan

## Introduction

### I. Définition- Epidémiologie

### II. Physiopathologie

1. Phase de déclenchement
  - a. Facteurs psychologiques
  - b. Facteurs hormonaux
  - c. Facteurs environnementaux
  - d. Facteurs génétiques
2. Phase d'inflammation et de recrutement
  - a. Acteurs cellulaires
    - 1) Les cellules présentant l'antigène
    - 2) Lymphocytes T
    - 3) Lymphocytes B
    - 4) Synoviocytes
  - b. Acteurs intercellulaires : les cytokines
    - 1) Cytokines pro-inflammatoires
    - 2) Cytokines anti-inflammatoires
    - 3) Rôle des cytokines dans l'inflammation rhumatoïde aiguë
  - c. Les acteurs intracellulaires : les voies de signalisation
    - 1) Le TRAF/I $\kappa$ BK/NF $\kappa$ B
    - 2) La voie des MAP kinases (MAPK)
    - 3) La voie de la phosphoinositide-3 kinase
    - 4) La voie JAK/STAT
3. Phase de destruction articulaire

4. Phase de réparation
5. Immunopathologie des lésions extra-cellulaires

### **III. Manifestations de la polyarthrite rhumatoïde**

1. La polyarthrite débutante
  - a. Eléments cliniques
    - 1) Caractères des arthrites
    - 2) Topographie des arthrites
    - 3) Signes généraux et d'accompagnement
  - b. Eléments biologiques
2. La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état
  - a. Atteintes articulaires
    - 1) Topographie des atteintes articulaires
    - 2) Signes radiologiques
  - b. Manifestations extra-articulaires
  - c. Signes biologiques
3. Evolution

### **IV. Traitements de la polyarthrite rhumatoïde**

1. Principes généraux
  - a. Objectifs
  - b. Moyens de traitement
2. Traitements symptomatiques
  - a. Traitements médicamenteux administrés par voie générale
    - 1) Les antalgiques
    - 2) Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
    - 3) Les glucocorticoïdes
  - b. Traitements locaux
    - 1) Traitements médicamenteux

## 2) Orthèses et réadaptation fonctionnelle

### 3. Traitements de fond

- a. Les antipaludéens de synthèse
- b. Les sels d'or
  - 1) Les sels d'or injectables
  - 2) Les sels d'or *per os*
- c. La sulfasalazine
- d. Les dérivés sulfhydrylés
  - 1) La D-pénicillamine
  - 2) La tiopronine
- e. Le méthotrexate
- f. Le léflunomide
- g. Les immunosuppresseurs
  - 1) La ciclosporine A
  - 2) Les alkylants : cyclophosphamide et chlorambucil
  - 3) L'azathioprine
- h. Autres
  - 1) La dapsone
  - 2) Les tétracyclines

### 4. Les biothérapies anti-TNF $\alpha$

- a. TNF $\alpha$  et polyarthrite rhumatoïde
- b. Les différents inhibiteurs du TNF $\alpha$ 
  - 1) Généralités
  - 2) Anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ 
    - L'infliximab
    - L'adalimumab
  - 3) Récepteurs solubles du TNF
- c. Mécanisme d'action
- d. Effets indésirables



- 1) Le risque infectieux
  - 2) Le risque tumoral
  - 3) Immunogénicité et auto-immunité
  - 4) Risque cardiaque
- e. Contre-indications et interactions médicamenteuses

## **v. Agent anti-interleukine 1**

4. Biologie de l'interleukine 1
  - a. Différentes formes de l'IL-1
  - b. Les récepteurs de l'IL-1
  - c. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1
5. Rôle de l'IL-1 et de l'Il-1Ra dans la polyarthrite rhumatoïde
6. Différentes stratégies anti-IL-1
7. L'anakinra : KINERET\*
  - a. Présentation
    - 1) Introduction
    - 2) Modalités de prescription et formes pharmaceutiques
  - b. Principe actif
  - c. Indication et place dans la stratégie thérapeutique
  - d. Posologie et mode d'administration
  - e. Mécanisme d'action
  - f. Pharmacocinétique
  - g. Efficacité
    - 1) Critères d'évaluation des traitements
    - 2) Les différentes études
      - Etude de Bresnihan et al. et son extension
      - Etude de Cohen S, Hurd E et al. et son extension
      - Etude de Cohen S, Moreland LW et al.
      - Conclusion sur l'efficacité de KINERET\*

h. Tolérance et effets secondaires

- 1) Tolérance globale
- 2) Les réactions au point d'injection
- 3) Les réactions allergiques
- 4) Les pathologies malignes
- 5) Les infections
- 6) Les neutropénies
- 7) L'immunogénicité
- 8) Surdosage

i. Interactions médicamenteuses

j. Contre-indications et mises en garde

k. Grossesse et allaitement

l. Utilisation pratique

- 1) Informations concernant l'auto-administration : le dispositif SIMPLEJECT\*
- 2) Conseils pratiques
- 3) Gestion des réactions au point d'injection
- 4) Surveillance du traitement

m. Perspectives d'indications thérapeutiques pour l'anti-interleukine 1

## **Conclusion**

# Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est une affection auto-immune inflammatoire chronique, caractérisée par une synovite à tendance destructrice favorisant les déformations articulaires. Cette maladie, qui touche préférentiellement le sexe féminin, constitue un réel problème de santé publique, notamment par l'invalidité qu'elle entraîne. Si encore aujourd'hui la cause initiale de cette pathologie demeure inconnue, des progrès majeurs ont été effectués dans le mécanisme responsables de la maladie. On sait à présent que cette maladie est soumise à des facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et surtout immunologiques.

Actuellement il n'existe pas de traitement curatif : la stratégie thérapeutique repose sur l'association entre un traitement symptomatique visant à améliorer la qualité de vie du malade et un traitement de fond destiné à ralentir ou stopper la progression de la maladie. L'arsenal thérapeutique dans cette pathologie est important ; en effet, le rhumatologue a à sa disposition un grand nombre de molécules. Cependant, le choix du traitement de fond reste délicat : ce dernier devra être adapté à chaque patient en tenant compte notamment des effets indésirables qu'il est susceptible d'entraîner, et de l'évolution de la maladie.

La connaissance plus précise de la pathogénie, notamment la mise en évidence du rôle majeur du TNF $\alpha$  et de l'interleukine-1, a permis de mettre au point de nouveaux traitements. On dispose aujourd'hui de traitements capables d'inhiber les effets pathogènes de ces deux cytokines et donc d'interférer avec les processus physiopathologiques de la maladie. Parmi ces traitements, l'anakinra, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, a prouvé son efficacité sur les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde lorsqu'il est administré en association avec du méthotrexate chez des patients dont la réponse au méthotrexate n'est pas satisfaisante. Lors des études cliniques, ce principe actif a également montré un bon profil de tolérance Cette nouvelle biothérapie constitue une nouvelle alternative dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, d'autant plus intéressante pour le malade qu'elle peut être administrée en ambulatoire.

# I. Définition- Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes articulaires inflammatoires. Maladie inflammatoire du tissu conjonctif à prédominance synoviale, la PR est classée parmi les pathologies dites systémiques et les maladies auto-immunes (3). C'est une affection très hétérogène, ce qui explique les difficultés de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Certaines PR s'avèrent très bénignes, d'autres au contraire sont d'une agressivité redoutable et résistent aux divers traitements.

La PR peut se présenter sous deux aspects cliniques parfois associés :

- le plus souvent il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, susceptible d'entraîner déformations et destructions articulaires. Les lésions apparaissent suite à la prolifération intra-articulaire de la synoviale et du tissu de granulation constituant le pannus qui envahit peu à peu l'articulation. La PR peut donc être considérée comme une affection tumorale proliférante non maligne localisée.

- d'autre part, la PR peut apparaître comme une maladie systémique, véritable connectivite, entraînant des manifestations extra-articulaires parfois graves pouvant compromettre le pronostic vital.

Les études épidémiologiques sur la PR sont difficiles et donnent des résultats souvent divergents à cause de l'hétérogénéité de la maladie et surtout de par l'absence de marqueur biologique ou radiologique spécifique de la PR au début. Sa prévalence est estimée à 0,5 à 1% de la population adulte. C'est une pathologie présente dans le monde entier.

La polyarthrite rhumatoïde peut apparaître à tout âge, mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. Dans cette tranche d'âge, la prédominance féminine est très marquée : une femme pour quatre hommes. Cette différence s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints : la fréquence des formes familiales serait de 10% (1).

La PR pose un véritable problème de santé publique ; ses conséquences socioéconomiques et familiales sont multiples. En effet, plus de la moitié des malades sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle moins de 5 ans après le début de la maladie et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. Les dépenses

engagées par cette pathologie sont très élevées : perte de salaire, hospitalisation, soins médicaux.... De plus, elle est fréquemment à l'origine de difficultés familiales.

La PR provoque une augmentation de la mortalité qui est multipliée par 2,26 par rapport à la population témoin du même âge. La durée de vie des patients atteints de formes graves est diminuée de 5 à 10 ans.

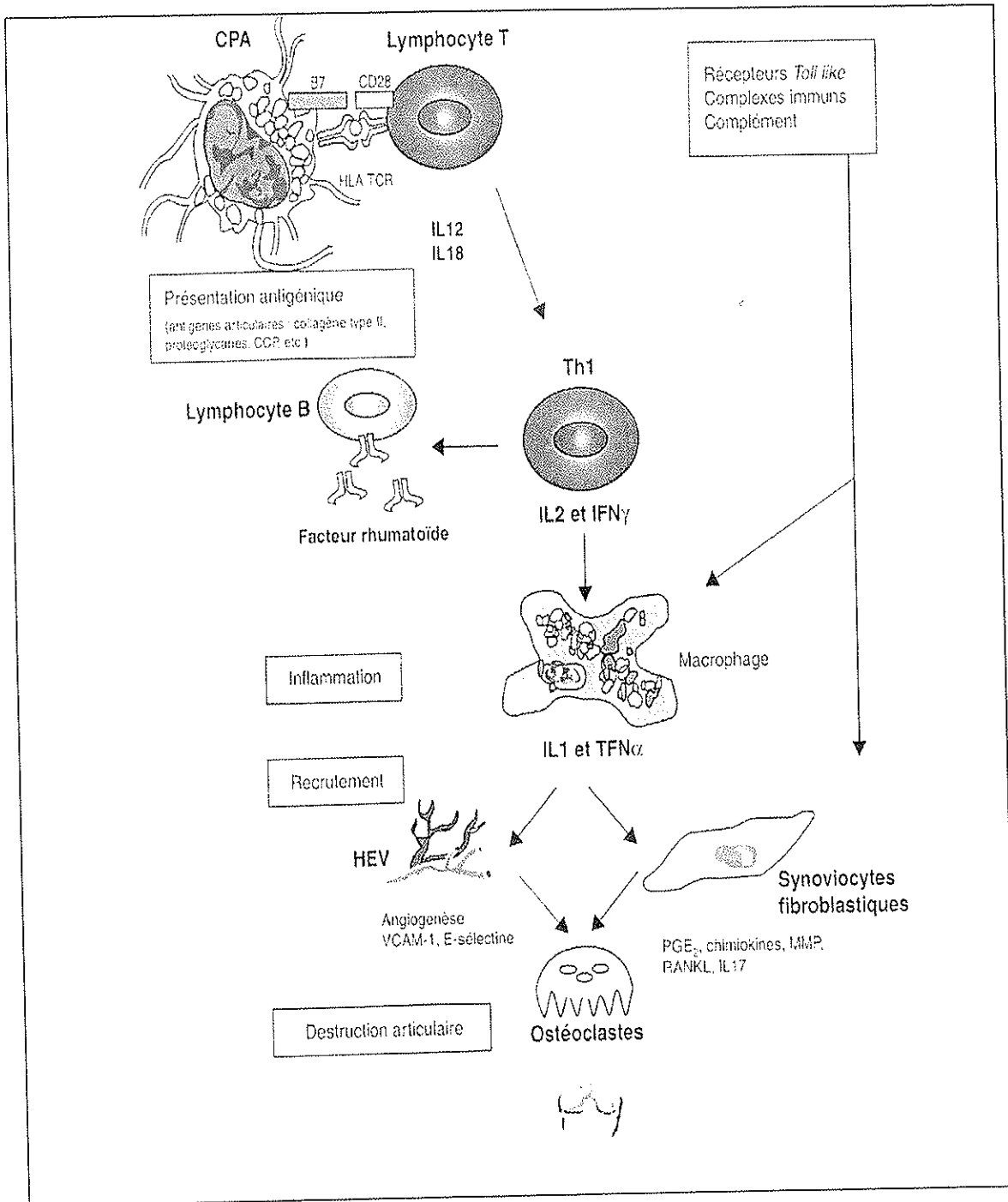
La polyarthrite rhumatoïde nécessite donc une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec un suivi très régulier de la part du rhumatologue.

## II. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie auto-immune dont la physiopathologie est aujourd'hui la mieux connue, car la plus étudiée. Cependant, l'antigène (Ag) responsable de la PR reste toujours inconnu. La PR est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs à la fois hormonaux, environnementaux, psychologiques, génétiques et immunologiques qui contribuent au développement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale. Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et impliquent à la fois l'immunité innée (cytokines, complément), mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentant l'Ag, les lymphocytes T et B.

De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de déclenchement impliquant surtout l'immunité innée, une phase d'inflammation de la membrane synoviale où prend plutôt part l'immunité acquise, et une phase de destruction articulaire secondaire à l'action des cytokines et à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose (11). Cette description est artificielle. En effet, il est possible que plusieurs phases se déroulent en même temps sur des sites différents d'une même articulation. Les phases d'initialisation et d'inflammation pourraient être communes à de nombreux rhumatismes inflammatoires alors que la phase de prolifération synoviale aboutissant à la destruction de l'articulation serait propre aux rhumatismes érosifs comme la PR. (1)

La physiopathologie de la PR pourrait donc être comparée à un puzzle dont certaines pièces sont aujourd'hui identifiées mais dont l'agencement final reste encore mal connu.



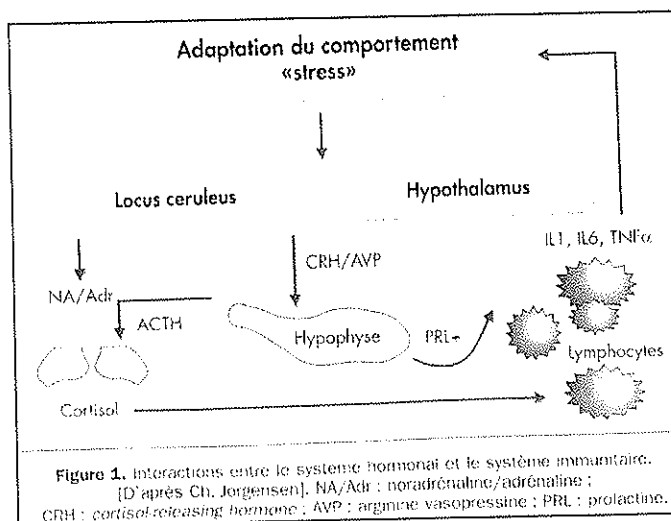
Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (11)

# 1. Phase de déclenchement

Comme beaucoup de pathologies auto-immunes, la PR est une maladie multifactorielle : elle survient sur un terrain particulier où interviennent une susceptibilité familiale, des facteurs génétiques et endocriniens. Sur ce terrain privilégié, des causes environnementales et un stress psychologique pourraient favoriser l'éclosion d'un processus auto-immun. Le ou les antigènes déclenchants restent inconnus. Cependant, certains « candidats » sont régulièrement évoqués. Il s'agit aussi bien d'antigènes endogènes comme le collagène II, la glycoprotéine 39 du cartilage, .... , que d'antigènes exogènes comme certains agents infectieux bactériens ou viraux, ou certaines protéines du choc thermique ; pour l'instant, rien de définitif n'a été adopté. (1)

## a. Facteurs psychologiques

Ils sont particulièrement importants au cours de la PR. Il n'a pas été mis en évidence de terrain psychologique particulier favorisant le développement de la maladie. Cependant, la maladie elle-même ou simplement une poussée inflammatoire peut être induite par un traumatisme affectif, moins souvent par un choc physique. Il n'est pas exceptionnel de voir une PR apparaître dans les semaines ou les mois qui suivent un évènement traumatisant de la vie tel qu'un divorce, un décès brutal.... Ces notions sont importantes car elles peuvent, devant un rhumatisme inflammatoire au début, orienter le diagnostic. Il est possible que, dans ces situations, des médiateurs solubles sécrétés par le cerveau agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et déclenchent des perturbations immunitaires, peut-être par l'intermédiaire de neuropeptides.



Facteurs psychologiques intervenant dans le déclenchement de la PR (1)

La PR peut également apparaître dans les suites d'un accouchement. (1)



## b. Facteurs hormonaux

Les hormones modulent la réponse immunologique. Ainsi, la prolactine et les estrogènes stimulent le système immunitaire, l'équilibre étant maintenu par l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone. A l'inverse de nombreuses cytokines régulent la sécrétion hormonale, ce qui témoigne de l'étroite interaction entre les systèmes immunitaire et endocrinien (9). Certaines données cliniques permettent de soupçonner l'intervention de facteurs endocriniens, qui faciliteraient le passage de la PR de la phase d'initialisation à la phase inflammatoire.

Cette maladie a une prédominance féminine marquée. Elle survient souvent en période pérимénopausique. Une rémission est fréquente pendant la grossesse alors qu'une poussée survient pratiquement de façon constante au décours de l'accouchement. L'utilisation d'une contraception estroprogestative orale avant le début de la maladie diminue la sévérité de la PR sans en réduire l'incidence. Tous ces éléments évoquent l'influence des estrogènes dans le développement de la PR même si chez ces femmes, il n'y a pas d'anomalie du métabolisme des estrogènes ou de la progestérone. (1)

La PR masculine est parfois associée à une hypoandrogénie : une baisse des taux sériques de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA) et une inversion du rapport estrogènes sur androgènes ont été rapportés. De plus, une diminution des taux sériques de testostérone associée à la présence de la molécule HLA B15 favorise la survenue d'une PR chez l'homme (1).

Il existe au cours de la polyarthrite rhumatoïde une dysrégulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. Les taux de base de cortisol sont normaux mais la réponse cortisonique à un stress serait insuffisante. Le rythme circadien de la sécrétion de cortisol semble altéré.

On observe également chez certaines patientes une dysrégulation portant sur la prolactine dont les taux sériques ne sont pas augmentés mais dont le rythme circadien serait modifié. De plus, l'allaitement maternel multiplie par 5 le risque de développer une PR. Il semblerait, d'autre part, que les femmes ayant allaité font des PR plus sévères que celles qui n'ont pas allaité.

### c. Facteurs environnementaux

Des études de terrain ont mis en évidence d'une part une différence de prévalence de la PR entre les populations rurales et urbaines et d'autre part, une expression moins sévère de la maladie chez les Grecs que chez les Anglais atteints. Ces données suggèrent donc que les facteurs d'environnement peuvent influencer à la fois la prévalence et l'expression de la polyarthrite rhumatoïde (9). Parmi ceux-ci, des agents infectieux ont une place importante : les mycobactéries notamment *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, le virus d'Epstein-Barr, et certains rétrovirus. Ces agents pourraient éventuellement initier la pathologie par un mécanisme de similitude moléculaire. En effet, certains antigènes bactériens ont une structure moléculaire proche de celle d'antigènes articulaires : par exemple, la protéine du choc thermique HSP 65 et une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante.

De plus, il existe une homologie de séquence entre l'épitope partagé et la protéine DNA-J d'*E coli*. Ce « mimétisme moléculaire » pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Ces facteurs infectieux pourraient donc de façon non spécifique déclencher une PR qui apparaît alors comme un syndrome post-infectieux.

Il faut noter que le tabagisme augmenterait la fréquence et la sévérité de la maladie.

(1)

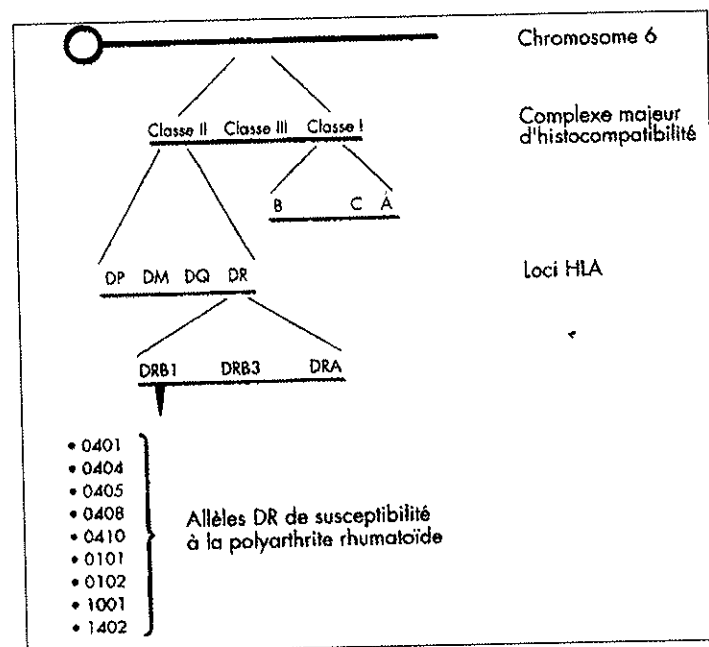
### d. Facteurs génétiques

Les mécanismes de déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde font intervenir un terrain génétique de susceptibilité. Le poids de la génétique dans la survenue de la maladie est estimé à 30%. Les études de jumeaux atteints ont établi une concordance de 15 à 30% chez les jumeaux homozygotes, de 5 à 10% chez les jumeaux dizygotes (8). Différents gènes peuvent intervenir dans la susceptibilité à la PR : les gènes codant pour les chaînes  $\alpha$  ou  $\beta$  du récepteur des lymphocytes T, les gènes des immunoglobulines, les gènes du système de l'apoptose, les séquences régulatrices du TNF $\alpha$  (1).

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la surface des cellules présentant l'Ag. Ces molécules ont une structure dimérique composée de chaînes peptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , avec un site de liaison pour les peptides antigéniques (11). Les gènes du système HLA de classe II jouent probablement un rôle de régulation dans la présentation

antigénique mais également dans l'expression quantitative des molécules de classe II à la surface des cellules. Ils sont situés sur le bras court du chromosome 6 (1).

Il existe une forte association entre la PR et les allèles HLA DR  $\beta$ 1, en particulier DR  $\beta$ 1\*04 (anciennement DR4) et /ou DR  $\beta$ 1\*01 (DR1). De façon plus précise, les « allèles à risque », déterminés par des techniques de biologie moléculaire, sont : DR  $\beta$ 1\*0401, 0404, 0405, 0408, 0410, 0101, 0102, 1001 et DR  $\beta$ 1\*1402. Près de 80% des malades atteints de PR sont porteurs d'au moins un allèle à risque, contre environ 30% des individus sains (12). Ces gènes entraînent une certaine susceptibilité au développement de la PR et semblent surtout intervenir comme marqueur de sévérité : leur présence pourrait modifier l'expression de la maladie. Ainsi, les PR graves comportant destructions articulaires et /ou manifestations extra-articulaires sont beaucoup plus souvent associées à un allèle à risque que les formes bénignes. Le fait d'avoir deux allèles à risque semble augmenter la probabilité d'avoir une PR grave. La gravité de la maladie pourrait donc être au moins en partie liée au nombre d'allèles à risque présents. A l'inverse, le fait de n'avoir aucun de ces allèles serait un facteur de bon pronostic (1).



Représentation schématique de l'organisation du système majeur d'histocompatibilité situé sur le chromosome 6 illustrant la localisation des allèles DR et du locus DRB1 (1).

Cependant, le poids de chaque allèle de susceptibilité n'est pas le même : l'allèle DR  $\beta$ 1\*0401 est pratiquement constamment associé aux formes de PR agressives avec production

de facteurs rhumatoïdes ainsi qu'aux formes avec manifestations extra-articulaires. A l'inverse, l'allèle DR  $\beta 1^*01$  est retrouvé chez des patients atteints de PR séronégatives, généralement moins agressives (12).

Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés située entre les positions 70 et 74 de la chaîne  $\beta$  (qui est également impliquée dans la reconnaissance antigénique) :

QKRAA (glutamine, lysine, arginine, alanine, alanine) pour DR  $\beta 1^*0401$

QRRAA pour DR  $\beta 1^*0404, 0405, 0408, 0101, 0102$

RRRAA pour DR  $\beta 1^*1001$  (12).

Cette séquence commune est appelée « épitope partagé ». Elle pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T. Trois principaux modèles ont été proposés :

-l'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide du soi et favoriser dans le thymus la persistance d'un clone de lymphocyte T autoréactif par sélection clonale positive. Ce clone autoréactif pourrait dans certaines conditions être activé et déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide du soi.

-l'épitope partagé se lierait spécifiquement avec l'antigène responsable de la PR. Une étude récente montre une affinité de l'épitope partagé pour les peptides citrullinés, qui représentent un groupe de peptides candidats à l'initiation de la maladie (11).

-l'épitope partagé interagirait avec un peptide antigénique exogène mais ayant une structure voisine à un peptide du soi. Cette théorie du « mimétisme moléculaire » a été observée pour une glycoprotéine du virus d'Epstein-Barr (la gp 110) mais aussi pour la protéine ADN-J d'*Escherichia coli* et les protéines du choc thermique (11).

De plus, cette zone commune pourrait influencer la réponse aux traitements ; les patients ayant cet épitope en « double dose » seraient de meilleurs répondeurs à certaines thérapeutiques (methotrexate et anti-TNF $\alpha$  notamment). D'un point de vue clinique, les gènes HLA DR n'ont aucun intérêt diagnostique : ce sont avant tout des facteurs pronostic.

D'autres gènes de classe II, les gènes DM et DQ, ainsi que certains génotypes du TNF $\alpha$  seraient peut-être des facteurs génétiques susceptibles d'influencer le cours de la maladie (1).

Lors de cette phase de déclenchement, un facteur encore à déterminer enclenche un processus qui peut être réversible dans un premier temps pour devenir irréversible après plusieurs mois. Une inflammation initiale démarre. Les synoviocytes transformés sont activés. L'angiogénèse est précoce et indispensable. Le « homing » lymphocytaire commence. Mais cette phase est infraclinique.

## 2. Phase d'inflammation et de recrutement

L'inflammation de la synoviale (ou synovite) implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires. L'ensemble de ces acteurs va transformer une articulation normale, calme en une articulation inflammatoire, siège d'une hypertrophie synoviale richement vascularisée (l'angiogénèse progresse), infiltrée par des cellules de l'inflammation et par des lymphocytes. Le pannus synovial, fait de cette hypertrophie synoviale infiltrée de cellules issues du sang périphérique, est la cause essentielle des dégâts de la PR. C'est le stade clinique de la maladie : le pannus est détectable à l'examen clinique, l'épanchement traduit l'inflammation (14).

### a. Acteurs cellulaires

#### 1) Les cellules présentant l'antigène

Les macrophages, les lymphocytes (Ly) B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène (Ag) aux Ly T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les Ly T. Les cellules dendritiques (CD) seraient les cellules qui présentent initialement l'Ag aux Ly T dans la PR : c'est le premier signal de la réponse immunitaire. Dans la synoviale rhumatoïde, les cellules dendritiques sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les chimiokines capables d'attirer les CD, c'est-à-dire MIP-3 $\alpha$  et  $\beta$  et les chimiokines CC, sont abondantes dans la synoviale (11). Les CD situées à proximité des lymphocytes peuvent avoir deux origines :

-celles d'origine lymphoïde sont porteuses des marqueurs CD8, DEC205 et d'antigènes de classe II. Elles induisent une réponse Th1 par l'intermédiaire de la sécrétion d'interleukine 18 (IL-18).

-celles qui sont d'origine myéloïde sont CD8 négatives et induisent une réponse de tolérance vis à vis de l'Ag.

Les cellules dendritiques portent également à leur surface des molécules de costimulation de la famille B7 qui, en se liant aux molécules CD28 des Ly T, constituent le deuxième signal de la réponse immunitaire (1).

Les CD pourraient participer à la pérennisation de l'inflammation par un défaut de régulation de la présentation antigénique. Un défaut d'apoptose des CD favorisé par des facteurs anti-apoptosiques présents dans l'environnement synovial pourrait prolonger anormalement leur durée de vie. Le ou les antigènes arthritogènes seraient ainsi présentés de manière anormalement prolongée et pourraient de ce fait favoriser la pérennisation de l'inflammation (11).

## 2) Lymphocytes T

Chez les patients atteints de PR, la proportion de Ly T autoréactifs c'est-à-dire capable de réagir avec les peptides du soi, serait plus élevée que chez les patients normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Dans le thymus, les Ly T qui reconnaissent les autopeptides associés aux molécules HLA de classe II présentés par les CPA, subissent une délétion clonale par apoptose. Cette sélection dite négative serait déficiente chez les malades atteints de PR ce qui contribuerait à la survie d'un plus grand nombre de Ly T autoréactifs (11).

Il existe dans la synoviale rhumatoïde un important infiltrat lymphocytaire de topographie périvasculaire prenant l'aspect d'un follicule lymphoïde. Les Ly Th1 y sont particulièrement abondants (les Ly naïfs, après reconnaissance de l'Ag vont se différencier en Ly T producteurs d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ), d'IL-2 et IL-17 : cette réponse est dite Th1 par opposition à la réponse Th2 qui se traduit par la production d'IL-4). La plupart des Ly synoviaux expriment à la fois les marqueurs CD4 et CD45 R0 ; ce sont des Ly T auxiliaires de mémoire. La synoviale rhumatoïde contient également des Ly T régulateurs CD4+CD25+, qui sont capables d'inhiber l'expansion clonale des Ly CD4+ et qui contrôlent l'activation des Ly T (11).

D'autres types cellulaires sont retrouvés dans la synoviale rhumatoïde. Il s'agit de Ly T CD4+ CD28- qui sont cytotoxiques (cellule natural killer ou NK). Il y aurait une corrélation entre l'infiltrat CD4+ CD28-, les lésions viscérales de la PR et la présence de nodules rhumatoïdes (1).

Les lymphocytes T activés interagissent avec les cellules endothéliales qui composent l'endothélium des veinules postcapillaires. Ces cellules endothéliales sont activées par des

cytokines produites par des monocytes ou des Ly T activés. Cellules endothéliales et Ly T activés expriment alors des molécules d'adhésion (sélectines et intégrines) qui interagissent entre elles. Cette interaction permet la diapédèse des Ly T circulants qui passent alors dans la membrane synoviale, puis dans la synoviale. Ces Ly T nouvellement arrivés dans la synoviale, produisent des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes : Ly B, macrophages, cellules endothéliales et fibroblastes. Celles-ci libèrent à leur tour chimiokines et molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement des monocytes et de polynucléaires neutrophiles circulants. L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé homing ou adressage. Les synoviocytes en contact direct avec des Ly T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse comme la prostaglandine E2 (PGE<sub>2</sub>), la métalloprotéinase et l'IL-6. Les Ly T interagissent aussi avec les macrophages et les CPA amplifiant la réaction inflammatoire. Si l'importance des Ly T est indiscutable dans la maladie, leur présence n'est pas indispensable à l'entretien de l'inflammation locale de l'articulation qui dépend plus des synoviocytes (11).

### 3) Lymphocytes B

L'infiltrat cellulaire synovial comporte également des Ly B. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les Ly B peuvent se comporter comme de véritables cellules présentatrices d'antigène car ils sont capables de présenter des Ag aux Ly CD4+. En effet, grâce aux facteurs rhumatoïdes membranaires, ils captent des complexes immuns. Les Ag présents dans ces complexes pourraient subir un apprêtement avant d'être présentés par les molécules HLA DR (11). Cette fonction de présentation peut donc être très importante pour le déclenchement et la persistance de l'auto-immunité.

Outre sa fonction de CPA, le Ly B peut sécréter de nombreuses cytokines dont le TNF $\alpha$ , qui peuvent amplifier la réaction immunitaire et l'inflammation.

Enfin, le Ly B est le précurseur du plasmocyte responsable de la sécrétion des anticorps (Ac) (16), dont certains sont détectés dans la PR (facteurs rhumatoïdes et Ac anticollagène). Les Ly B produisent notamment des Ac anti-citrulline. Ces auto-Ac sont très intéressants pour le diagnostic car ils sont très spécifiques de la PR (95%) et sont présents dès le début des signes cliniques. Ils sont dirigés contre des protéines citrullinées produites par déimination de résidu arginine par une peptidylarginine déiminase ; ils reconnaissent les résidus citrullinés de protéines comme la filagrine, le collagène et la fibrine (11). Il n'a pas été décrit pour l'instant de rôle pathogène pour ces Ac (16).

#### 4) Synoviocytes

La synovite rhumatoïde est à la fois l'hypertrophie de la membrane synoviale et l'invasion des tissus voisins. Cette membrane synoviale devenue agressive, appelée pannus, est parfois comparée à une tumeur de malignité locale. Les synoviocytes se répartissent en macrophages (cellules A) et en fibroblastes synoviaux (cellules B). Ces derniers ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celles des cellules cancéreuses. Ils possèdent des caractéristiques les rapprochant des cellules tumorales : leur morphologie, la perte d'inhibition de contact, activation de plusieurs oncogènes comme *egr-1*, *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *c-ras*, *c-sis*, détection d'une activité télomérase comme dans une tumeur (14). La prolifération anormale des synoviocytes de la PR pourrait s'expliquer par un défaut d'apoptose. Ce taux anormalement bas d'apoptose synoviale pourrait être liée à des mutations de gènes contrôlant l'apoptose, comme le gène de la protéine p53 (protéine suppressive des gènes tumoraux) (14).

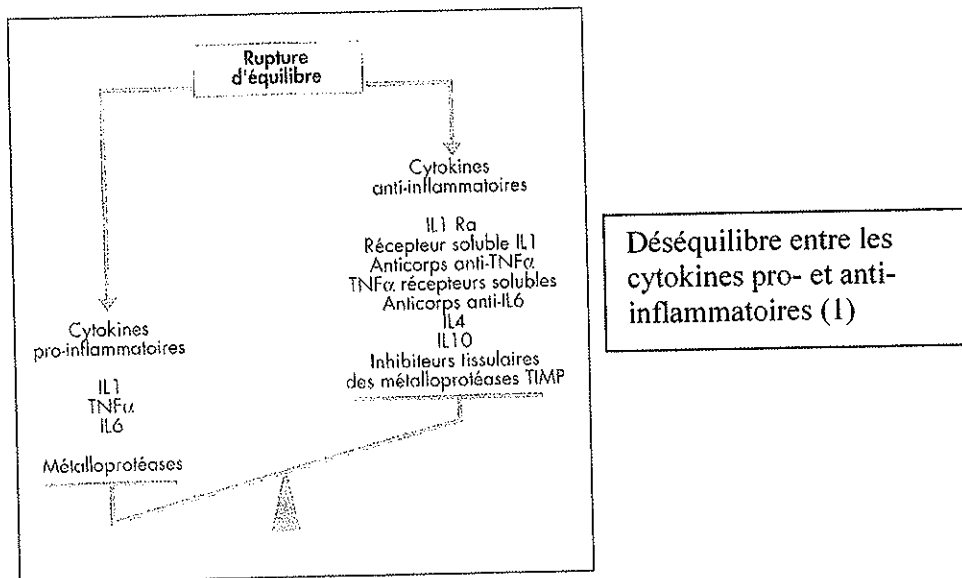
Les synoviocytes macrophagiques activés seraient les véritables moteurs de la réaction inflammatoire en produisant deux catégories de médiateurs :

- les médiateurs «primaires » ne nécessitant pas de synthèse protéique : prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres et enzymes. Les enzymes sécrétées sont de plusieurs types : métalloprotéinases dont les collagénases et les gélatinases, aggrecanases, cystéine protéases. Toutes ces enzymes protéolytiques participent de façon importante à la destruction articulaire.
- les médiateurs secondaires requérant une synthèse protéique *de novo*: les cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 et TNF $\alpha$ . Ces cytokines jouent un rôle clé dans le développement de la réaction inflammatoire locale et systémique car elles sont capables d'induire à leur tour la synthèse de la plupart des protéines et des médiateurs primaires de l'inflammation (PGE<sub>2</sub>, NO, radicaux libres) par action autocrine mais aussi grâce à un système paracrine agissant sur les cellules avoisinantes comme les chondrocytes, les cellules endothéliales et les synoviocytes. Ces derniers, stimulés par l'IL-1 et le TNF $\alpha$  produisent facteurs de croissance et cytokines pro-inflammatoires (11).



## b. Acteurs intercellulaires : les cytokines

La polyarthrite rhumatoïde est peut-être la maladie chronique qui traduit le mieux le rôle physiopathologique direct des cytokines. Il s'agit de molécules protéiques de petit poids moléculaire assurant les communications intercellulaires. Certaines sont présentes dans le cytoplasme et sur les membranes, la plupart sont sécrétées. Les cytokines fonctionnent le plus souvent en réseau. Leur effet global dépend du tissu où elles exercent leur action (15). Il existe dans la PR un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF $\alpha$  et l'IL-6 sécrétées en excès par les synoviocytes et les macrophages, et les cytokines et les récepteurs solubles anti-inflammatoires tels que l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, l'IL-1Ra qui sont en quantité insuffisante (1).



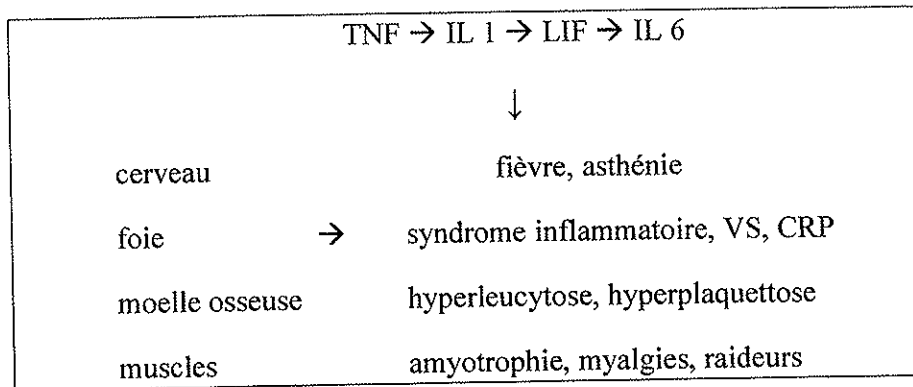
### 1) Cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires sont produites par les macrophages et les synoviocytes. Elles sont représentées dans la PR essentiellement par le TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8 ; elles sont liées par une cascade d'activations où le TNF $\alpha$  et l'IL-1 stimulent réciproquement leur production. De plus, l'IL-1 et le TNF $\alpha$  activent la production d'IL-6, d'IL-8, de LIF (leukemia inhibitory factor), et de facteurs de croissance par les fibroblastes.

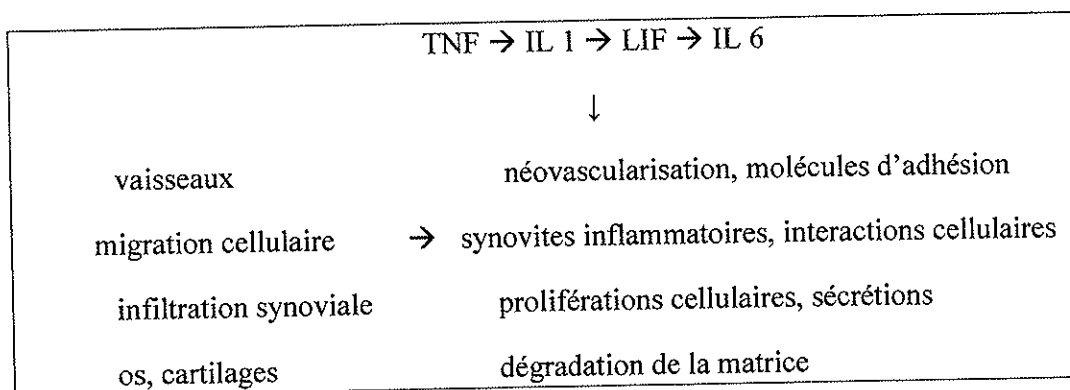
Les effets systémiques de ces cytokines correspondent à plusieurs éléments cliniques fréquents au cours de la PR : fièvre et asthénie, hyperleucocytose et hyperplaquettose,

syndrome inflammatoire biologique, amaigrissement. L'IL-6 et le LIF jouent un rôle critique dans la production hépatique des protéines de l'inflammation comme la CRP.

Mais ces cytokines ont surtout des effets locaux qui contribuent à l'initialisation et la chronicité du processus inflammatoire intra-articulaire, responsable de la destruction des articulations (17).



Effets systémiques des cytokines pro-inflammatoires



Effets intra-articulaires des cytokines pro-inflammatoires

- Le TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  est doué de multiples fonctions biologiques : par exemple, il module la croissance, la différenciation et le métabolisme d'une grande variété de cellules. Avec l'IL-1, c'est un puissant inducteur de la réponse inflammatoire.

Les principaux effets biologiques inflammatoires sont :

-sur l'endothélium :

- augmentation de l'expression des adhésines (sélectines, ICAM-1, VCAM-1),
- activation de l'angiogénèse (le TNF $\alpha$  augmente l'expression des facteurs de l'angiogénèse comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), le PAF (plateket activating factor), le monoxyde d'azote, le VCAM-1 soluble),
- effet procoagulant.

-sur les populations cellulaires :

- immunomodulation (activation des Ly en aigu, inhibition des Ly en chronique, activation des polynucléaires neutrophiles),
- prolifération des fibroblastes, augmentant ainsi le pannus synovial.

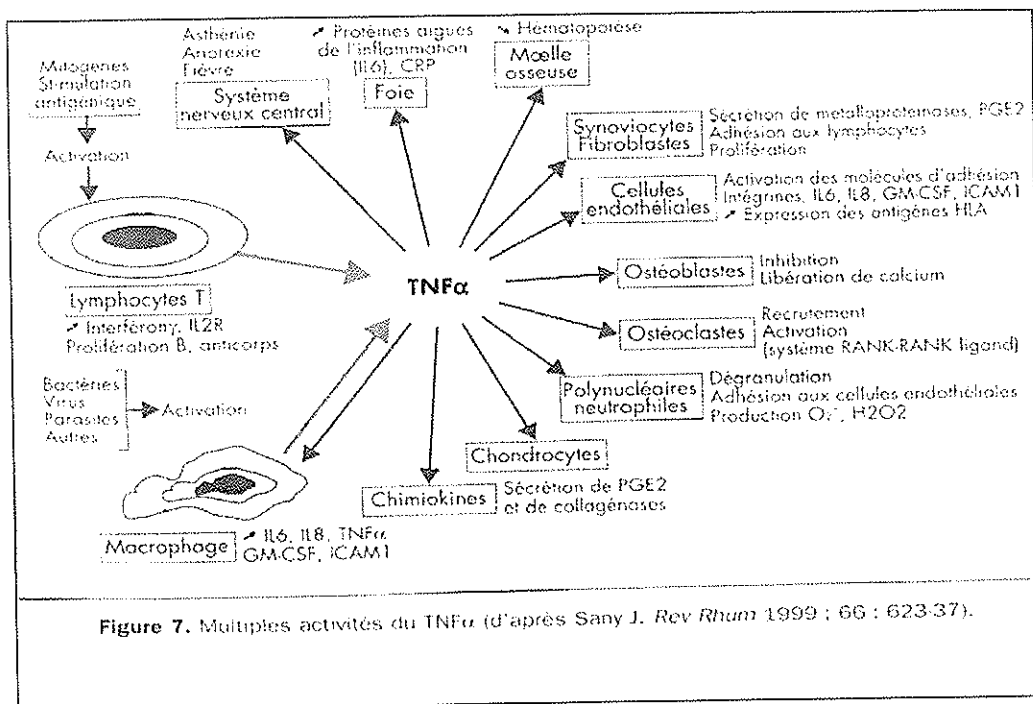
-sur les médiateurs chimiques inflammatoires :

- induction de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, GM-CSF),
- induction de la production de chémokines pro-inflammatoires : RANTES, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1,
- induction de la production de médiateurs inflammatoires : PGE<sub>2</sub>, leukotriènes, PAF, oxyde nitrique, produits réactifs de l'oxygène,
- induction de la production de métalloprotéases : collagénases, gélatinase type IV, stromélysine 1 qui sont les médiateurs de la destruction osseuse et cartilagineuse (18),
- diminution de l'expression des cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et IL-4.

Le TNF $\alpha$  est également un médiateur de la douleur, de la cachexie et de la fièvre. Enfin, il agit au niveau des os par induction de l'ostéolyse par inhibition de la formation osseuse et activation de la résorption osseuse par les ostéoclastes (5).

Les preuves du rôle majeur du TNF $\alpha$  dans la PR sont tirées des données expérimentales et humaines. Elles ont abouti à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en clinique

humaine, qu'il s'agisse des anticorps humanisés (influximab REMICADE\*) ou des récepteurs solubles du TNF $\alpha$  (étanercept ENBREL\*) (18).



Référence : (1)

### - L'IL-1

L'IL-1 et le TNF $\alpha$  ont de nombreuses propriétés en commun : ce sont les médiateurs clés de l'inflammation et de la destruction articulaire de la PR.

L'IL-1 a un rôle majeur dans les processus destructeurs observés dans la PR :

- elle agit sur l'inflammation synoviale en activant les monocytes/macrophages, en augmentant l'expression de PGE<sub>2</sub>, NO, des chémokines et des molécules d'adhésion, en activant les Ly T et B, en augmentant l'activité de la COX2, en augmentant l'expression des gènes de l'IL-6 et TNF $\alpha$ .

- elle participe à la formation du pannus : elle induit la production de métalloprotéases et la prolifération des fibroblastes.

- elle accélère la mort des chondrocytes, augmente l'érosion de surface, l'altération du collagène, tout en provoquant une diminution de la synthèse des protéoglycanes : elle participe donc à la destruction du cartilage.

- elle active la résorption osseuse par augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et induction de l'activité ostéoclastique (18).

## - L'IL-6

C'est une cytokine pléiotrope produite par une grande variété de cellules sous l'effet du TNF $\alpha$  et de l'IL-1. Elle est à l'origine de la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le parenchyme hépatique et possède des propriétés de pyrogène endogène. L'IL-6 a la propriété de freiner la production d'IL-1 et de TNF $\alpha$  ainsi que l'expression des chimiokines. Il s'agit donc d'une cytokine pro et anti-inflammatoire. (18)

## 2) Cytokines anti-inflammatoires

Les principales cytokines anti-inflammatoires sont l'IL-1Ra, l'IL-4, l'IL-10, et l'IL-13. L'IL-1Ra est produit par les mêmes cellules que celles sécrétant l'IL-1 $\beta$  alors que l'IL-4, 10 et 13 sont fabriqués par des lymphocytes CD4 Th2. La PR est une maladie où les Ly CD4 Th1 prédominent : cependant, les Ly Th2 auront un effet protecteur en inhibant l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , l'expression des molécules HLA de classe II et en induisant des inhibiteurs des métalloprotéases (13).

## - L'IL-1Ra

L'IL-1Ra a la propriété de se fixer sur le récepteur de l'IL-1 de type II, l'IL-1R II, et d'agir ainsi comme un inhibiteur compétitif de l'IL-1. Il n'a aucune activité agoniste. Il est nécessaire de saturer plus de 90% des récepteurs de l'IL-1 par de l'IL-1Ra pour inhiber les activités biologiques de l'IL-1 (18). Dans la PR, il y a un déficit relatif de la production de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 par les macrophages (1).

## - L'IL-4

L'IL-4 est le prototype d'une cytokine Th2. Elle réduit fortement la production de cytokines pro-inflammatoires par des fragments de la synoviale (17) : elle supprime l'activation de la transcription d'IL-1, TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$ . Par ailleurs, elle augmente l'expression de l'IL-1Ra, induisant un profil anti-inflammatoire (18). Enfin, l'IL-4 freine la prolifération des synoviocytes stimulés par des facteurs de croissance ainsi que la résorption osseuse.

## - L'IL-10

Cytokine Th2, l'IL-10 est en fait produite par bien d'autres types cellulaires que les lymphocytes Th2 : monocytes, cellules dendritiques, cellules épithéliales. Elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF $\alpha$  et reste sans effet sur la production d'IL-1Ra (18). Les monocytes et les lymphocytes B du sang et du site synovial

produisent au cours de la PR des quantités importantes d'IL-10 qui exerce un effet anti-inflammatoire mais qui reste néanmoins insuffisant. Cette production locale d'IL-10 contribue à l'infiltration lymphocytaire synoviale et à la production d'auto-anticorps (17).

### - L'IL-13

Produite par les Ly T, l'IL-13 supprime la synthèse des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et TNF $\alpha$  comme l'IL-4. Mais contrairement à l'IL-4 et l'IL-10, elle n'a pas d'effet immunosuppresseur sur les Ly T. Les taux d'IL-13 sont très faibles dans la synoviale rhumatoïde (18).

### 3) Rôle des cytokines dans l'inflammation rhumatoïde aiguë

Dans un premier temps, sous l'influence de divers stimulants non spécifiques (traumatisme, infection, réaction allergique, vaccination, dépôts de complexes immuns), les synoviocytes de type A (macrophages) et de type B (fibroblastes) vont produire du TNF $\alpha$  et du GM-CSF. La faible quantité fabriquée est tamponnée et neutralisée par les inhibiteurs naturels : les récepteurs solubles du TNF $\alpha$ . Les cytokines vont cependant augmenter la différenciation des cellules dendritiques résidentes en puissantes cellules présentant l'Ag qui vont induire une réponse spécifique T. Avec le temps, diverses molécules du milieu synovial vont être dégradées. Sur un terrain génétique prédisposé, les épitopes modifiés ou démasqués sont présentés sur leurs molécules HLA DR B1 par les cellules dendritiques et vont déclencher une réaction immunologique médiée par les cellules T et B. Le contact direct entre les Ly T et les cellules monomacrophagiques va provoquer une activation réciproque et la production de cytokines telles que l'IL-15 et l'IL-18 par les monocytes/macrophages (18). L'IL-15 est un puissant stimulant de la production d'IL-17 par les Ly T. L'IL-17 et l'IL-18 induisent l'expression de nombreux médiateurs de l'inflammation par activation du facteur de transcription NF $\kappa$ B (11). Une des cibles principales de ces cytokines sont les Ly T, qui à leur tour, vont induire la production d'IL-1 et de TNF $\alpha$  par les monocytes/macrophages.

A ce stade aigu de la réaction inflammatoire, TNF $\alpha$  et IL-1 vont favoriser l'expression de molécules d'adhésion (sélectines, intégrines, et superfamille des immunoglobulines) sur les cellules endothéliales et les leucocytes en association avec l'IL-8 et le GM-CSF. L'IL-8 est le chef de file de la famille des chimiokines dont le rôle principal est la chimiotaxie et dont un nombre important est produit par les macrophages et les fibroblastes synoviaux.

Cytokines, facteurs de croissance et chimiokines vont favoriser l'angiogénèse synoviale, à l'origine de la progression de la synovite. (18)

### c. Les acteurs intracellulaires : les voies de signalisation

Les différentes cellules de l'articulation sont activées au cours de l'inflammation rhumatoïde sous l'effet stimulant d'un complexe de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF $\alpha$ , l'IL-17 et l'IL-18 mais aussi des chémokines et de facteurs de croissance. Il en résulte une inflammation locale et systémique, une néoangiogenèse, et une hyperplasie du tissu synovial. Ces phénomènes sont mis en jeu sous l'effet de l'expression de gènes activés par diverses cytokines et autres facteurs via une cascade d'activation moléculaire, véritable courroie de transmission du signal inflammatoire (19).

En effet, lorsqu'une cytokine se fixe sur son récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme qui lui est associée. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes, les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription régulent la transcription et la traduction de protéines en agissant directement sur le promoteur de gènes. La phosphorylation du facteur de transcription par les protéines kinases permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou permet d'augmenter son affinité pour l'ADN par changement conformationnel. Les principales voies de signalisation impliquées dans l'inflammation sont :

- Le TRAF/I $\kappa$ BK/NF $\kappa$ B
- La voie des mitogen activated protein kinases (MAPK)/ AP-1
- La voie de la phosphoinositide-3 kinase
- La voie JAK/STAT (11).

#### 1) Le TRAF/I $\kappa$ BK/NF $\kappa$ B

NF $\kappa$ B est activé lorsqu'il est dissocié de I $\kappa$ B (11). En effet, il réside normalement dans le cytoplasme de nombreuses cellules articulaires (chondrocytes, synoviocytes, cellules endothéliales) sous forme inactive, car il est lié à des protéines inhibitrices, les inhibiteurs de NF $\kappa$ B ou I $\kappa$ B. C'est la dégradation de l'I $\kappa$ B qui va activer NF $\kappa$ B grâce à la kinase I $\kappa$ B.

NF $\kappa$ B est un dimère principalement constitué de deux sous-unités p50 et p65. Il a été décrit comme un facteur des cellules B capables de se lier à une séquence régulatrice du DNA codant pour la synthèse de chaînes légères  $\kappa$  des immunoglobulines (Ig). Il s'agit en fait d'un facteur de transcription ubiquitaire et majeur de l'inflammation. Il constitue un pivot de

l'activation de nombreuses voies de régulation de l'inflammation comme la synthèse d'IL-1 $\beta$  et du TNF $\alpha$  par les monocytes, de diverses molécules d'adhésion endothéliale, d'autres cytokines (IL-6, IL-8), de la NOS inductible, de la cyclooxygénase 2 et des métalloprotéases comme la collagénase 1 par les fibroblastes synoviaux. Son activation assure aussi l'inhibition de l'apoptose et contribue donc au développement et au maintien de l'hyperplasie synoviale (19).

## 2) La voie des MAP kinases (MAPK)

Il existe trois familles de MAPK : p38, Erk 1/2 (extracellular signal regulating kinases) et JNK (c-Jun-terminal-kinases). Ces enzymes sont activées sous l'effet des MAPK kinases. L'activation des MAPK diffère entre elles : Erk 1/2 sont activées surtout par des facteurs de croissance et de mitogènes alors que JNK et p38 sont surtout activées par des cytokines comme IL-1 et TNF $\alpha$ . Les MAPK régulent la phosphorylation et l'activation de facteurs de transcription de la famille AP-1 qui activent de nombreux gènes de l'inflammation (19). En effet, AP-1, tout comme NF $\kappa$ B, régulent l'activation des gènes codant pour les métalloprotéases, pour les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF $\alpha$ , mais aussi pour les prostaglandines, les médiateurs de l'angiogénèse (vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, chimiokines) et du recrutement cellulaire de la synoviale (11).

L'activation de p38 induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8, soit par activation directe de la transcription des gènes, soit par stabilisation de l'acide ribonucléique messenger. La p38 MAPK contrôle également la synthèse d'autres molécules impliquées dans l'inflammation telles que les chimiokines et les molécules d'adhésion mais aussi intervenant dans la synthèse des métalloprotéases responsables de la destruction cartilagineuse ou de la synthèse de prostaglandines (11).

## 3) La voie de la phosphoinositide-3 kinase

Cette enzyme induit la phosphorylation des lipides membranaires, les phosphoinositides. Elle est impliquée dans la prolifération et l'adhésion cellulaire, mais aussi dans l'apoptose et l'angiogénèse (11).

## 4) La voie JAK/STAT

Cette voie de signalisation est largement utilisée par les interférons et les cytokines de type 1 (IL-2 et IL-4). Elle active les molécules Janus kinases (JAK) qui en retour, phosphorylent et activent ainsi les protéines dites signal transducers and activators of



transcription ou STATS. Les STATS peuvent directement se transloquer au noyau où ils agissent comme facteurs de transcription mais peuvent aussi activer les voies des MAPK, qui ont une place très importante dans la PR. Parmi les cytokines d'intérêt dans la PR, l'IL-6 agirait dans les synoviocytes rhumatoïdes *via* ces voies JAK/STAT (19).

Toutes ces molécules de signalisation représentent de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de la PR. Des inhibiteurs de la p38 MAPK sont actuellement en essais thérapeutiques chez l'homme (11).

### 3. Phase de destruction articulaire

La destruction ostéoarticulaire qui peut toucher toutes les articulations, est la conséquence de la prolifération pseudotumorale de par l'action des cytokines. L'IL-1 et le TNF $\alpha$  participent à la destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

La prolifération synoviale repose sur les propriétés intrinsèques des synoviocytes de la PR, qui ont des caractéristiques proches des cellules tumorales : morphologie, perte d'inhibition de contact, augmentation de plusieurs proto-oncogènes (*Bcl 2*, *Myc*, *Ras*, *fos*, ou encore la phosphoinositide-3 kinase). Une mutation sur la protéine p53 a été observée dans la PR. Cette mutation, présente dans les tumeurs cancéreuses, contribuerait au prolongement de la durée de vie des cellules. La prolifération anormale des synoviocytes de la PR pourrait s'expliquer par un défaut de signal de mort pour la cellule. Le phosphatase and tensin homologue (PTEN) est un autre suppresseur tumoral, récemment impliqué dans la prolifération incontrôlée et invasive des synoviocytes. Le PTEN, qui est un inhibiteur naturel de la phosphoinositide-3 kinase, est sous-exprimé dans les synoviocytes. Actuellement, les connaissances ne permettent pas de savoir si l'hyperplasie synoviale observée dans la PR résulte véritablement d'une prolifération anormale ou d'un défaut d'apoptose (11).

Parallèlement se constitue le pannus : les synoviocytes viennent s'attacher au cartilage grâce à des molécules d'adhésion. Ce pannus renferme des macrophages et des fibroblastes synoviaux qui ont des propriétés prolifératives et invasives et qui jouent un rôle majeur dans l'envahissement de la matrice cartilagineuse. Ces macrophages et fibroblastes, stimulés par des cytokines, en particulier l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , sécrètent de nombreuses métalloprotéases (cathepsine, collagénases, stromélysine) qui sont responsables des lésions cartilagineuses. Les



## 4. Phase de réparation

Cette phase a lieu parallèlement à la phase de destruction. En effet, un essai de réparation articulaire se produit sous l'influence de facteurs de croissance et du TGF  $\beta$  qui induisent la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. Mais l'IL-1 freine cette réparation (1). Les cytokines de type 2 (en particulier l'IL-10) inhibe la libération de métalloprotéases par les cellules synoviales : le rôle protecteur de l'IL-10 a été démontré dans certaines formes bénignes de PR. La synthèse d'inhibiteurs des métalloprotéases ou TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) est également induite par l'IL-10. Mais ce système des TIMP est généralement dépassé par l'importante sécrétion des métalloprotéases induites par les cytokines. Enfin, les facteurs de croissance (EGF, FGF, et PDGF) favorisent la croissance des synoviocytes fibroblastiques (13). Malheureusement, cette phase qui est responsable de la fibrose articulaire ne compense pas le processus de destruction, aboutissant à l'apparition de géodes osseuses, de lésions cartilagineuses, tendineuses ou au niveau des ligaments et de la capsule articulaire (14).

## 5. Immunopathologie des lésions extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont inconstantes et très variées. On les observe le plus souvent dans les PR anciennes avec un taux élevé de facteur rhumatoïde et le plus souvent chez l'homme. Elles sont liées à différents mécanismes immunopathologiques qui peuvent être associés.

La fréquence de certaines manifestations extra-articulaires comme la nodulose, la vascularite ou le syndrome de Felty, est plus élevée lorsque les patients atteints de PR sont porteurs de certains gènes, en particulier les homozygotes DRB1\*0401 ou 0404. La sévérité de la PR serait donc liée à des facteurs génétiques.

Les complexes immuns jouent un rôle dans la pathogénie des manifestations extra-articulaires de la PR. Certains sont constitués d'immunoglobulines (Ig) G associées à des facteurs rhumatoïdes de type IgG, A, M ou E ; d'autres contiennent des IgG autoagrégées. On retrouve ces complexes immuns dans les vaisseaux sanguins et les différents organes cibles associés à des infiltrats de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Ils jouent un rôle particulier au cours de la vascularite rhumatoïde : ils sont à l'origine de lésions endothéliales. Par ailleurs, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> pourraient être impliqués dans le mécanisme de la vascularite rhumatoïde (1).

Dans le rare syndrome de Felty, des complexes immuns constitués par des anticorps anti-nucléaires de type IgG spécifiques du noyau des granulocytes et par des facteurs rhumatoïdes induisent une neutropénie. En effet, ces complexes sont fixés sur le fragment Fc ou sur les récepteurs C3b des neutrophiles circulants et augmentent la clairance de ces neutrophiles par le système réticuloendothélial.

Un taux élevé d'IgA s'observe chez 15 à 23% des patients atteints de PR et s'accompagne alors plus fréquemment de néphropathie mésangiale et de vascularite cutanée. Le tropisme des IgA pour la peau et le mésangium ainsi que leurs propriétés d'activation du complément par voie externe expliquent cette association clinique. De plus, quand le facteur rhumatoïde d'isotype A prédomine, on observe une plus grande sévérité de la maladie et un syndrome sec secondaire.

Les lymphocytes et les macrophages peuvent également être incriminés dans certaines manifestations extra-articulaires :

- un infiltrat lymphocytaire T CD8 dans le péricarde est observé dans la péricardite rhumatoïde

- les nodules rhumatoïdes sont essentiellement constitués de macrophages. Ces derniers subissent une activation et sécrètent alors diverses cytokines comme le TNF $\alpha$ , le TGF $\beta$ , le GM-CSF, des facteurs angiogéniques qui vont stimuler la néovascularisation locale, et également des protéinases et collagénases qui induisent la nécrose tissulaire. La palissade de macrophages est entourée d'autres cellules, notamment des lymphocytes et quelques plasmocytes. Les lymphocytes T présents sont majoritairement de type CD8 (T cytotoxiques).

(13)

Même si on ignore encore le mécanisme de déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde, on sait aujourd'hui que la synovite apparaît précocement, qu'elle est rapidement entretenue et que les cytokines pro-inflammatoires y jouent un rôle majeur. La sécrétion de métalloprotéases par les synoviocytes est à l'origine des lésions cartilagineuses. L'hyperactivité ostéoclastique, fortement influencée par le TNF $\alpha$ , explique les lésions osseuses. La connaissance de l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde a permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées concernant le TNF $\alpha$  et l'IL-1 avec de remarquables résultats. D'autres nouveaux traitements dirigés notamment contre l'IL-6, ou encore contre les signaux de transduction intracellulaires sont à l'étude (1).

### III. Manifestations de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde a été décrite pour la première fois en 1800 par le Français Auguste Landré-Beauvais dans sa thèse sous la dénomination de « goutte asthénique primitive ». En 1853, Charcot en effectue une description clinique détaillée. Ce n'est qu'en 1970 que le terme de polyarthrite rhumatoïde est adopté en France (9). La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection très hétérogène, ce qui rend difficile le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic repose sur un ensemble de données cliniques, radiologiques, biologiques et éventuellement anatomopathologiques, d'autant plus complet que la maladie est avancée. Cependant, il est essentiel d'un point de vue thérapeutique et pronostic que le diagnostic soit établi aussi précocement que possible (7).

#### 1. La polyarthrite débutante

##### a. Eléments cliniques

Les modes de début de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont variables. La maladie apparaît cependant volontiers après un traumatisme affectif ou dans les suites d'un accouchement. Dans la majorité des cas (70%), il s'agit d'une oligoarthrite ou polyarthrite bilatérale, la plupart du temps symétrique, d'apparition progressive et intéressant les mains, les poignets, les avant-pieds et parfois les genoux (9).

##### 1) Caractères des arthrites

C'est une arthrite qui se traduit à l'interrogatoire par des douleurs articulaires de type inflammatoire. Les arthralgies prédominent au repos, notamment la nuit (douleurs nocturnes réveillant les patients le plus souvent en deuxième partie de nuit) et le matin au réveil.

Ces douleurs articulaires s'accompagnent d'une raideur articulaire matinale qui cède dans la journée après un déverrouillage articulaire dont la durée est variable et doit systématiquement être notée. Les douleurs réapparaissent en fin de soirée et pendant la nuit suivante. Les arthralgies des avant-pieds ont parfois un horaire plus mécanique, prédominant à la marche. La force de préhension aux mains est volontiers diminuée (9).

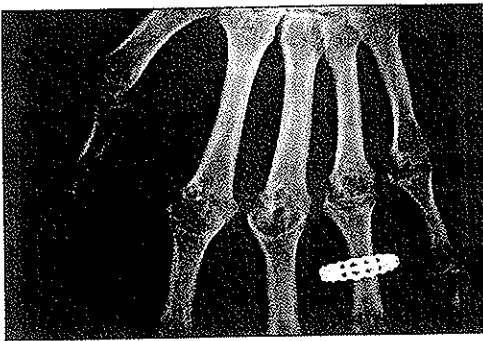
A l'examen physique, les synovites se manifestent par un gonflement articulaire (épaississement synovial associé à un épanchement intra-articulaire), une douleur à la pression et à la mobilisation, une raideur articulaire, parfois une chaleur locale mais pas de rougeur (10).

Il n'existe au début aucune déformation (9).

## 2) Topographie des arthrites

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte articulaire est fixe et relativement mais inconstamment symétrique. Elle concerne :

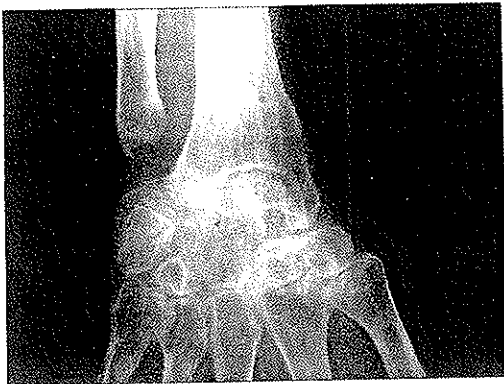
- les petites articulations des doigts : l'arthrite prédomine au niveau des métacarpophallangiennes (MCP) et des interphallangiennes des deuxième et troisième doigts. On peut volontiers observer une atteinte des gaines synoviales des tendons fléchisseurs appelée ténosynovite des fléchisseurs, qui peut s'accompagner d'un syndrome du canal carpien. Plus rarement, la ténosynovite peut toucher les extenseurs des doigts. Les doigts prennent un aspect évocateur, dit « en fuseau ».
- les poignets
- les métatarsophalangiennes (MTP) des avant-pieds
- parfois les genoux (21).



*Fig. 32. RX main : atteinte destructrice des MCP.*



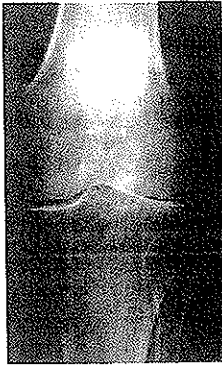
*Fig. 30. RX main : atteinte destructrice des IPP.*



*Fig. 31. RX poignet : atteinte destructrice du poignet et du carpe.*



*Fig. 33. RX des deux avant-pieds : géodes et érosions des têtes métatarsiennes.*



Atteintes articulaires  
(21)

*Fig. 36. RX genou : arthrite rhumatoïde destructrice des compartiments fémoro-tibiaux internes et externes.*

### 3) Signes généraux et d'accompagnement

On note souvent :

- une discrète altération de l'état général
- une fébricule à 38°C (parfois beaucoup plus)
- un amaigrissement
- et surtout une asthénie qui est fréquemment au devant du tableau clinique.

Le plus souvent, en phase débutante, l'examen physique ne montre aucun signe extra-articulaire (21). Il faut rechercher l'existence de troubles cutanés tels que le psoriasis, d'un syndrome sec oculo-buccal, ou encore un syndrome de Raynaud (2 à 5 % des malades atteints de PR) (1).

A ce stade de début, les radiographies sont normales ou montrent un épaississement des parties molles (10). Parfois, il existe une déminéralisation épiphysaire au niveau des têtes métacarpiennes et/ou métatarsiennes. Après quelques mois d'évolution peuvent apparaître des signes d'arthrite érosive : géodes juxta-articulaires, pincements de certaines interlignes articulaires, notamment aux poignets (21).

#### b. Eléments biologiques

Devant un tableau clinique permettant d'évoquer une polyarthrite rhumatoïde au début, il est conseillé de demander systématiquement certaines explorations biologiques :

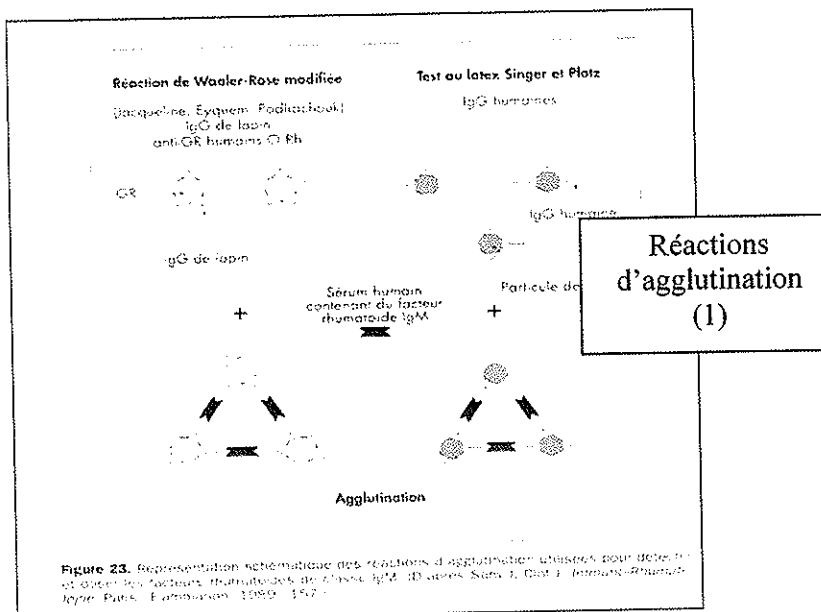
-il existe habituellement un syndrome inflammatoire d'intensité moyenne : augmentation de la vitesse de sédimentation et de la C réactive protéine, parfois accompagnée d'une anémie inflammatoire modérée, d'une hyperleucocytose ou au contraire d'une leucopénie.

-la recherche du facteur rhumatoïde est un élément important dans le diagnostic de la PR, même si à ce stade de la maladie, les tests de dépistage du facteur rhumatoïde sont généralement négatifs (1).

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps antigammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines M (Ig) ; mais, il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE. Quelque soit la classe de ces facteurs, ils sont toujours dirigés contre des IgG humaines ou animales.

Les facteurs rhumatoïdes peuvent être détectés par diverses techniques :

- La réaction de Waaler-Rose : elle est réalisée à partir de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton. La réaction est considérée comme positive à partir du titre de 1/64.
- La réaction au latex : ce test utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines. Ce test au latex en tube est positif à partir de la dilution 1/80.
- La néphélométrie laser
- La technique ELISA (7).





Si au début de la polyarthrite rhumatoïde la recherche des FR est le plus souvent négative, elle se positive en moyenne au bout d'un an. De toute façon, la présence de FR est loin d'être synonyme de PR. En effet, chez certains patients, le facteur rhumatoïde peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant l'apparition de la PR. Le FR peut même être détecté chez des patients qui ne développeront jamais de PR. De plus, le FR est retrouvé dans de nombreuses situations pathologiques comme au cours du syndrome de Goujerot- Sjögren, ou de certaines maladies infectieuses.

Lors d'un bilan fait en première intention, si la symptomatologie clinique est en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde, la recherche des anticorps anti-protéine citrullinée (ou encore appelés Ac anti-kératine ou anti-stratum corneum) est indispensable, ces Ac étant très spécifiques de la PR. Initialement recherchés par immunofluorescence indirecte, ils sont aujourd'hui détectés par ELISA (1). Ces Ac peuvent être présents dès le début de la maladie, parfois même avant l'installation des troubles. Leur présence serait associée aux formes érosives de PR ainsi qu'à certaines manifestations extra-articulaires : il s'agirait donc d'un élément de sévérité.

La recherche des Ac anti-nucléaires (AAN) doit être systématique au cours d'une PR débutante, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique (ce diagnostic différentiel sera confirmé ultérieurement par la recherche des Ac anti-ADN natif) (9).

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde en phase débutante repose donc sur les caractéristiques des arthrites, la présence de certains signes évocateurs (comme le facteur rhumatoïde, les érosions radiographiques...) et l'élimination des autres causes d'arthrite. En 1987, l'American College of Rheumatology a proposé sept critères de diagnostic de PR. La présence d'au moins quatre d'entre eux permet de poser le diagnostic de PR (sensibilité : 91 à 94% ; spécificité : 89%). Ces critères sont :

1. raideur articulaire matinale de durée supérieure à une heure depuis au moins six semaines
2. gonflement des parties molles, touchant au moins trois articulations simultanément
3. gonflement d'au moins une articulation des mains (poignets, MCP ou IPP) durant un minimum de six semaines, observé par un médecin
4. atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP est acceptée)

5. atteinte radiologique typique de PR des mains (IPP, MCP) et poignets avec présence nécessaire d'érosion et de déminéralisation touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante
6. nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses faces d'extension, régions juxta-articulaires)
7. sérologies rhumatoïdes positives (taux anormal par toute méthode où la positivité n'existe que chez moins de 5% d'une population témoin normal)

(pour les critères 1 à 4, une durée minimale de six semaines est exigée) (1).

## 2. La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

La phase de début de la polyarthrite rhumatoïde est de durée variable : quelques mois à un an, voire plus. La phase d'état s'installe progressivement. Elle comporte souvent des déformations articulaires caractéristiques, mais qui sont cependant inconstantes. C'est durant cette phase que peuvent apparaître les manifestations extra-articulaires (1).

### a. Atteintes articulaires

La maladie se manifeste par une polyarthrite chronique, bilatérale et grossièrement symétrique pouvant atteindre toutes les articulations même si le rachis dorsolombaire, les sacro-iliaques et les interphallangiennes distales sont respectés (21). L'atteinte articulaire évolue souvent par poussées, parfois elles-mêmes déclenchées par des facteurs extérieurs. Chaque poussée articulaire entraîne une aggravation des lésions pré-existantes et souvent de nouvelles localisations articulaires apparaissent (1). A un stade évolué, les douleurs et l'handicap fonctionnel sont dus à l'inflammation et/ou aux lésions ostéoarticulaires.

#### 1) Topographie des atteintes articulaires

L'atteinte des mains et des poignets est la plus fréquente. Les synovites peuvent siéger au poignet, autour de la tête cubitale, aux MCP, aux IPP, aux gaines des fléchisseurs et des extenseurs. Différentes déformations des mains et des doigts sont possibles :

-déviation en coup de vent cubital des doigts

-déformation des doigts en boutonnière

-déformation en col de cygne

-déformation du doigt en maillet

-pouce en Z

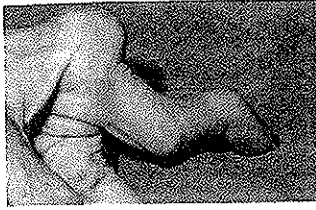


Figure 8. Déformation en col de cygne de la première phalange.  
[Reproduit de: Sura J, Corbett B, Kogensen C. Pathologie musculaire et lésions l'Anatomie clinique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Anatomie locomoteur. Paris : Elsevier, 1997 : 14229-A10.]

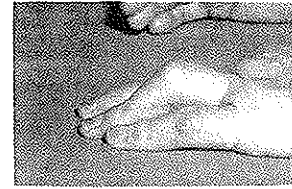


Figure 9. Déformation en maillet de la deuxième phalange.  
[Reproduit de: Sura J, Corbett B, Kogensen C. Pathologie musculaire et lésions l'Anatomie clinique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Anatomie locomoteur. Paris : Elsevier, 1997 : 14229-A10.]

L'atteinte des pieds survient chez 90% des patients et entraîne une gêne fonctionnelle pour se chausser et pour la marche. Les déformations observées sont pour l'avant-pied les orteils en griffe, l'hallux valgus, l'avant pied rond, triangulaire ou plat avec des durillons plantaires, et pour l'arrière-pied, un valgus calcanéen voire un pied plat valgus.



Figure 15.  
A. Avant-pieds plats triangulaires avec durillons d'appui.  
B. Griffes des orteils.  
[Reproduit de: Sura J, Corbett B, Kogensen C. Pathologie musculaire et lésions l'Anatomie clinique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Anatomie locomoteur. Paris : Elsevier, 1997 : 14229-A10.]

Peuvent également être touchés :

- le rachis cervical : on observe fréquemment une luxation atloïdo-axoïdienne et une spondylodiscite inflammatoire
- les genoux : ils sont souvent le siège de synovites avec épanchement intra-articulaire et parfois apparition de kystes poplités

- les épaules : l'atteinte est progressive et se manifeste par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire avec une gêne fonctionnelle.
- les hanches : la coxite rhumatoïde est tardive et fréquemment bilatérale
- les coudes : l'atteinte des coudes conduit à une déformation en flexum avec enraidissement douloureux et gonflement postérieur (21).

## 2) Signes radiologiques

On observe les signes habituels d'arthrite rhumatoïde :

- démérialisation des épiphyses
- pincement global de l'interligne articulaire (destruction cartilagineuse)
- érosions et géodes osseuses à la jonction chondrosynoviale et sous-chondrale

(21).

### b. Manifestations extra-articulaires

Elles traduisent le caractère systémique de la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont très nombreuses et peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. On les observe surtout dans les PR érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives et ayant souvent des anticorps antinucléaires. Les gènes DR B1\*0401 et 0404 sont souvent présents chez ces malades (1).

Les principales manifestations extra-articulaires sont :

- fébricule, asthénie et amaigrissement
- nodules rhumatoïdes, le plus souvent sous-cutanés (15% des PR). Ce sont des tuméfactions fermes et indolores, siégeant au niveau des avant-bras, des coudes, des doigts, des pieds ou encore des genoux. Ils sont plus rarement viscéraux.
- adénopathies superficielles, plus rarement splénomégalie
- vascularite rhumatoïde
- syndrome de Felty qui associe PR, splénomégalie et leuconéutropénie (avec parfois aussi anémie, thrombopénie, et adénopathie)

- atteintes neurologiques : syndromes canaux, neuropathies par compression juxta-articulaire ou cervicale, névrite... ;
- manifestations pleuropulmonaires : c'est une localisation extra-articulaire fréquente. On peut observer pleurésies, nodules rhumatoïdes pulmonaires, pneumopathie interstitielle diffuse....
- atteintes cardiaques : péricardites, atteinte du myocarde et de l'endocarde, valvulopathies...
- manifestations oculaires : sclérites et épisclérites (21) (1)
- syndrome de Goujerot-Sjögren (SGS) : il apparaît secondairement dans 15% des cas de PR. Il associe typiquement une xérophtalmie (atteinte des glandes lacrymales) et une xérostomie (atteinte des glandes salivaires). Ce syndrome est rarement sévère (21).
- atteintes musculaires : amyotrophie, myosite
- manifestations dermatologiques : oedèmes, phénomène de Raynaud
- amylose : c'est une complication classique mais rare de la PR (5% des cas). Il s'agit d'une amylose de type AA (substance amyloïde formée de la protéine AA provenant de la dégradation de la protéine sérique de l'inflammation SAA). Elle se manifeste d'abord par une protéinurie suivie d'un syndrome néphrotique et plus tard par une insuffisance rénale d'évolution progressive. L'amylose rénale s'associe souvent à une amylose digestive et parfois cardiaque (1).

### c. Signes biologiques

Un syndrome inflammatoire biologique est présent dans 90% des cas et se traduit par une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la C réactive protéine (CRP) et parfois par une anémie inflammatoire. Il évolue parallèlement aux poussées articulaires (21).

Il existe des signes immunologiques :

- le facteur rhumatoïde (FR) se positive en moyenne au bout d'un an d'évolution mais de manière inconstante. On considère qu'après deux ans d'évolution, le FR est positif dans 80% des cas.

- les anticorps anti-protéines citrullinées sont décelables dans le sang d'environ la moitié des patients avec des facteurs rhumatoïdes et chez 10 à 20% des PR où les FR sont négatifs.
- les anticorps antipérimucléaires sont présents chez 40 à 50% des cas de PR.
- les anticorps antinucléaires sont retrouvés dans le sang de 15 à 30% des patients atteints de PR à un titre généralement faible, le plus souvent sans anticorps anti-DNA natifs (1).

Le complément sérique est normal (21).

Une anémie est observée dans 20 à 30% des cas, plus particulièrement dans les formes sévères. C'est la manifestation hématologique la plus fréquente. Cette anémie d'origine inflammatoire est généralement normo ou hypochrome, normo ou microcytaire, et hyposidérémique. Dans ce cas particulier, le traitement par le fer est inutile et inefficace, sauf s'il y a un élément hémorragique surajouté. L'anémie de la PR est d'origine multifactorielle : légère réduction de la durée de vie des érythrocytes, anomalie de la synthèse de l'hème, diminution de la concentration en transferrine et du fer sérique, altération de la production et de la réponse à l'érythropoïèse. Parfois, on observe au cours de la PR une anémie en rapport avec une carence en fer par hémorragie chronique, généralement digestive. Cette dernière est liée à des lésions secondaires à la prise d'anti-inflammatoires.

Une hyperplaquettose est fréquente. Il est possible d'observer une leucopénie mais aussi une hyperleucocytose. Il faudra différencier les troubles hématologiques liés à l'activité de la PR et les anomalies dues aux traitements (1).

Le liquide synovial est de type inflammatoire : il est riche en protéines et en cellules (en général, il s'agit d'une majorité de polynucléaires mais des lymphocytes peuvent être associés).

La biopsie synoviale est un geste simple, au moins au genou. Elle peut être utile pour éliminer une origine infectieuse dans les formes monoarticulaires. En phase d'état, des lésions histologiques évocatrices vont s'installer : hypertrophie des villosités synoviales, nodules lymphoïdes, hypervascularisation, dépôt de fibrine, foyers de cellules nécrosées.

### 3. Evolution

La polyarthrite rhumatoïde se développe sur de très nombreuses années. L'évolution de la maladie est le plus souvent chronique : soit régulière, soit par poussées. Une fois installée, elle tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires qui se fait souvent à l'occasion de poussées évolutives. Ces poussées successives sont entrecoupées de périodes de rémission complète ou incomplète, plus ou moins longues (9). L'évolution de la PR est très hétérogène et difficile à prévoir. On considère que la majorité des destructions articulaires se produit dans les cinq premières années d'évolution. Après 5 à 10 ans d'évolution, la PR peut être :

- invalidante (destructions articulaires, déformations, ...) : 25% des cas
- évolutive mais peu invalidante : 50% des patients
- en rémission : 25% des PR restantes (21).

Les rémissions sont fréquentes au cours de la PR mais surviennent surtout au début de la maladie. Chez les patients recevant un traitement de fond, il est difficile de savoir si la rémission est spontanée ou consécutive à la thérapeutique administrée. Les malades, lors de ces phases, n'ont plus de douleur, d'inflammation articulaire, plus de perturbation biologique : leur maladie paraît éteinte. En dépit de cette apparente guérison, une nouvelle poussée peut survenir (9). D'autres circonstances peuvent favoriser une rémission : un ictère, une hémiplégie (rémission du côté paralysé), une grossesse (21). En effet, une rémission de la polyarthrite rhumatoïde survient pendant la grossesse, dans 75% des cas à la fin du premier trimestre. Mais classiquement, il existe une reprise évolutive dans les jours ou les semaines qui suivent l'accouchement (9).

Les facteurs de mauvais pronostic en faveur d'une évolution sévère sont :

- un jeune âge au début de la maladie
- la sévérité clinique et biologique de l'atteinte initiale : nombre d'articulations touchées, degré d'évolution de la VS et de la CRP, ...
- la présence de nodules rhumatoïdes ou d'autres manifestations extra-articulaires

- la présence et un titre élevé de facteur rhumatoïde et la présence d'anticorps anti-filaggrine
- la précocité des lésions radiologiques
- un terrain génétique HLA DR4 et à moindre degré HLA DR1 (21)

La PR est une maladie très invalidante. Le degré d'handicap est lié à l'extension topographique et à la gravité des destructions et des déformations articulaires et est donc très variable d'un patient à l'autre. De plus, à côté de la gêne fonctionnelle, la polyarthrite rhumatoïde diminue l'espérance de vie des patients. Le pronostic vital est particulièrement menacé dans les formes graves où apparaissent des manifestations extra-articulaires.

La PR est donc une maladie très hétérogène, qui peut devenir très invalidante et peut mettre en jeu la vie des patients. Il faut donc essayer dès le début de la maladie d'évaluer le potentiel évolutif de la polyarthrite et de mettre en place un traitement adapté (9).



## IV. Traitements de la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a beaucoup évolué depuis quelques années. Pendant longtemps, certains ont préconisé une attitude attentiste, conseillant d'abord l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens puis, en cas de résultats insuffisants, proposant parfois avec beaucoup de retard un traitement de fond, pratiquement toujours sous forme de monothérapie. Aujourd'hui on sait qu'une telle approche ne donne pas de résultats satisfaisants (1). La physiopathologie exacte et l'élément déclenchant de la PR étant encore aujourd'hui inconnus, il n'existe pas de traitement étiologique, donc pas de traitement radical (21).

Cependant, des travaux récents ont confirmé l'intérêt d'une prise en charge précoce, globale et multidisciplinaire. En raison de l'hétérogénéité de la PR, la stratégie thérapeutique devra être adaptée à chaque patient selon le stade évolutif de la maladie, l'appréciation du rapport bénéfices/risques et les facteurs pronostiques dont on dispose (22). Malgré tout, l'institution précoce d'un traitement de fond n'est pas sans difficultés. En effet, ces thérapeutiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables sérieux et malgré les progrès indiscutables réalisés ces dernières années, les résultats sont parfois décevants (1). La stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde repose sur l'association de cinq grands moyens : l'information du malade, la prise en charge médico-psychologique, les traitements généraux et locaux, la réadaptation fonctionnelle et parfois le traitement chirurgical (22).

### 1. Principes généraux.

#### a. Objectifs

La polyarthrite rhumatoïde est à la fois une maladie générale et une somme de maladies articulaires locales : chaque articulation ou groupe fonctionnel articulaire pose des problèmes locaux spécifiques. Ces deux aspects se conjuguent pour entraîner chez le patient :

-douleurs inflammatoires et/ou mécaniques

-handicap fonctionnel articulaire lié aux douleurs, aux destructions articulaires et aux déformations

-retentissement sur la qualité de vie, notamment dans ses aspects socio-professionnels et familiaux (21).

Les buts du traitement sont :

- Soulager au maximum les douleurs grâce aux traitements symptomatiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens) et aux traitements locaux
- Ralentir l'évolution de la maladie avec les traitements de fond qui ont pour but de diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et de limiter ou mieux stopper la progression des lésions destructrices ostéocartilagineuses
- Limiter au maximum le handicap fonctionnel en maintenant la fonction articulaire et prévenant les déformations par le recours à l'ergothérapie, aux orthèses, aux semelles et chaussures orthopédiques et si nécessaire à la chirurgie
- Maintenir la meilleure qualité de vie, notamment en aidant le patient à faire face aux conséquences fonctionnelles, socio-professionnelles et psychologiques de sa maladie
- Eviter au maximum les effets secondaires prévisibles des traitements en adaptant la stratégie thérapeutique à chaque cas particulier et en évaluant le rapport bénéfices/ risques des thérapeutiques en fonction de la sévérité de la maladie (21).

Le traitement de la PR a pour but essentiel de maintenir l'autonomie fonctionnelle et l'insertion socioprofessionnelle des malades (1).

## b. Moyens de traitement

La stratégie thérapeutique est élaborée par une équipe soignante structurée, multidisciplinaire réunissant autour du malade rhumatologue, médecins de rééducation fonctionnelle, médecin généraliste, ergothérapeute, infirmières, assistantes sociales, psychologues, podologues, orthésistes, et diététiciennes (22).

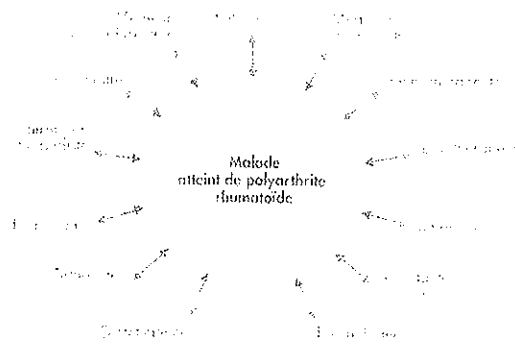


Figure 1.

### Référence :(1)

Le principe de traitement est simple : le patient se situe au centre d'un système constitué par l'ensemble d'une équipe soignante qui est à sa disposition et qui après une écoute attentive interviendra en fonction de sa demande et de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde. Chaque élément de l'équipe, grâce à sa fonction et à sa spécificité, apporte sa compétence au service du malade, ceci dans le cadre d'actions concertées et coordonnées (1).

La stratégie thérapeutique de la PR a donc les caractéristiques suivantes :

- elle est précoce, globale et multidisciplinaire
- elle est adaptée à chaque cas particulier en tenant compte de la sévérité et de l'évolutivité de la maladie, ainsi que des besoins et des désirs fonctionnels du patient (21). En effet, il est primordial de répondre à l'attente du patient et quelle que soit la gravité de sa maladie d'avoir une écoute très attentive (1)
- la stratégie thérapeutique est variable dans le temps et s'inscrit dans la durée de cette affection chronique (21).

#### - Information du malade

Bien que d'importance capitale, elle a pourtant été négligée très longtemps dans notre pays. Tous les membres de l'équipe soignante y participent dans le cadre d'une prise en charge « à la carte ». En effet, il s'agit d'une information totalement individuelle qui vise à rassurer le patient, à le conseiller ainsi que son entourage, et à l'aider à lutter contre la PR.

Cette information est d'une part technique : il s'agit d'expliquer au patient les principaux aspects de la maladie, les diverses possibilités thérapeutiques, les effets

secondaires des médicaments, leur surveillance, l'utilisation d'appareillage, et de façon plus générale, les grandes lignes de la prise en charge globale. De plus, des conseils permettant d'améliorer la qualité de vie sont toujours très utiles (20) : ainsi, on peut proposer au malade pour réduire la raideur matinale de prendre une douche chaude (22).

Elle est d'autre part psychologique ; il faut soutenir le moral des patients en lui faisant comprendre que la partie n'est pas perdue d'avance. L'information du malade, bien conduite, démystifie et dédramatise la PR et aide le patient et son entourage à gérer de façon dynamique la PR (20). Il faut absolument éviter les interdits : l'activité professionnelle doit être poursuivie aussi longtemps que possible. De même, les activités sportives sont autorisées dans la mesure où elles sont bien tolérées (1).

A côté de l'information individuelle, une information collective est diffusée par diverses brochures, en général distribuées par des associations de malades (par exemple, « la polyarthrite au quotidien » diffusée par l'association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde). Ces associations ont un rôle très important : en effet, elles éditent régulièrement des bulletins d'information, organisent des réunions rassemblant médecins, paramédicaux et des malades au cours desquelles ont lieu des échanges très fructueux. Certains malades tissent des liens amicaux et se soutiennent mutuellement (1).

Enfin, des informations sociales sont indispensables : elles sont en général données par l'assistante sociale et le médecin. En effet la PR bénéficie des mesures mises en place pour les personnes atteintes de maladies graves ou invalidantes comme la prise en charge des soins à 100%, mise en invalidité totale ou partielle... Certaines mesures favorisent le maintien ou l'accès à l'emploi qui constitue un facteur psychologique important : reconnaissance du statut de travailleur handicapé, reclassement professionnel (20).

L'information du malade doit être complète, homogène et équilibrée. Elle est primordiale : en effet, des travaux anglosaxons montrent que l'information du patient constitue un facteur de pronostic de morbidité et même de mortalité d'une grande importance. Il faut donc prendre le temps d'informer le malade (1).

#### - Prise en charge médicopsychologique

L'approche médicopsychologique est essentiel pour aider le malade à se battre contre cette affection chronique parfois très invalidante et à vivre aussi normalement que possible (22). En effet, l'apparition de la PR est souvent précédée de certains événements de vie (traumatisme affectif par exemple). De plus, la PR entraîne des remaniements de la

dynamique de la personnalité, avec des périodes de déstabilisation. Il faut donc faire une investigation la plus fine possible à la fois en aval et en amont de la période où sont apparus les premiers symptômes (1). Des consultations médicopsychologiques (avec psychiatres ou psychologues) permettent de mieux comprendre le problème du patient et d'apporter une réponse personnalisée aux questions qu'il se pose (22). Ces entretiens sont menés dans un souci d'investigation et d'écoute et comporte aussi un souci d'interpellation du malade. Le but est de l'amener à se poser des questions utiles pour lui dans la connaissance et la gestion de sa maladie. Ces entretiens médicopsychologiques sont parfois répétés et dans certains cas une psychothérapie de soutien peut être envisagée (1).

## 2. Traitements symptomatiques

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens), d'autre part des traitements dits « de fond » qui sont susceptibles de freiner ou d'arrêter l'évolution de la maladie. Comme les traitements de fond agissent avec retard, il est nécessaire de prescrire des médicaments à visée symptomatique, qui ont pour but de soulager le malade mais qui n'influencent pas ou très peu l'évolution de la maladie (1).

### a. Traitements médicamenteux administrés par voie générale

#### 1) Les antalgiques

Les antalgiques occupent une place importante dans le traitement de la PR. Ce sont des médicaments capables de diminuer ou d'abolir la perception des sensations douloureuses, sans entraîner de perte de conscience : ils permettent donc de soulager rapidement le malade. Ils sont bien tolérés par l'estomac et s'avèrent en général sans danger (20).

Le plus utilisé est le paracétamol (DOLIPRANE\*, EFFERALGAN\*, DAFALGAN\*) à la posologie de 2 à 3 grammes par jour, la dose maximale étant de 4 grammes par jour (1). Il est indiqué en première intention dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée. Utilisé seul, il a très peu de contre-indications : insuffisance hépatocellulaire ou allergie, grossesse et allaitement ne constituant pas de contre-indication au paracétamol. Les effets indésirables sont rares (3).

Dans les formes sévères, le paracétamol peut être utilisé en association avec d'autres principes antalgiques :

- la codéine : CODOLIPRANE\*, DAFALGAN CODEINE\*, EFFERALGAN CODEINE\*. La codéine est un antalgique de niveau II : elle potentialise l'effet antalgique du paracétamol. Les effets indésirables sont ceux des opiacés : constipation, nausées, vomissements, somnolence, sensations vertigineuses, bronchospasme, dépression respiratoire et réactions allergiques. La codéine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance hépatocellulaire, chez les enfants de moins de 15 ans, et en fin de grossesse (3).
- le tamol-opium : LAMALINE\*. L'opium est un analgésique opioïde. Ce principe a pour effet secondaire une augmentation de la tendance à la constipation. Il a les mêmes contre-indications que tous les opiacés (hypersensibilité, insuffisance hépatocellulaire, les enfants de moins de 15 ans, grossesse, l'allaitement).
- le dextropropoxyphène : DI ANTALVIC\*, PROPOFAN\* (1). Tout comme la codéine, c'est un antalgique de niveau II : c'est un opiacé faible. Il présente les effets indésirables des morphiniques. Les principales contre-indications sont l'allergie, l'enfant de moins de 15 ans, la femme allaitante ou en début et fin de grossesse (3).

Exceptionnellement, des dérivés de la noramidopyrine NOVALGINE\* et OPTALIDON à la noramidopyrine\* sont proposés mais il y a ici un important risque d'agranulocytose et d'interactions médicamenteuses (20).

Le tramadol peut être utilisé seul avec CONTRAMAL\* ou TOPALGIC\* ou en association avec le paracétamol (ZALDIAR\*, IXPRIM\*). C'est un antalgique de niveau II, d'action centrale qui présente les mêmes effets indésirables et les mêmes contre-indications que les opiacés (3).

Les dérivés morphiniques (c'est-à-dire les opioïdes forts) n'ont qu'une très petite place dans le traitement de la PR car ils s'avèrent souvent peu efficaces et mal tolérés.

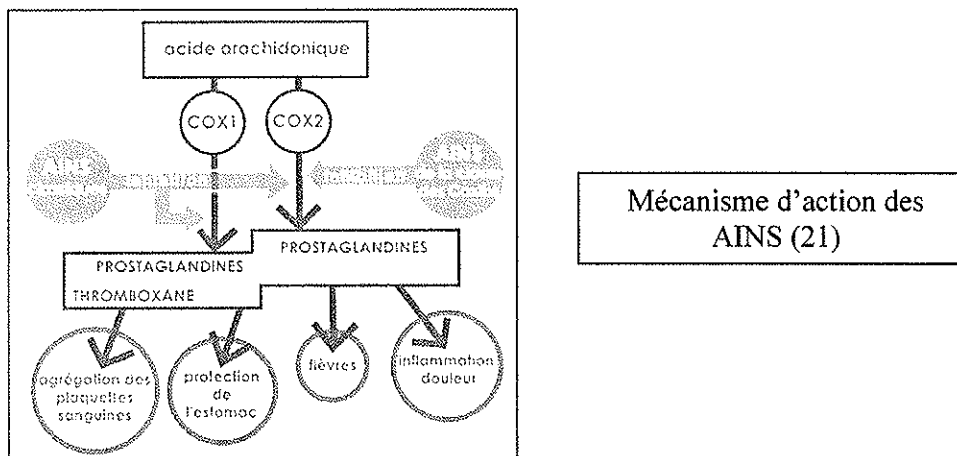
Il est possible d'associer aux antalgiques des anti-inflammatoires (1).

## 2) Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont très nombreux. Ils ont une action antalgique et anti-inflammatoire puissante qui se manifeste rapidement en quelques heures ou au plus quelques jours. Leur interruption entraîne une reprise rapide de la symptomatologie douloureuse (20). Ils agissent en inhibant la cyclooxygénase (COX) dont il existe deux isoformes :

- la COX 1 qui est essentiellement constitutive et est présente dans tous les tissus notamment dans l'estomac, les reins et les plaquettes. Son inhibition favorise l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la survenue de lésions de la muqueuse gastrique et à un moindre degré la survenue d'une insuffisance rénale.

- la COX 2 peut être physiologique (cerveau, rein, ovaire) mais elle est surtout inductible à la suite d'un stimulus notamment inflammatoire. C'est son inhibition qui est à l'origine de l'effet anti-inflammatoire (3).



Les AINS aujourd'hui appelés « classiques » inhibent à la fois la COX 1 et la COX 2, ce qui explique leur effet anti-inflammatoire mais également nombre de leurs effets indésirables notamment digestifs et plaquettaires. Depuis l'année 2000, des AINS inhibiteurs sélectifs de la COX 2 appelés « coxibs » sont disponibles : l'intérêt de ces nouveaux médicaments réside en une moindre toxicité et en leur absence d'effet anti-agrégant plaquettaire. Il s'agit de célécoxib CELEBREX\* et rocécoxib VIOXX\*(3).

Divers AINS peuvent être proposés au cours de la PR :

- les dérivés propioniques comme le kétoprofène PROFENID\*, le naproxène APRANAX\*, le flurbiprofène CEBUTID\*

- les dérivés indoliques notamment l'indométacine CHRONO- INDOCID\*
- les dérivés arylacétiques comme le diclofénac VOLTARENE\*
- les oxicams avec notamment le piroxicam FELDENE\*
- les coxibs.

Il existe des formes à libération prolongée comme PROFENID LP\*, VOLTARENE LP\*, CHRONO INDOCID 75\*, CEBUTID LP\*..., qu'il faut prendre à raison d'un seul comprimé par jour le soir au repas ou au coucher. A ces formes à libération prolongée est associé un ou deux comprimés non retard du même produit à répartir dans la journée (1).

Certains AINS peuvent être administrés par voie intra-musculaire (PROFENID\*, VOLTARENE\*, TILCOTIL\*) ou intra-veineuse (PROFENID\*). Administrés sur une courte période, ils permettent parfois de surmonter une poussée inflammatoire (20).

Il ne faut en aucune manière associer deux AINS de nature différente car cela augmente les risques d'effets indésirables sans avoir de synergie d'action. Certains AINS sont plus efficaces que d'autres, en fonction des patients (1).

La toxicité des AINS est avant tout digestive : ils peuvent parfois induire des ulcères gastriques et duodénaux, de par l'inhibition de la COX 1 (1). Chez les patients à risque comme les sujets de plus de 60 ans, les patients avec des antécédents d'ulcère gastroduodéal, les coxibs seront préférés. De plus, des protecteurs gastriques peuvent être utilisés en association avec des AINS classiques : le misoprostol seul (prostaglandine de synthèse) dans CYTOTEC\* ou en association avec le diclofénac dans ARTOTEC\* ou des inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole MOPRAL\* (3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut entraîner d'importantes perturbations de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé. Les AINS peuvent également induire des éruptions, parfois des troubles neurologiques à type de somnolence, de vertiges ou de céphalées, ou encore des manifestations hépatiques.

L'association d'un AINS inhibant la COX 1 avec un anticoagulant doit être extrêmement prudente car ils potentialisent l'effet. Il vaut mieux aussi éviter les AINS pendant le dernier trimestre de grossesse et pendant l'allaitement (1).



### 3) Les glucocorticoïdes

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années : on l'utilise parfois aujourd'hui en première intention en association avec un traitement de fond dans les formes très inflammatoires. L'action anti-inflammatoire mais aussi immunomodulatrice des corticoïdes permet souvent de contrôler des situations difficiles. La corticothérapie peut être utilisée *per os* ou par voie intraveineuse (20).

Pour la corticothérapie orale, les principes à demi-vie courte seront préférés comme la prednisone CORTANCYL\* ou la prednisolone SOLUPRED\*. On administre de préférence les corticoïdes en une prise matinale pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol et éviter ainsi l'inactivation de l'axe hypophyso-surrénalien. Mais quand les douleurs nocturnes ou matinales sont insuffisamment contrôlées, il est possible de fractionner la prise en donnant par exemple 2/3 le matin et 1/3 le soir (1). La posologie généralement proposée est initialement de l'ordre de 10 à 15 mg par jour, cette dose étant progressivement et très lentement réduite au fur et à mesure que le traitement de fond manifeste son efficacité (20). Au long cours, il faut essayer de ramener la posologie d'entretien (c'est-à-dire la posologie minimale efficace) à une dose inférieure ou égale à 10 mg par jour, l'idéal étant d'arrêter la corticothérapie (21). Une interruption complète de l'administration de corticoïdes n'est pas toujours possible et dépend de l'efficacité du traitement de fond (1).

La corticothérapie, même à faible dose, surtout si elle est prolongée, peut entraîner un certain nombre d'effets secondaires bien connus. Certains sont rarement évitables et apparaissent précocément : il s'agit d'une hausse de l'appétit accompagnée d'une prise de poids et de troubles neuropsychiques se manifestant parfois sous forme d'un tableau d'insomnie, d'agitation, de labilité émotionnelle ou de véritable excitation psychomotrice jusqu'à la décompensation d'un état psychotique antérieur (3).

Les corticoïdes entraînent fréquemment, en particulier chez les patients ayant d'autres facteurs de risque :

- des complications métaboliques : hyperlipidémie avec diminution de la fraction HDL et hypertriglycéridémie, hypokaliémie, hypertension artérielle, décompensation d'une insuffisance cardiaque. Enfin, la corticothérapie favorise l'apparition d'un diabète ou peut aggraver ou révéler un diabète pré-existant (3)

- toxicité digestive comme des troubles dyspeptiques bénins, mais la corticothérapie ne constitue pas un réel facteur de risque de survenue d'un ulcère gastroduodénal (3).
- des effets indésirables cutanés : acné, fragilité cutanée avec des ecchymoses spontanées multiples, un retard de cicatrisation (3).

Certains effets indésirables apparaissent plus volontiers lors de l'administration de doses élevées de corticoïdes : aspect cushingoïde, inertie hypophyso-hypothalamo-surrénalienne (1), sensibilité aux infections, ostéonécrose cortisonique, myopathie qui apparaît plus fréquemment pour des traitements de plus d'un an. La corticothérapie par voie générale est parfois accusée par ailleurs d'une fragilisation tendineuse pouvant conduire à la survenue d'une rupture (3).

Après plusieurs mois de traitement, peuvent apparaître une ostéoporose (cependant, si le traitement dure moins de 6 mois, cette perte osseuse serait réversible), une atrophie cutanée, une cataracte postérieure. Ces effets indésirables sont liés à des doses cumulatives de corticoïdes (1).

Enfin, une psychose, un glaucome aigu ou chronique à angle ouvert, une lipomatose épidurale ou une pancréatite peuvent survenir de façon imprévisible mais sont rarement observés (1).

Pour combattre ces effets indésirables, des mesures adjuvantes doivent être mises en place : un régime sans sel, une supplémentation potassique, une supplémentation vitaminocalcique (24) ; chez la femme ménopausée, il faut prévoir soit un traitement hormonal substitutif soit un traitement par biphosphonate (1).

Des bolus de corticothérapie à fortes doses sont parfois nécessaires, en particulier lors des poussées ou des complications viscérales (24). Le produit utilisé pour les perfusions est en général du SOLUMEDROL\* à une posologie qui varie de 100 mg à un gramme par jour pendant un à trois jours de suite. Ce traitement doit être effectué en milieu hospitalier sous surveillance rigoureuse après contrôle du bilan ionique et de l'électrocardiogramme (2). Des effets secondaires sévères peuvent être observés mais ils sont rares : troubles métaboliques, infectieux, psychiques et surtout mort subite par arrêt cardiaque lié à des perturbations brutales de la kaliémie qui induisent des troubles du rythme (1). Ces bolus donnent parfois des résultats cliniques intéressants mais souvent transitoires (2).

Les contre-indications principales des corticoïdes sont l'herpès cornéen et tout processus infectieux sévère évolutif non contrôlé. Il existe de nombreuses contre-indications relatives comme le diabète insulino-requérant, ou encore des antécédents psychotiques. Dans ces cas particuliers, l'administration de corticoïdes sera fonction du rapport bénéfices/risques. Les corticoïdes ne sont pas tératogènes et ne sont donc pas contre-indiqués pendant la grossesse (3).

## b. Traitements locaux

### 1) Traitements médicamenteux

Les traitements locaux sont un complément indispensable au traitement général. Ils permettent de compléter l'efficacité des médicaments administrés par voie générale. Plusieurs gestes locaux peuvent être réalisés par le rhumatologue (1).

#### - Ponctions et infiltrations intra-articulaires.

Les ponctions articulaires évacuatrices doivent être effectuées à chaque fois que nécessaire. Elles soulagent rapidement la douleur. Elles précèdent souvent une infiltration intra-articulaire de corticoïdes retard (24). Pour les injections intra-articulaires, on préférera utiliser des principes longs retard comme l'hexacétonide de triamcinolone HEXATRIONE\*. Ce produit donne souvent un résultat prolongé sur plusieurs mois. Cependant, ces infiltrations ne doivent pas être renouvelées trop souvent car cela finit par aboutir à une corticothérapie générale par voie intra-articulaire. C'est ainsi que l'on peut décompenser par exemple un diabète sucré (1).

#### - Synovioorthèses et synovectomie.

En cas de récurrence de la synovite après une ou deux infiltrations locales de corticoïdes, il faut avoir recours à une synovioorthèse isotopique ou chimique qui consiste en l'injection dans la cavité articulaire d'un produit radioactif ou d'acide osmique pour détruire la prolifération synoviale (24).

Ces synovioorthèses sont d'autant plus efficaces qu'elles sont réalisées précocement à un stade où les lésions radiologiques sont peu évoluées ou absentes (2).

La synovectomie arthroscopique est effectuée surtout au genou, plus rarement au coude, à la hanche ou à l'épaule. On la propose généralement en cas d'échec d'une

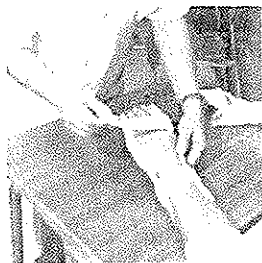
synovioarthèse isotopique chez un patient n'ayant pas de lésions cartilagineuses ou des altérations minimales. Les résultats sont, notamment au genou, satisfaisants et prolongés mais ce traitement nécessite une anesthésie générale ou régionale et un séjour hospitalier de 3 à 4 jours (1).

## 2) Orthèses et réadaptation fonctionnelle

Rééducation et réadaptation fonctionnelle ne peuvent s'inscrire que dans une prise en charge multidisciplinaire et globale dont la mise en œuvre doit être la plus précoce possible pour lutter contre une maladie qui peut devenir rapidement invalidante (25). La rééducation permet de limiter les déformations, d'entretenir la trophicité musculaire et la mobilité articulaire, de lutter efficacement contre l'enraidissement. De plus, la prise en charge rééducative influence favorablement l'équilibre psychologique du patient. En pratique, la rééducation n'est presque jamais contre-indiquée mais doit être modulée en fonction de l'évolution de la PR (1). Elle doit notamment être très prudente en période de poussées inflammatoires.

La kinésithérapie joue un rôle fondamental tout au long de l'évolution de la maladie. Les techniques doivent être utilisées avec circonspection en tenant compte des caractéristiques et du stade de la maladie (25). En effet, la rééducation doit toujours être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. A côté des kinésithérapeutes, elle fait intervenir des ergothérapeutes et est facilitée par des moyens physiques comme la balnéothérapie, la paraffinothérapie pour les mains, le froid qui peut être appliqué lors de poussées congestives (1).

Les orthèses de repos, faites dans des matériaux thermoformables, sont utiles pour atténuer les douleurs et le gonflement accompagnant les poussées. Elles se portent la nuit, et éventuellement quelques heures dans la journée. Elles immobilisent les articulations en position correcte, en particulier celles de la main : poignet en légère extension, doigts en demi-flexion, pouce en abduction (25). Il ne faut pas les utiliser de façon excessive car cela pourrait aboutir à un enraidissement articulaire (1). Elles ont un rôle essentiellement antalgique et ne préviennent généralement pas les déformations (25).



Orthèse de repos  
pour les mains(1)



Orthèse de repos pour les  
jambes (1)

Les orthèses de fonction ont pour rôle de stabiliser les articulations au moment de l'effort. Ainsi, une orthèse de stabilisation des articulations métacarpophalangiennes des quatre derniers doigts permet de limiter la déviation cubitale, facilitant les prises manuelles. Dans les formes évoluées, lorsque déformations et impotence fonctionnelles sont importantes, les orthèses de fonction jouent un rôle palliatif. Des appareils correcteurs peuvent alors devenir nécessaires (25). Les orthèses plantaires sont très utiles et doivent être confectionnées dès la constatation des anomalies podologiques. Aujourd'hui, un chaussage spécialisé peut être proposé : il est possible d'habiller le pied en conciliant esthétique et efficacité (1).

L'éducation et l'information du malade doivent être personnalisées. Il faut lutter contre l'idée reçue qui consiste à réduire les activités devant un rhumatisme inflammatoire. En effet, le maintien du mouvement est bénéfique (1). C'est pourquoi les règles d'immobilisation ainsi que celles évitant le surmenage de l'articulation doivent être enseignées. Il est important d'insister sur la préhension en faisant prendre conscience au malade du caractère utile ou nuisible d'un geste. Dans les formes évoluées de polyarthrite rhumatoïde, lorsqu'il y a d'importantes atteintes articulaires, des aides techniques peuvent être proposées. Elles peuvent concerner les effets personnels du patient, son domicile (par exemple un ouvre robinet pour compenser un manque de force) ou son environnement professionnel afin de maintenir l'autonomie la plus large possible et l'insertion socioprofessionnelle (25).

### 3. Traitements de fond

Les traitements de fond ont pour but de ralentir l'évolution générale de la maladie ou mieux de la mettre en rémission (24). Ils sont considérés comme pouvant améliorer les signes biologiques et agir favorablement sur l'évolution radiographique. Il faut les utiliser le plus précocement possible, dès que le diagnostic a été posé avec suffisamment de certitude. Même s'ils sont efficaces à court ou à moyen terme sur l'évolution clinique de la polyarthrite rhumatoïde, il n'a jamais été démontré formellement qu'ils étaient capables d'influencer l'évolution à long terme, en particulier la progression des lésions radiologiques. Ces traitements ont cependant une efficacité clinique réelle (22). L'activité de ces produits est généralement retardée. Elle n'apparaît qu'après 3 ou 4 mois, sauf pour le méthotrexate et le léflunomide qui agissent plus vite (4 à 6 semaines). Les biothérapies agissent parfois très rapidement (quelques jours), ou plus lentement (2 à 3 mois). Ce retard d'action doit être connu du patient afin d'éviter les interruptions thérapeutiques prématurées. Il est donc nécessaire d'associer systématiquement des antalgiques et des anti-inflammatoires au moins au début du traitement, mais en pratique souvent de façon prolongée. La liste des traitements de fond est longue. Les principaux produits sont les antipaludéens de synthèse (PLAQUENIL\*, NIVAQUINE\*), les sels d'or surtout par voie injectable (ALLOCHRYSSINE\*) car les sels d'or *per os* ont une faible efficacité, la sulfasalazine (SALAZOPYRINE\*), la D-pénicillamine (TROVOLOL\*), la tiopronine (ACADIONE\*), le méthotrexate (NOVATREX\*, METHOTREXATE\*) qui est certainement le progrès thérapeutique majeur de ces quinze dernières années avant l'ère des biothérapies, le léflunomide (ARAVA\*). On utilise beaucoup plus rarement certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine A (SANDIMMUN\*, NEORAL\*), le cyclophosphamide (ENDOXAN\*), le chlorambucil (CHLORAMINOFENE\*) ou l'azathioprine (IMUREL\*). Beaucoup de ces produits réalisent une immunomodulation thérapeutique non spécifique et ne s'adressent pas à une sous-population cellulaire particulière, sauf la ciclosporine qui agit préférentiellement sur les lymphocytes T CD4. Aujourd'hui on dispose de drogues ciblées ou de biothérapies dirigées contre certaines cytokines : anti-TNF $\alpha$ , anti-IL 1 qui constituent des avancées thérapeutiques majeures. Tous ces traitements nécessitent une information détaillée du patient sur les éventuels effets secondaires entraînant une surveillance clinique rigoureuse et un suivi biologique régulier. Les effets indésirables apparaissent dans la majorité des cas dans les 18 premiers mois de traitement (1). L'utilisation de tel ou tel médicament est subordonnée à l'appréciation correcte, pour chaque patient, du rapport bénéfices/risques et reste liée aux facteurs de pronostic dont on dispose (22).

## a. Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse ou antimalariques sont des dérivés 4-aminoquinoléines, utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis le début des années 1950 (28). On emploie soit le sulfate de chloroquine (NIVAQUINE\* : comprimés à 100 mg) soit le sulfate d'hydroxychloroquine (PLAQUENIL\* : comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 2 à 3 comprimés (400 à 600 mg) pour le PLAQUENIL\* et de 2 à 3 comprimés (200 à 300 mg) pour la NIVAQUINE\* (1). Le risque oculaire, en partie dose-dépendant, a amené certains praticiens à préconiser des schémas de traitement au long cours de 20 jours/mois, ou de 4 semaines sur 5 ou encore de 5 jours sur 7 (28). Il est possible d'utiliser des posologies supérieures sur de courtes durées et avec une surveillance ophtalmique rigoureuse. Les antipaludéens de synthèse peuvent être associés à d'autres traitements de fond (1).

Le mode d'action des antipaludéens de synthèse reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent les radicaux libres. De plus, ils inhibent le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes et ont un effet immunosuppresseur. Par ailleurs, la chloroquine est capable d'inhiber sélectivement la libération d'interleukine-1 par les monocytes, même à faible concentration et de freiner la synthèse de prostaglandines E2 par la synoviale (1).

Dans l'ensemble, les antipaludéens sont bien tolérés. Des effets indésirables mineurs nécessitant rarement l'interruption du traitement sont notés dans 10 à 20% des cas : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash morbilliforme, parfois prurigineux, phénomène de photosensibilisation) ou troubles nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles). Lors d'un traitement prolongé, une coloration brunâtre des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage et du lit des ongles peut survenir. Les effets indésirables hématologiques sont rares : leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique chez des sujets qui ont un déficit en G6-PD (1).

En pratique, les complications oculaires des antipaludéens de synthèse constituent le seul effet indésirable préoccupant. Les troubles de l'accommodation dus à la neurotoxicité du produit sur les corps ciliaires s'observent à fortes doses et sont complètement réversibles, de même que les dépôts cornéens. La prise des comprimés au coucher évite la gêne liée aux troubles de l'accommodation. En revanche, la rétinopathie induite par les antipaludéens de synthèse peut entraîner une baisse voire une perte définitive de la vision. Il faut donc prévoir un examen ophtalmologique avant de mettre en train le traitement et refaire au moins deux fois par an un

contrôle comportant fond d'œil, champ visuel, avec vision des couleurs et éventuellement un rétinogramme (1).

Les antipaludéens de synthèse sont actuellement moins utilisés et réservés le plus souvent aux formes débutantes et modérément inflammatoires (35).

## b. Les sels d'or

### 1) Les sels d'or injectables

L'efficacité des sels d'or, unanimement reconnue aujourd'hui, a été découverte par Forestier en 1929. Seuls les sels organiques d'or sont biologiquement actifs, sans être trop toxiques. En France, le produit utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30% d'or : l'ALLOCHRYSSINE\*. L'ALLOCHRYSSINE\* est une solution injectable à 25, 50 ou 100 mg (27). 65 à 70% des patients sont répondeurs à 3 à 4 mois. On préconise de débiter le traitement par des injections intramusculaires hebdomadaires de 25 mg puis l'ALLOCHRYSSINE\* est utilisée chez l'adulte à raison d'une injection par semaine de 50 à 100 mg jusqu'à atteindre une dose totale de 1,2 à 1,5 g. Une fois le résultat clinique obtenu, un traitement d'entretien est instauré : il consiste en une injection mensuelle de 50 à 100 mg aussi longtemps que le malade tolère (29).

La chrysothérapie se caractérise par des actions multiples au sein du système immunitaire. Les sels d'or agissent notamment sur les macrophages : ils freinent l'activité de ces cellules et bloquent l'initiation de la réponse inflammatoire chronique qu'ils induisent. Ils agissent sur l'activation du complément ; ils diminuent la production d'interleukine-1 par les cellules endothéliales ce qui peut avoir une incidence sur la pénétration synoviale des lymphocytes sanguins (1). De plus, ils exercent une inhibition dose-dépendante de l'expression des gènes codant pour l'interleukine-2 et son récepteur : il en résulte une suppression partielle de la biosynthèse de l'interleukine-2 et de son récepteur et donc une diminution de la prolifération des lymphocytes. L'interaction des sels d'or avec les cytokines permet en partie d'expliquer leur pouvoir immunomodulateur. La chrysothérapie a également une action sur l'immunité humorale : elle est responsable d'une diminution du taux d'immunoglobulines, principalement les IgM (29). Enfin, les sels d'or inhibent l'activité des enzymes lysosomiales et ont une action anti-inflammatoire non spécifique en interférant sur la synthèse des prostaglandines (1).

Les effets secondaires des sels d'or constituent sans aucun doute un facteur limitant leur utilisation. Ils sont fréquents, nombreux et graves pour certains d'entre eux. Ils justifient l'arrêt du traitement plus d'une fois sur deux.



Les réactions cutanées constituent l'effet indésirable le plus fréquent (1). Elles sont très diverses et de gravité variable mais font toujours redouter la survenue d'une dermatite exfoliative : il s'agit de prurit, d'érythème aux sels d'or (érythrodermie aurique), « lichen aurique », dermatite non spécifique transitoire (27). Généralement, ces réactions dermatologiques apparaissent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent en quelques semaines après l'arrêt de l'administration des sels d'or (29). Lorsque les traitements sont prolongés, une coloration gris ardoisé de la peau (chrysiase ou chrysocyanose) peut s'observer mais elle n'entraîne aucun trouble (1).

Les sels d'or peuvent être à l'origine d'accidents sanguins dont la fréquence et la gravité imposent une surveillance bimensuelle régulière de la NFS : éosinophilie, anémie, neutropénie pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose, thrombopénie, aplasie médullaire (27).

Les effets secondaires rénaux sont notés dans 10 à 20% des cas, ce qui explique qu'une protéinurie doit être recherchée avant chaque injection. Mais la guérison de l'atteinte rénale survient quelques mois à un an après l'arrêt du traitement (1).

La chrysothérapie peut également entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastro-entérites avec diarrhées et saignements, entérocolites, hépatites généralement cholestatiques (27)), des atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles, fibroses, oedèmes pulmonaires (29)), des lésions neurologiques (polynévrites, polyradiculonévrites, encéphalopathies (1)), une chrysiase cornéenne (ce sont des dépôts d'or dans la couche sous épithéliale de la cornée. Ces dépôts n'ont aucune conséquence clinique (29)).

La chrysothérapie est un traitement qui ne peut être institué à la légère et qui présente de nombreuses contre-indications : antécédents d'accidents graves aux sels d'or, néphropathies, atteintes hématologiques importantes, stomatites, lupus érythémateux disséminé, insuffisance cardiaque, eczéma ou dermatose évolutive (29). L'emploi des sels d'or est contre-indiqué chez la femme enceinte (effet tératogène démontré), pendant l'allaitement et chez l'enfant (27).

## 2) Les sels d'or *per os*

On utilise pour la chrysothérapie *per os* l'auranofine, commercialisée en France sous le nom de RIDAURAN\* (comprimés enrobés à 3 mg) (1). La posologie conseillée est de 6mg par jour, soit 2 comprimés en deux prises : matin et soir lors des repas. Toutefois, au cours du traitement d'entretien, ou selon la tolérance digestive, il est possible de se limiter à 2 ou 4 mg/jour (29). L'efficacité du RIDAURAN\* est très faible. Les effets indésirables sont les

mêmes que ceux des sels d'or injectables, auxquels s'ajoutent des diarrhées survenant chez 30 à 40% des malades (1).

### c. La sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison de l'acide 5-aminosalicylique (non absorbé par le tube digestif) et de la sulfapyridine reliés entre eux par un pont azoïque. Il s'agit de l'association d'un sulfamide et d'un salicylé.

Elle est commercialisée en France sous le nom de SALAZOPYRINE\* (comprimés enrobés à 500 mg) (1). Utilisée depuis longtemps dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, elle est également employée dans certaines formes de polyarthrite rhumatoïde.

La posologie doit être instaurée de façon progressive : la dose recommandée est de 2 à 3g/jour (soit 4 à 6 comprimés) ; elle sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 500 mg (22).

Après administration orale, la sulfasalazine est scindée au niveau du colon en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. Même si le mécanisme d'action de la SALAZOPYRINE\* est mal connu, il semble que ce soit la sulfapyridine qui soit la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (1). Cependant, l'acide 5-aminosalicylique possède une action anti-inflammatoire et une probable action immunosuppressive à l'origine des effets bénéfiques dans le traitement des entéropathies inflammatoires (33). L'efficacité de la sulfasalazine dans le traitement de la PR apparaît au bout de 4 à 6 mois (1). La maintenance thérapeutique à 5 ans est faible car les échappements sont fréquents (21).

Les effets indésirables de la sulfasalazine sont fréquents mais généralement mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus couramment observés sont les troubles digestifs à type de nausées, vomissements douleurs abdominales, parfois des vertiges ou des céphalées (1).

La sulfasalazine peut également engendrer des éruptions cutanées directes, prurit, fièvre, une éosinophilie ou une leucopénie. Avant de commencer le traitement, il est prudent de doser le taux de glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire, car ce médicament peut entraîner une anémie chez les sujets déficients en cette enzyme (22).

D'autres effets secondaires ont été rapportés : hépatites parfois graves, pneumopathies, oligospermie (cette dernière est fréquente et régresse à l'arrêt du traitement) (1).

La surveillance du traitement est clinique et biologique : elle comporte un contrôle mensuel de l'hémogramme avec plaquettes, des transaminases et de la créatininémie (1).

La sulfasalazine ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il existe un déficit en G6-PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiantes (1). En cas de grossesse, le traitement par la sulfasalazine pourra être poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles. L'allaitement doit être évité (33).

#### d. Les dérivés sulfhydrylés

Ces composés sont caractérisés par un groupement SH (radicaux thiolés) et par un ou plusieurs groupements méthyl dont la présence semble nécessaire à leur activité. Deux molécules sont actuellement utilisées en France : la D-pénicillamine et la tiopronine (1).

##### 1) La D-pénicillamine

La D-pénicillamine est un chélateur de cuivre, utilisé initialement dans le traitement de la maladie de Wilson et dans le traitement de l'intoxication par les métaux lourds, et dont les propriétés antirhumatismales ont été découvertes empiriquement (27).

La D-pénicillamine est commercialisée en France sous forme de comprimés à 300 mg sous le nom de TROLOVOL\*. Il est conseillé d'utiliser le TROLOVOL\* à doses lentement progressives, en commençant par un comprimé par jour et en passant au bout de un à deux mois à 600 mg. En cas d'efficacité insuffisante au terme de 3 à 4 mois, la posologie peut être augmentée à 3 comprimés quotidiens. Si le traitement s'avère efficace, il sera maintenu à une posologie variant de 300 à 600 mg (1).

La D-pénicillamine agit directement sur les lymphocytes CD4 dont elle inhibe les fonctions. De plus, en présence de cuivre, elle diminue la sécrétion spontanée du facteur rhumatoïde IgM par les lymphocytes B et réduit la synthèse des IgG, IgA et IgM n'ayant pas d'activité du type facteur rhumatoïde. Enfin, comme les sels d'or, la D-pénicillamine diminue la prolifération des cellules endothéliales (1). L'effet thérapeutique n'apparaît pas avant le troisième mois et est maximal au sixième mois de traitement. La maintenance thérapeutique est faible car un échappement répondant de manière inconstante à l'augmentation de posologie a été observé chez environ 10% des patients (1). De plus, les effets secondaires sont

fréquents, nombreux, variés et assez semblables à ceux des sels d'or. L'appartenance au groupe HLA DR3 serait un facteur favorisant l'apparition d'effets secondaires (27).

Les principaux effets indésirables sont :

-des accidents cutanéomuqueux : les uns bénins survenant plutôt en début de traitement et n'imposant pas l'arrêt de celui-ci (érythème, prurit, stomatite), les autres graves se produisant à un stade avancé du traitement et contraignant à l'arrêt en raison du risque de toxidermie (27)

-l'intolérance digestive : dyspepsie, nausées, vomissements, pyrosis et diarrhées ont été rapportés. L'agueusie est une complication fréquemment rencontrée mais facilement curable en 15 à 20 jours par adjonction de sels de cuivre (elle est la traduction de l'effet chélateur sur le cuivre de la D-pénicillamine) (34)

-les accidents rénaux : protéinurie, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite extramembraneuse. La crainte de la survenue de ces effets indésirables au niveau rénal conduit à une surveillance hebdomadaire au début puis bimensuelle de la protéinurie, de l'hématurie et de la créatininémie (27)

-les cytopénies sanguines sont rares mais potentiellement graves : thrombopénies périphériques, leuconéutropénies, exceptionnellement agranulocytoses, aplasies médullaires d'où une surveillance rigoureuse de l'hémogramme (21)

-l'induction de syndromes auto-immuns : myasthénies, pemphigus, pseudosyndrome de Goodpasture, apparition d'anticorps anti-nucléaires, exceptionnellement d'un véritable lupus induit, plus rarement polymyosite ou dermatomyosite dont l'évolution peut être défavorable (1).

La D-pénicillamine est beaucoup moins utilisée qu'auparavant (35).

## 2) La tiopronine

La tiopronine ou 2-mercaptopropionylglycine est un composé sulfhydrylé d'effets comparables à ceux de la D-pénicillamine (27). Elle est commercialisée sous forme de comprimés à 250 mg : il s'agit de la spécialité ACADIONE\*. La posologie conseillée est de 1g d'emblée en 2 prises quotidiennes. Si au bout de 2 à 3 mois l'efficacité est insuffisante, la posologie peut être augmentée à 1,5g/jour (1). L'ACADONE\* est actuellement peu employée : on l'utilise notamment en cas d'intolérance à la D-pénicillamine (35). En effet, un

risque d'intolérance croisée entre D-pénicillamine et tiopronine est faible même s'il vaut mieux éviter d'utiliser la tiopronine à la suite de la D-pénicillamine quand celle-ci a été responsable d'effets indésirables graves.

Les effets indésirables de la tiopronine sont identiques à ceux du TROLOVOL\* de même que la surveillance clinique et biologique (1).

Les dérivés sulhydriylés présentent de nombreuses contre-indications :

- néphropathies
- altérations hématologiques importantes
- lupus érythémateux, myasthénie
- dermatoses sévères
- antécédents d'accidents graves liés aux dérivés thiolés (aplasie médullaire, pemphigus, myasthénie)
- grossesse et allaitement
- pour la D-pénicillamine : allergie aux pénicillines et aux céphalosporines en raison de la possibilité d'allergie croisée entre  $\beta$ -lactamines et D-pénicillamine (33).

### e. Le méthotrexate

Employé depuis longtemps en cancérologie et en hématologie, le méthotrexate constitue le plus gros progrès du traitement de la PR depuis plus d'une dizaine d'années (mises à part les biothérapies) (22). Actuellement il est en train de s'imposer comme le nouveau traitement de fond de référence de la PR.

Le méthotrexate est commercialisé sous forme de comprimés à 2,5 mg (NOVATREX\* ou METHOTREXATE\*). Il existe également une forme injectable : METHOTREXATE\*, LEDERTREXATE\*). Le méthotrexate a prouvé son efficacité dans la PR à faible posologie : 7,5 à 15 mg/semaine, soit *per os*, soit en intramusculaire. Dans les PR sévères, il vaut mieux commencer le traitement par voie intramusculaire à cause de la meilleure absorption par rapport à la voie orale (1). La coprescription d'acide folique SPECIAFOLDINE\* (5 à 10mg/semaine en une seule prise 24 heures après le méthotrexate) améliore la tolérance (21). L'efficacité du produit est rapide : elle apparaît en 4 à 6 semaines, délai beaucoup plus court

que celui observé avec les autres traitements de fond. Le pourcentage de malades répondant au méthotrexate varie de 50 à 80%, avec une réponse maximale au traitement survenant en général dans les six premiers mois (1).

Le méthotrexate a de multiples mécanismes d'action dans la PR :

-c'est un antifolique : il inhibe la dihydrofolate réductase. Cette enzyme catalyse la réduction de l'acide dihydrofolique en tétrahydrofolique qui permet la synthèse des bases puriques (guanine et adénine) et par là la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique). Le méthotrexate inhibe donc la phase S ou phase de synthèse de l'ADN du cycle cellulaire (37)

-il a une action anti-inflammatoire : en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le méthotrexate libère de l'adénosine, puissant anti-inflammatoire. De plus, il réduit le chimiotactisme des polynucléaires et l'activation des macrophages. Il diminue l'activation des molécules d'adhésion et inhibe les leucotriènes B4 (1)

-il a une action angiogénétique

-il interfère avec les cytokines : le méthotrexate agit en diminuant l'activité de l'interleukine-1 (IL-1), de l'IL-6 et du TNF $\alpha$  ainsi que la production du récepteur soluble de ce dernier. Ce médicament augmente la production d'IL-10

-c'est un immunosuppresseur faible

-il diminue l'effet de certaines enzymes protéolytiques, notamment les protéases et métalloprotéases qui agissent sur le collagène. Il pourrait ainsi jouer un rôle dans la chondroprotection (1).

Le principal avantage du méthotrexate est une maintenance thérapeutique élevée au moins égale à 50% à 5 ans, contre moins de 20% pour les autres traitements de fond. Ceci est expliqué par le faible taux d'arrêt pour intolérance et échappement (21). Cependant, l'utilisation du méthotrexate nécessite un certain nombre de précautions. Il faut d'abord que le diagnostic de PR soit indiscutable et que sa sévérité justifie ce type de traitement. En effet, les effets secondaires du méthotrexate sont fréquents (37 à 96%) mais souvent bénins (22).

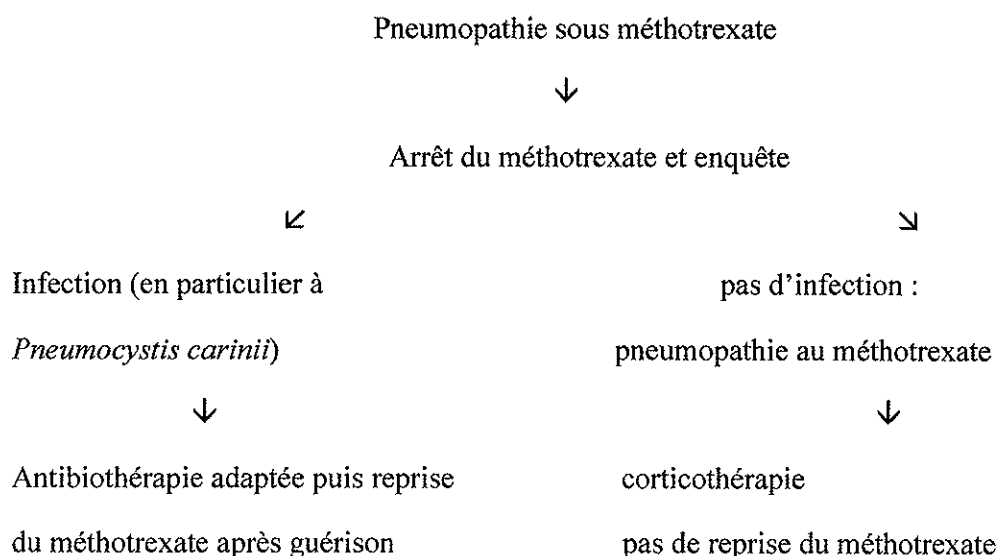
Ce sont les effets indésirables digestifs qui sont les plus fréquents. Il s'agit de nausées, de vomissements, d'une dyspepsie, d'anorexie et parfois de diarrhées ou de douleurs

abdominales, de stomatites. Ces troubles sont généralement bénins et nécessitent rarement l'interruption du traitement. On les contrôle en réduisant la dose de méthotrexate ou en passant à la voie intramusculaire, et/ou par adjonction d'acide folique à faible dose (SPECIAFOLDINE\* 5 mg) (1).

L'hépatotoxicité du méthotrexate au cours de la PR est indiscutable mais son incidence est faible. Ce traitement entraîne une élévation des transaminases mais cette augmentation ne traduit pas forcément l'existence d'une atteinte hépatique grave. Le plus souvent, l'atteinte hépatique sous méthotrexate se traduit par une fibrose plus ou moins évoluée (37).

Les effets indésirables hématologiques sont observés dans 3 à 5% des cas et nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Il s'agit le plus souvent d'une leucopénie ou d'une thrombopénie modérée, plus rarement d'une anémie ou d'une macrocytose asymptomatique. Les troubles régressent en général 15 jours après l'arrêt du traitement. Des pancytopenies sévères, voire mortelles, sont possibles (1). L'atteinte hématologique est presque toujours corrélée à d'autres facteurs de risque : âge supérieur à 65 ans, insuffisance rénale, hypoalbuminémie, administration simultanée d'autres drogues comme le triméthoprime-sulfaméthoxazole (BACTRIM\*) (37).

La toxicité pulmonaire est l'effet secondaire le plus grave du méthotrexate. L'accident le plus sévère est une pneumopathie d'hypersensibilité (2 à 8% des cas) qui peut être mortelle. Elle se traduit par une toux, une dyspnée, parfois de la fièvre et une éosinophilie. Ce type d'incident nécessite une hospitalisation d'urgence pour un lavage bronchoalvéolaire afin de connaître l'origine de la pneumopathie et d'en déduire la conduite à tenir (22).



La fréquence des infections notamment cutanées et respiratoires est modérément accrue chez les malades traités par le méthotrexate. Elle varie de 4,6 à 11,6%. Ce sont souvent des infections virales, en particulier des zozonas, parfois des infections pulmonaires, cutanées, urinaires, articulaires ou des tissus mous, rarement des infections à germes opportunistes (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Nocardia*) (1). Cela traduit une légère dépression immunitaire induite par le méthotrexate.

Enfin, le méthotrexate peut entraîner des troubles cutanés et des phanères, notamment une alopecie, des effets secondaires extra-articulaires, en particulier une nodulose rhumatoïde, des accidents osseux, un effet oncogène (des lymphomes sont apparus au cours de PR traitées par le méthotrexate. L'évolution de ces lymphomes est variable ; donc en pratique, s'il apparaît une adénopathie chez un patient atteint de PR et traité par méthotrexate, la biopsie est indispensable (1)).

La surveillance biologique sera bimensuelle au début, puis mensuelle. Elle devra toujours comporter une vérification de l'hémogramme avec plaquettes, la créatininémie, les transaminases et l'albuminémie. Avant de commencer le traitement, il faudra toujours une radiographie des poumons, à cause du risque de pneumopathie d'hypersensibilité (22).

Il faut respecter les contre-indications du méthotrexate :

-insuffisance rénale

-hépatopathie

-éthylisme chronique (21)

-état infectieux chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise

-anomalie hématologique (hypoplasie, plaquettopénie, anémie)

-grossesse et allaitement : le méthotrexate est tératogène (1). Une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement. Une grossesse peut être envisagée trois mois après l'arrêt du méthotrexate (22).

Même si le méthotrexate n'induit une rémission que dans moins de 10% des cas, qu'il ne fait que freiner la progression des destructions radiologiques et qu'il peut induire des effets indésirables létaux une fois sur 1000 environ, ce médicament reste la référence dans le



traitement de la PR. La maintenance thérapeutique est bonne et significativement améliorée par la coprescription d'acide folique (36).

## f. Le léflunomide

Le léflunomide est un dérivé isoxazole, commercialisé en France sous le nom d'ARAVA\* au deuxième trimestre 2000. Il a obtenu l'autorisation européenne de mise sur le marché le 2 septembre 1999 dans l'indication de « polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte ».

Sa prescription est réservée aux spécialistes de rhumatologie et de médecine interne. Le léflunomide (HWA486) est en fait une prodrogue qui est immédiatement transformée *in vivo* en son métabolite actif (A 771726) responsable de la quasi-totalité des effets pharmacologiques (39). L'ARAVA\* se présente sous forme de comprimés dosés à 10 mg, 20 mg et à 100 mg qui sont présentés en blister de 3 comprimés correspondant à la dose de charge. En effet, la longue demi-vie du léflunomide (15 jours) explique la nécessité d'une dose de charge initiale de 100 mg/jour pendant 3 jours pour atteindre rapidement un plateau d'équilibre plasmatique. Cette dose de charge est habituellement relayée par un comprimé quotidien de 20 mg (1).

Le métabolite actif du léflunomide inhibe une enzyme mitochondriale, la dihydroorate déshydrogénase (DHODH) qui est une enzyme clé de la voie de biosynthèse *de novo* des pyrimidines. L'inhibition de cette enzyme diminue la synthèse d'ADN et d'ARN cellulaires et entraîne une réduction du pool des pyrimidines à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire des cellules sensibles, notamment les lymphocytes T activés (en effet, ceux-ci utilisent 8 fois plus la voie des pyrimidines que celle des purines lors de leur prolifération). Il existe une voie de récupération des pyrimidines, ce qui permet d'éviter une cytotoxicité vis-à-vis d'autres types cellulaires (38). Par ailleurs, le léflunomide inhibe plusieurs tyrosine protéine kinases, réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL-1), diminue le nombre de neutrophiles présents dans la synoviale et inhibe l'activation des monocytes par les lymphocytes T *via* contact cellulaire (39).

Le léflunomide est un traitement de fond de la PR, indiqué quelque soit le degré de sévérité de la maladie, son niveau d'activité ou son ancienneté, et dont l'efficacité semble comparable à celle du méthotrexate. Malheureusement, le taux de maintenance thérapeutique de ce produit n'est pas très élevé à cause de la fréquence des effets indésirables (1).

Les principaux effets indésirables sous léflunomide sont des troubles gastro-intestinaux, à type de diarrhées. Dans la plupart des cas, la diarrhée régresse en dépit de la poursuite du traitement mais contraint à l'arrêt du produit. La toxicité hépatique n'est pas négligeable : on observe une augmentation des transaminases qui régresse spontanément ou dès l'arrêt du traitement (38). De rares cas d'atteintes hépatiques graves comme une hépatite sévère ou une insuffisance hépatique ont été signalés sous ARAVA\*.

D'autres effets indésirables ont été rapportés : hypertension artérielle, rashs cutanés qui surviennent dans les six premiers mois de traitement, une alopécie, des infections diverses notamment respiratoires (1), de rares cas de réactions immunoallergiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell (39).

La surveillance est à la fois clinique et biologique. La surveillance clinique comporte notamment la recherche de troubles digestifs, cutanés et surtout la surveillance régulière de la pression artérielle. La surveillance biologique doit comporter un contrôle de l'hémogramme avec plaquettes tous les quinze jours pendant les six premiers mois puis tous les deux mois par la suite. Il importe également à cause de l'hépatotoxicité de surveiller les transaminases tous les mois pendant les six premiers mois, tous les deux mois ensuite (38).

Le léflunomide étant tératogène, il est absolument contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Chez les femmes en âge de procréer, ce traitement ne peut être prescrit qu'associé à une contraception efficace. Ce produit est également contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au léflunomide, en cas d'insuffisance hépatique, de dysfonctionnement médullaire grave, d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie, d'infections graves, d'insuffisance rénale et chez les sujets de moins de 18 ans (absence d'études chez l'enfant et l'adolescent) (1).

## g. Les immunosuppresseurs

### 1) La ciclosporine A

La ciclosporine A est un décapeptide cyclique extrait de la culture d'un champignon *Tolypocladium inflatum*. C'est un immunosuppresseur utilisé pour le traitement et la prévention du rejet après transplantation d'organes. Ses propriétés immunosuppressives peuvent être mises à profit dans le traitement au long cours des affections auto-immunes. Ce produit est indiqué dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. La ciclosporine A est commercialisée sous le nom de NEORAL\* (capsules à 25, 50 et 100 mg et solution buvable à 100 mg/ml) et de SANDIMMUN\* (capsules à 25, 50 et 100 mg) (27). La posologie initiale préconisée est de 2,5 mg/kg/jour en deux prises. Cette dose peut être très

progressivement augmentée en fonction de l'effet clinique et de la tolérance jusqu'à un maximum de 5 mg/kg/jour. Une période de douze semaines est nécessaire pour obtenir une pleine activité du produit. S'il n'y a pas de réponse clinique au bout de six mois de traitement, et que la dose maximale tolérable a été administrée depuis au moins trois mois, la ciclosporine doit être interrompue (4).

La ciclosporine agit en se fixant à la membrane cellulaire des lymphocytes T auxiliaires. Elle forme alors un complexe avec son récepteur intracytoplasmique, la cyclophiline. Le complexe pénètre dans le noyau et inhibe la transcription du gène de l'IL-2 et d'autres cytokines, notamment de l'IL-4 et de l'interféron gamma (1). Par son action sur l'IL-2, la ciclosporine bloque au stade quiescent les lymphocytes en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire : il en résulte une inhibition de la prolifération des lymphocytes CD4. De plus, la ciclosporine inhibe l'activation des lymphocytes cytotoxiques (27).

Les effets indésirables de la ciclosporine sont fréquents et conduisent à l'arrêt du traitement dans 40% des cas. Le plus sérieux est la néphrotoxicité observée chez 30 à 50% des patients (1). La toxicité rénale peut se manifester :

-dans les semaines suivant le début du traitement : elle est alors habituellement fonctionnelle et réversible et se traduit par une élévation des taux sériques de créatinine et d'urée

-plus tardivement sous forme d'une fibrose irréversible (4).

D'autres effets secondaires sont à redouter : hypertension artérielle, survenue de syndrome lymphoprolifératif et tumeurs cutanées (4), troubles neurologiques (paresthésies, crampes musculaires, tremblements, convulsions), accidents digestifs (anorexie, nausées, vomissements, hypertrophie gingivale), effets indésirables métaboliques (hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperlipidémie, œdème du visage, hypertrichose) (27).

Une surveillance rigoureuse doit être mise en place : une consultation médicale s'impose tous les quinze jours pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois avec un examen clinique (en particulier des aires ganglionnaires), une prise de tension artérielle et un contrôle de la fonction rénale par le dosage de la créatininémie.

L'administration de ciclosporine est absolument contre-indiquée en cas de tumeurs malignes actuelles ou passées, d'hypertension artérielle non contrôlée, de dysfonctionnement rénal, d'atteinte hépatique grave, d'hypersensibilité connue à la ciclosporine et d'infection mal contrôlée (4).

## 2) Les alkylants : cyclophosphamide et chlorambucil

Les alkylants sont des composés chimiques susceptibles de donner naissance à des ions « carboniums » ( $R-CH_2^+$ ) très réactifs ; ceux-ci se fixent par des liaisons covalentes sur des groupements nucléophiles appartenant à des molécules biologiques variées, en particulier des composants de l'ADN. Cette alkylation des acides nucléiques provoque des effets mutagènes et la mort cellulaire (27).

Parmi les agents alkylants, deux peuvent être utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde :

- le cyclophosphamide ENDOXAN\* peut être employé *per os* à raison de 2 à 3 mg/kg/jour ou en perfusion sous forme de bolus mensuel à la dose de 750 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Il est particulièrement efficace dans la vascularite rhumatoïde, surtout par voie intraveineuse.
- le chlorambucil CHLORAMINOFENE\* s'utilise hors AMM à la posologie de 0,1 à 0,2mg/kg/jour *per os* (1).

L'effet des alkylants peut persister pendant plusieurs mois. Malheureusement, l'action de ces produits ne s'exerçant pas uniquement sur les cellules impliquées dans le développement de la PR, ils sont responsables d'importants effets indésirables :

- atteinte des trois lignées du système hématopoïétique
- atteinte des fonctions de reproduction : aménorrhée, arrêt de la spermatogénèse
- atteinte des tissus épithéliaux : lésions de l'épithélium digestif, chute des cheveux
- effets toxiques sur le système nerveux central : convulsions, paralysies, nausées, vomissements (27)

Les alkylants ne seront donc utilisés que de manière exceptionnelle (1).

## 3) L'azathioprine

L'azathioprine est un antimétabolite, tout comme le méthotrexate, commercialisé sous le nom d'IMUREL\*. C'est une prodrogue de la 6-mercaptopurine. Son indication principale est la réalisation de traitements immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes et les maladies auto-immunes (27). L'IMUREL\* peut être donc être utilisé dans le traitement de la

polyarthrite rhumatoïde, à la posologie de 2 à 3mg/kg/jour qu'il faut prescrire en deux prises (1).

Le profil de toxicité de l'azathioprine a été jugé comparable à celui du méthotrexate. L'IMUREL\* peut induire entre autres des troubles digestifs (nausées, vomissements), des accidents hématologiques (leucopénies, pancytopénies), des impressions vertigineuses, un accroissement de l'oncogénicité (41). La toxicité de l'azathioprine pourrait être réduite par le dépistage des patients à risque, c'est-à-dire porteurs d'une déficience d'une des voies enzymatiques de catabolisme de l'azathioprine (41). L'IMUREL\* est peu utilisé en France (21). Il ne peut être conseillé en première intention dans le traitement de la PR, ni prescrit au long cours sans une large information des patients quant au risque potentiellement accru de cancer (41).

## h. Autres

### 1) La dapsons

La dapsons est un dérivé sulfoné, voisin chimiquement des sulfamides. Elle est commercialisée dans la spécialité DISULONE\*. Elle inhibe le développement de *Mycobacterium leprae* et est donc à ce titre utilisée dans le traitement de la lèpre (27). Elle a une efficacité modeste au cours de la PR. De nombreux effets indésirables en limitent considérablement l'intérêt (1). En effet, la DISULONE\* peut entraîner des atteintes hématologiques (accidents hémolytiques, accès de méthémoglobinémie), troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), troubles nerveux (27).

### 2) Les tétracyclines

Les tétracyclines sont susceptibles d'inhiber les métalloprotéases et par cette action pourraient être intéressantes dans le traitement de la PR. Les résultats de plusieurs études portant sur l'aminocycline et la doxycycline ne sont pas décisifs (1).

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte depuis 1985, notamment dans les PR récentes. La tolérance est globalement bonne. Les effets secondaires précoces sont des troubles digestifs (nausées, vomissements), une sensation de vertige, des céphalées, une perturbation du goût. La minocycline peut entraîner plus tardivement une hyperpigmentation ardoisée des téguments voire des muqueuses. Les effets indésirables les plus graves sont d'origine immunoallergique : ont été décrits un syndrome d'hypersensibilité, quelques cas de maladie

sérique, d'urticaire, une pneumopathie éventuellement compliquée de pleurésie. L'évolution est généralement favorable après arrêt du traitement et corticothérapie générale (42).

## 4. Les biothérapies anti-TNF $\alpha$

Au cours des vingt dernières années, l'avancée des connaissances concernant l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde a ouvert des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées. A partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du « tumor necrosis factor  $\alpha$  » (TNF $\alpha$ ) ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure (43).

### a. TNF $\alpha$ et polyarthrite rhumatoïde

Sur le plan historique, l'inhibition du TNF $\alpha$  a été possible grâce aux progrès des biotechnologies, avec d'abord l'obtention de la structure de cette protéine et de ses récepteurs, puis celle de ses inhibiteurs, anticorps ou récepteurs solubles.

Le TNF $\alpha$  ou cachectine a une structure proche de celle de la lymphotoxine initialement appelée TNF $\beta$ . TNF $\alpha$  et lymphotoxine dans leur forme naturelle soluble, sont en fait un trimère formé par la liaison non covalente de monomères nouvellement synthétisés. Le TNF $\alpha$  existe aussi sous une forme transmembranaire biologiquement active : cette forme est libérée sous forme soluble sous l'action d'une métalloprotéinase membranaire, le TNF converting enzyme (TACE) (44). Le TNF $\alpha$  existe donc sous deux formes biologiquement actives : la forme membranaire qui agit lors de contact cellulaire, la forme trimère soluble qui agit à distance (5).

Le TNF $\alpha$ , tout comme la lymphotoxine peut se lier à deux types de récepteurs :

- le receptor tumor necrosis factor 1 (TNFR1) ou p55
- le receptor tumor necrosis factor 2 (TNFR2) ou p75.

Ces deux récepteurs peuvent être libérés sous forme soluble par un clivage protéolytique ou sécrétés par épissage alternatif de leur ARN messager. A l'état membranaire, ces récepteurs sont fonctionnels après s'être rassemblés en trimère. Selon leur forme, soluble ou membranaire, ces récepteurs ont deux fonctions :

- les formes membranaires, lors de leur liaison au TNF $\alpha$  (membranaire ou soluble) sont responsables de la signalisation intracellulaire entraînant soit l'apoptose soit l'activation génique de la cellule cible. Le TNFR1 est surtout responsable de l'apoptose alors que le TNFR2 est seulement responsable de l'activation génique.
- les formes solubles sont des inhibiteurs physiologiques du TNF $\alpha$ , permettant ainsi une régulation naturelle de son activité (5).

Il faut rappeler le rôle central du TNF $\alpha$  dans les mécanismes immunopathologiques de la PR qui a été démontré par l'équipe de R. N. MAINI au Kennedy's institute of Rheumatology à Londres en 1990. En effet, il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 et le système anti-inflammatoire. Le TNF $\alpha$  est un médiateur précoce de l'inflammation. Il induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-1 avec laquelle il a une action synergique mais aussi de l'IL-6, de GMCSF et de l'IL-8 (1). Il favorise la constitution du pannus synovial et la sécrétion d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. A travers ses nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans divers processus observés au cours de la PR tels que douleur, fièvre, destruction cartilagineuse et osseuse ce qui explique l'efficacité thérapeutique des anti- TNF $\alpha$  (43).

## b. Les différents inhibiteurs du TNF $\alpha$

### 1) Généralités

De nombreuses molécules sont capables de moduler de manière non spécifique le TNF $\alpha$  telles que le thalidomide, les corticoïdes, ou encore le méthotrexate. Cependant, des thérapeutiques beaucoup plus ciblées sont aujourd'hui disponibles et largement utilisées : il s'agit soit d'anticorps (Ac) monoclonaux anti- TNF $\alpha$ , soit de récepteurs solubles de la cytokine (43). Qu'il agisse de l'un ou de l'autre, ces agents modulant le TNF $\alpha$  ont prouvé dans le cadre d'études double aveugle contre placebo, en monothérapie ou parfois en association avec le méthotrexate une remarquable efficacité clinique et biologique dans 60 à 80% des cas avec notamment une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'un effet sur la détérioration structurale des articulations qu'ils sont capables d'arrêter. L'effet clinique peut être rapide (en quelques jours) et parfois spectaculaire dans 10 à 15% des cas. En général, le résultat est observé en quelques semaines ou au plus tard 2 à 3 mois. Mais leur effet est

suspensif, la polyarthrite rhumatoïde récidivant en général en quelques semaines après l'arrêt du traitement (1).

Ces médicaments ne doivent être proposés que chez des patients ayant eu un échec à au moins un traitement de fond, dont le méthotrexate utilisé suffisamment longtemps aux doses maximales autorisées (15mg/semaine en France), ceci en dehors des réactions d'intolérance et de contre-indication au méthotrexate et qu'en cas de PR active (et potentiellement sévère). L'initiation d'un traitement anti- TNF $\alpha$  nécessite :

- un examen clinique complet et une radiographie du thorax afin d'apprécier le risque infectieux ou de détecter une néoplasie
- le respect strict des contre-indications
- des radiographies mains-poignets et des pieds au début et à intervalles réguliers pour évaluer l'effet structural articulaire à l'échelon individuel (43)

La réponse thérapeutique aux agents anti- TNF $\alpha$  doit être évaluée régulièrement. En l'absence de réponse clinique (habituellement très rapide) après une période de 8 à 12 semaines, le patient doit être considéré comme non répondeur et le traitement arrêté. Si le patient est répondeur, une réévaluation est ensuite nécessaire toutes les 16 semaines. Les traitements anti- TNF $\alpha$  doivent également être arrêtés en cas de survenue d'effets secondaires graves. Actuellement, il n'y a pas de données permettant de savoir si la non réponse à un traitement anti- TNF $\alpha$  implique l'absence de réponse à un autre produit anti- TNF $\alpha$ . En conséquence, il est possible d'envisager en cas d'échec thérapeutique à un premier traitement anti- TNF $\alpha$  l'utilisation d'un second produit, par exemple, remplacer l'infliximab par l'éta nercept (43).

## 2) Anticorps monoclonaux anti- TNF $\alpha$

### - L'infliximab

L'infliximab est commercialisé sous le nom de REMICADE\* par les laboratoires Schering-Plough en France depuis juin 2000. Il s'agit d'un anticorps (Ac) monoclonal chimérique humain/souris (25% d'éléments murins, 75% d'éléments humains). L'infliximab est construit par fusion des régions antigéniques variables (Fab) d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le TNF $\alpha$  humain, appelé A2, avec les régions constantes (Fc) d'une immunoglobuline IgG1 kappa humaine. Son poids moléculaire est d'environ 149 kilodaltons (5).



Le REMICADE\* possède plusieurs indications thérapeutiques :

-réduction des signes et symptômes, et amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée. Le REMICADE\* est alors toujours associé au méthotrexate (1).

-traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

-traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez des patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et par un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

-traitement de la maladie de Crohn fistulée chez des patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (5).

Avec l'infliximab, l'existence d'une partie humaine améliore certes la tolérance par rapport à une protéine d'origine murine exclusive, mais pas suffisamment pour permettre l'injection par voie autre que intra-veineuse. La demie-vie du REMICADE\* est comprise entre 8 et 9,5 jours mais la molécule reste détectable dans le sérum pendant au moins huit semaines et son élimination peut nécessiter six mois. C'est pourquoi le schéma posologique recommandé est : injection de 3 mg/kg à la semaine 0, à la semaine 2, à la semaine 6, puis toutes les 8 semaines (26). En cas de diminution de l'efficacité du produit, lorsque le patient est traité tous les deux mois, il vaut mieux dans un premier temps rapprocher les perfusions par exemple tous les mois et demi plutôt que d'augmenter la posologie du REMICADE\*. Des variations individuelles du taux résiduel du REMICADE\* expliquent probablement que chez certains patients le rythme d'une perfusion tous les deux mois soit suffisant, contrairement à d'autres (1). La voie d'administration de l' infliximab, c'est-à-dire la voie intraveineuse, explique que les réactions locales au point d'injection soient rares mais des effets généraux liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou dans les deux heures qui suivent la perfusion, avec fièvre, frissons, prurit, urticaire, douleurs dans la poitrine, dyspnée, hyper ou au contraire hypotension. Plus susceptibles de survenir au cours de la première perfusion (8% des cas), leur incidence diminue progressivement lors des perfusions ultérieures. Ils justifient le maintien du patient en observation pendant au moins une à deux heures après l'administration

ainsi que la présence à proximité du traitement symptomatique à mettre en œuvre en cas de survenue : paracétamol, anti-histaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline (26). Le mode d'administration de ce produit implique donc une hospitalisation d'une journée. Le REMICADE\* est donc à l'heure actuelle imputable au budget hospitalier (1).

Les premiers travaux effectués au cours de la PR avec du REMICADE\* datent de 1993. Le produit a d'abord été utilisé de façon isolée avec des résultats très satisfaisants, puis chez des patients traités par du méthotrexate mais ayant une réponse insuffisante (étude ATTRACT : anti TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy) (1). Cette étude de phase III, en double insu, contrôlée contre placebo, a démontré l'efficacité clinique et radiologique de l'infliximab en association avec le méthotrexate dans le traitement de la PR (43).

#### - L'adalimumab

L'adalimumab ou Ac D2E7, qui est commercialisé sous le nom de HUMIRA\* (laboratoires Abbott) est un anticorps monoclonal totalement humain recombinant (26). Il est indiqué dans le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Pour assurer une efficacité maximale, l'HUMIRA\* est administré en association au méthotrexate. Il peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée (27).

L'adalimumab est une immunoglobuline IgG1 dont la demi-vie est de 12 jours. Il est administré à la posologie de 40 mg sous forme d'une injection sous-cutanée tous les quinze jours. En cas de résultat insuffisant, il est possible de passer à une injection hebdomadaire de 40 mg (1). L'HUMIRA\* étant une protéine recombinante dont les deux parties constitutives sont d'origine humaine, l'administration de ce produit est possible en sous-cutané. Si l'injection sous-cutanée est pratique et permet au patient de bénéficier d'une plus grande autonomie, elle est à l'origine des effets indésirables les plus fréquents : « les réactions au site d'injection ». Leurs manifestations sont diverses : douleur, hémorragies, contusions, érythème, démangeaisons... (26). Sous HUMIRA\*, la fréquence des réactions aux lieux d'injection est de 19,5% contre 11,6% sous placebo. Ces réactions locales, rencontrées également avec l'ENBREL\*, sont généralement bénignes et régressent après un traitement local par des applications de froid ou d'une crème à base de corticoïdes. Il est exceptionnel qu'elles motivent l'interruption du traitement. Après une formation correcte à la technique

d'injection, les patients peuvent s'autoinjecter HUMIRA\*, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié (1).

L'HUMIRA\* a fait l'objet d'études en double aveugle, en monothérapie et en association avec le méthotrexate. Ces études montrent des résultats tout à fait comparables à ceux qui avaient été observés avec l'infliximab à la posologie de 3 mg/kg. La réponse est rapide, souvent dès la première semaine. L'effet biologique est comparable à la réponse clinique (43). Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en douze semaines de traitement. La poursuite du traitement doit être rigoureusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais (27).

### 3) Récepteurs solubles du TNF

Les deux récepteurs solubles du TNF $\alpha$ , p55 et p75, ont été utilisés en thérapeutique. Le lénercept (récepteur soluble p55) a vu son développement arrêté précocement et le PEGsTNR-RI (p55 également) est actuellement en cours d'évaluation. Aujourd'hui, un seul récepteur est sur le marché : il s'agit de l'éta nercept commercialisé en France depuis 2003 sous le nom d'ENBREL\* par les laboratoires Wyeth. L'éta nercept est en fait un dimère obtenu par fusion de deux molécules du domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain du TNF $\alpha$  (TNFR2 ou p75) avec le domaine constant Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine (5).

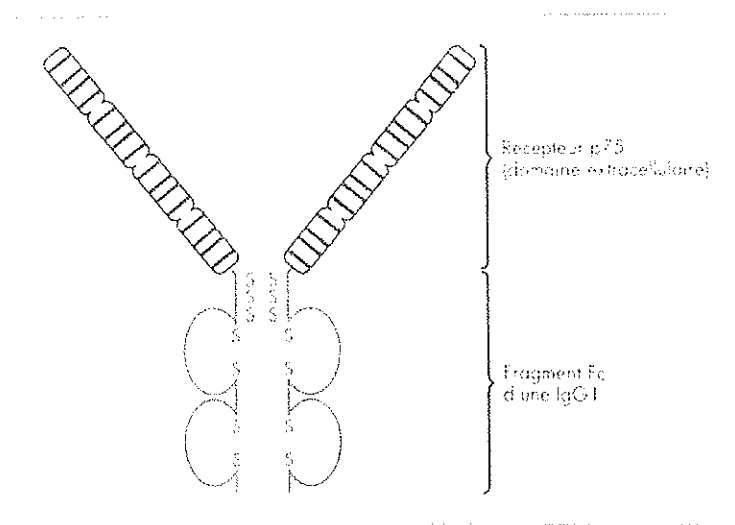


Figure 7. Constitution de la molécule d'éta nercept (Enbrel) : il s'agit d'une protéine de fusion comportant le domaine Fc d'une IgG humaine et deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$ .

Référence (1)

La structure dimérique d'ENBREL\* lui confère une plus grande affinité pour le TNF $\alpha$  que le monomère. Il est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire est d'environ 150 kilodaltons (5).

L'ENBREL\* est indiqué :

- dans le traitement de la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication) (1)
- dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate
- dans le traitement de l'arthrite juvénile chronique polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate
- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur (5).

Cette protéine de fusion entièrement obtenue par génie génétique a une demi-vie moyenne de 115 heures. Tout comme l'adalimumab, l'éta nercept étant d'origine humaine, il s'utilise par voie sous-cutanée à raison de deux injections de 25 mg par semaine. Ce produit est de prescription initiale hospitalière. Mais ce traitement peut être administré en ambulatoire, avec un suivi assuré par des rhumatologues libéraux (1). L'ENBREL\* est d'ailleurs disponible dans les officines de ville depuis septembre 2003 pour trois de ces quatre indications : le traitement de la PR active de l'adulte, le traitement de l'arthrite juvénile chronique polyarticulaire active de l'enfant de 4 à 17 ans et le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte (5).

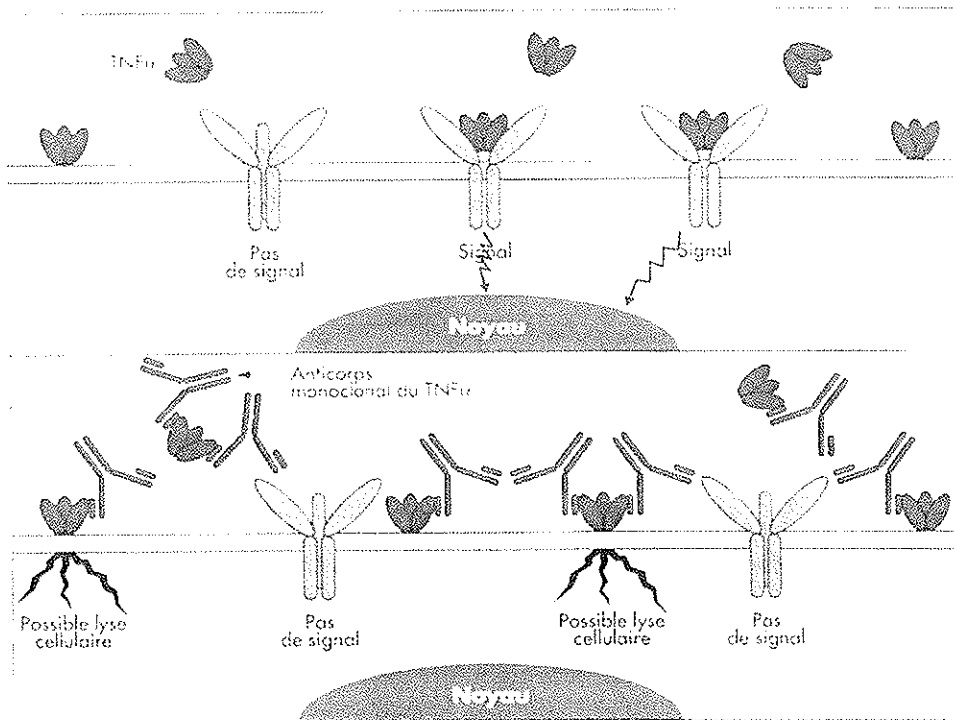
On rencontre lors de l'administration d'ENBREL\* les mêmes effets indésirables au site d'injection que ceux observés avec l'HUMIRA\*, ces 2 médicaments étant utilisés par voie sous-cutanée. Cependant, avec l'ENBREL\*, la fréquence d'apparition de ces effets secondaires est plus importante : elle est de 23% contre 1% sous placebo (1). De plus, des « réactions de rappel » sont possibles sous éta nercept avec des manifestations cutanées à la fois au niveau du dernier site d'injection, mais aussi des sites d'injections antérieures (26).

Dans une étude de doses *versus* placebo, portant sur 180 patients, MORELAND et al. ont montré que le résultat clinique est précoce et observé dès la fin de la deuxième semaine, qu'il augmente jusqu'au troisième mois et se maintient par la suite puisque dans un suivi en ouvert dans cette même étude, a été observée avec un recul de deux ans une maintenance thérapeutique de 79% (43). De même, dans une étude portant sur 632 PR de moins de trois ans, érosives, jamais traitées par du méthotrexate et comparant l'effet du méthotrexate à celui de l'ENBREL\* à 10 ou 25 mg par semaine, M.C. GENOVESE a montré avec deux ans de recul une légère supériorité clinique de l'ENBREL\* sur le méthotrexate et un effet chondroprotecteur (1).

### c. Mécanisme d'action

Les anti-TNF $\alpha$  sont des agents immunosuppresseurs sélectifs. Ce sont des inhibiteurs de la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs : ils se lient au TNF $\alpha$  bloquant toute interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Ceci a pour conséquence d'inhiber toute activité biologique du TNF $\alpha$ . Ils agissent aussi indirectement sur d'autres molécules qui sont induites ou modulées par le TNF $\alpha$ , en aval de la réaction inflammatoire (5).

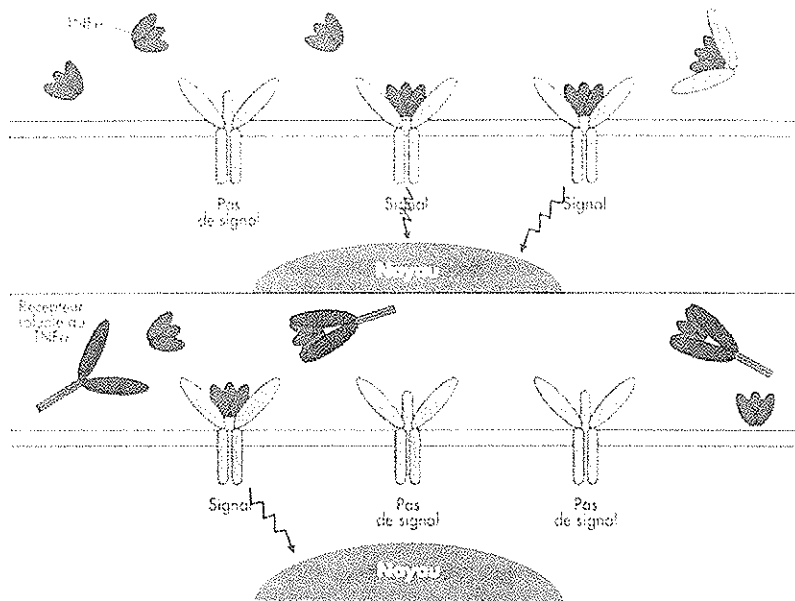
Les anticorps anti-TNF $\alpha$  possèdent une haute affinité pour toutes les formes du TNF $\alpha$ . Ils forment des complexes stables avec le TNF $\alpha$  soluble sous forme de monomère et de trimère mais également avec le TNF $\alpha$  transmembranaire. Ils possèdent une grande spécificité pour le TNF $\alpha$  : ils ne se lient pas à d'autres cytokines telles que la lymphotoxine  $\alpha$ , contrairement à l'éta nercept (5). De plus, ils ont un effet cytotoxique sur les cellules activées car ils se fixent sur les molécules transmembranaires du TNF $\alpha$  et peuvent ainsi entraîner une lyse cellulaire par l'action cytotoxique de l'anticorps et du complément (1).



**Figure 8.** Mécanismes d'action de l'infliximab (Remicade®). En haut, récepteurs membranaires du TNF $\alpha$  : le contact du TNF $\alpha$  trimérique avec ces récepteurs déclenche l'activation cellulaire. En bas : l'infliximab se fixe, soit sur le TNF $\alpha$  circulant et le neutralise, soit sur le TNF $\alpha$  membranaire. Les anticorps anti-TNF $\alpha$  fixés aux molécules de surface du TNF peuvent entraîner la lyse de la cellule. Schéma reproduit avec l'autorisation des Laboratoires Amgen.

Référence : (1)

Alors que les anticorps monoclonaux spécifiques du TNF $\alpha$  agissent par inhibition fonctionnelle, l'utilisation des récepteurs solubles (p55 ou p75) représente une amplification d'une régulation naturelle puisque ces molécules contrôlent l'action du TNF $\alpha$  endogène (44). Les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  agissent par inhibition compétitive du TNF $\alpha$  en se combinant dans la circulation à cette cytokine et en empêchant cette dernière de rejoindre sa cible cellulaire (1). L'étanercept agit principalement en se liant fortement au TNF $\alpha$  soluble trimérique : il forme des complexes moins stables avec le TNF $\alpha$  transmembranaire et le TNF $\alpha$  soluble monomérique (5). L'ENBREL® peut être considéré d'une part comme une protéine porteuse du TNF $\alpha$  et d'autre part comme un antagoniste de cette cytokine. Sa demi-vie relativement courte permet un relargage rapide du TNF $\alpha$  qui peut être utile en cas d'infection (1). L'étanercept forme des complexes avec la lymphotoxine  $\alpha$ , cette dernière étant impliquée dans la réponse immunitaire Th1 (5), TNF $\alpha$  et lymphotoxine  $\alpha$  utilisant les deux mêmes récepteurs p55 et p75 du TNF $\alpha$  pour contrôler l'inflammation et l'apoptose (44).



**Figure 9.** Mécanisme d'action de l'etanercept. Le récepteur soluble de type II (p75) associé à une molécule d'IgG 1 constitue l'etanercept. C'est une forme dimérique du récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$ . Il se fixe dans la circulation au TNF $\alpha$  et empêche ainsi l'arrivée du TNF sur les cellules et l'activation de ces dernières. -Schéma reproduit avec l'autorisation des Laboratoires Amgen -

Référence :(1)

L'inhibition de l'interaction du TNF $\alpha$  avec ses récepteurs, c'est-à-dire l'inhibition de son activité biologique, a plusieurs conséquences :

- une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  (5)

- une baisse de l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, E-sélectine, VCAM-1) et des chémokines ce qui réduit la migration des leucocytes (Ly T, monocytes, macrophages) dans la muqueuse intestinale et la synoviale (1)

- une diminution des destructions tissulaires grâce à une baisse de la libération des métalloprotéinases (MMP-1 et MMP-3) et de NO (diminution de l'activité de la nitric oxyde synthase NOS) (5)

- inhibition de certains facteurs de l'angiogénèse, en particulier le VEGF (vascular endothelial growth factor) (1)

- diminution des taux plasmatiques des protéines de l'inflammation (CRP, serum amyloid A) et de la phospholipase A2.

Toutes ces actions contribuent à une réduction du syndrome inflammatoire ainsi que des destructions tissulaires (5).

## d. Effets indésirables

### 1) Le risque infectieux

Le TNF $\alpha$  joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux, celui-ci recrutant et activant les cellules immunitaires et induisant inflammation et fièvre (5). Les complications infectieuses représentent donc une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par les anti-TNF $\alpha$ . L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments de surveillance de cette thérapeutique et peut également être un facteur limitant de son utilisation. Dans la plupart des études, il n'a pas été montré d'augmentation significative de la fréquence des infections bénignes ou sévères dans les groupes traités par anti- TNF $\alpha$ , que ce soit l'infliximab ou l'étanercept, par rapport aux groupes contrôles (43).

Les infections observées sous anti- TNF $\alpha$  sont souvent bénignes : il s'agit d'infections des voies aériennes supérieures, de sinusites et de quelques infections cutanées ou urinaires. Quelques cas d'herpès ou de zona ont été rapportés, de même que de rares infections opportunistes (tuberculose, listériose, candidose, aspergillose, pneumocystose, histoplasmoses). Néanmoins, certaines infections peuvent être graves et d'évolution défavorable, parfois mortelles. Il faut donc rester très vigilant sur les complications infectieuses (1). Il faut en particulier connaître la possibilité de voir apparaître une tuberculose chez des patients traités par anti- TNF $\alpha$ . Ce risque est plus fréquent avec le REMICADE\* qu'avec l'ENBREL\*. Les tuberculoses apparaissant sous REMICADE\* surviennent le plus souvent dans les trois premiers mois de traitement alors que les tuberculoses observées sous ENBREL\* peuvent apparaître à n'importe quel moment. Il faut donc dépister les patients à risque c'est-à-dire ceux qui ont des antécédents de tuberculose, une intradermoréaction à la tuberculine supérieure à 10 mm et un contage tuberculeux. Il faut donc impérativement, avant de commencer un traitement par anti- TNF $\alpha$ , disposer d'une radiographie pulmonaire (1).

En résumé, concernant le risque infectieux, une surveillance attentive des patients doit être effectuée avant, pendant et après le traitement anti- TNF $\alpha$ . Ce traitement doit être interrompu en cas de développement d'une infection grave (5).

### 2) Le risque tumoral

Le TNF $\alpha$  a une activité antitumorale : il contribue à la nécrose des tumeurs *via* une occlusion des vaisseaux les irrigant. Il n'est donc pas exclu que l'inhibition chronique de cette cytokine compromette de façon significative les mécanismes de défense contre les tumeurs malignes (26) : on pouvait craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes



lymphoprolifératifs. Il ne semble pas y avoir actuellement d'augmentation significative du risque de néoplasie chez les patients traités par anti- TNF. Néanmoins, les rapports portent sur des périodes encore insuffisantes pour pouvoir l'affirmer (le recul n'excède pas 4 ans) (43).

### 3) Immunogénicité et auto-immunité

Des anticorps dirigés contre les anti- TNF $\alpha$  ont été détectés. Ceux dirigés contre l'étanercept étaient tous non neutralisants alors que ceux dirigés contre l'infliximab peuvent entraîner une baisse d'efficacité du traitement (5) : ces anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 37% des patients sans autre immunosuppresseur et chez 8% des patients lorsque l'immunosuppresseur associé est le méthotrexate.

L'injection d'une protéine mi-humaine mi-murine comme l'infliximab peut être à l'origine de la production d'anticorps provoquant d'éventuelles réactions allergiques graves. Les réactions allergiques sont également fréquentes sous étanercept, tandis qu'elles sont rares sous adalimumab. Leur survenue doit amener le patient à consulter son médecin (26).

De rares cas de syndrome lupique ont été observés : ils ont été d'évolution favorable à l'arrêt du traitement (1).

Plus récemment, on a mis en évidence un risque de démyélinisation au cours des traitements anti- TNF $\alpha$ . Il s'agit de poussées de sclérose en plaques, de névrites optiques ou de tableaux d'encéphalopathies. Cependant, les observations sont rares : elles intéressent l'infliximab et plus fréquemment les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  (43). C'est pourquoi l'utilisation des anti- TNF $\alpha$  chez des patients souffrant de maladies démyélinisantes ou ayant ce type d'antécédents n'est pas recommandée (26).

### 4) Risque cardiaque

Des douleurs thoraciques ont été fréquemment rapportées sous infliximab et étanercept. De même, des aggravations d'insuffisance cardiaque congestive sont survenues (26). Il est donc proposé actuellement de ne pas initier de traitement anti- TNF $\alpha$  chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'arrêter le traitement chez des patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque préalable, et de surveiller étroitement la fonction cardiaque chez des patients déjà traités par anti-TNF $\alpha$  et présentant une insuffisance cardiaque stable (43). Les formes modérées à sévères d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV de la New-York Heart Association) constituent une contre-indication au traitement par anti- TNF $\alpha$  (26).

## e. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Il est essentiel de connaître et de respecter les contre-indications des agents anti-TNF $\alpha$ . Ces médicaments sont contre-indiqués :

- en cas d'infections aiguës ou chroniques évolutives bactériennes, virales, mycosiques ou tuberculeuses

- en cas d'infection grave antérieure y compris la tuberculose

- le TNF $\alpha$  jouant le rôle dans la synthèse de la myéline, les anti- TNF $\alpha$  doivent être évités s'il y a un risque de maladie démyélinisante ou en cas d'antécédents de névrite optique

- en cas de maladies hématologiques et lymphoïdes

- lors de néoplasies récentes (moins de 5 ans)

- chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive

- en cas de maladies facilitant les infections (diabète sucré sévère) (1)

- comme pour tout médicament, un antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients contre-indique leur utilisation. De plus, pour le REMICADE\*, l'utilisation est contre-indiquée lors des antécédents d'hypersensibilité à des protéines murines (5)

- grossesse et allaitement : il s'agit de contre-indications de précaution. Les études chez les rongeurs n'ont pas montré de tératogénicité. Mais l'administration d'anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires du nouveau-né. C'est pourquoi les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins six mois après le dernier traitement par infliximab ou étanercept, cinq mois pour adalimumab. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant et au moins six mois après le traitement par anti- TNF $\alpha$ , vu qu'on ne sait pas si les anti-TNF $\alpha$  sont excrétés dans le lait maternel (5).

L'utilisation concomitante d'anti- TNF $\alpha$  et des médicaments usuels de la PR (glucocorticoïdes, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens, analgésiques ou méthotrexate) ne pose pas de problème majeur (26). Au contraire, l'association du méthotrexate à l'infliximab permet d'améliorer la tolérance de ce produit (5). En effet, le

méthotrexate augmente les concentrations résiduelles en anti- TNF $\alpha$  et diminue la production d'anticorps dirigés contre ces protéines. Son association aux biothérapies est donc favorable (26). Cependant, aucune étude n'a évalué les interactions entre les anti- TNF $\alpha$  et d'autres médicaments. Seule la pharmacovigilance pourra nous renseigner sur d'éventuelles interactions à proscrire (5). Ainsi on sait aujourd'hui que l'utilisation concomitante d'un anti-TNF $\alpha$  et de l'anakinra n'est pas recommandée car elle augmente les effets indésirables sans améliorer le bénéfice clinique. L'administration de vaccins vivants atténués (antipolyomyélitique oral, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) est contre-indiquée (26).

Les biothérapies anti- TNF $\alpha$  ont permis au-delà de l'amélioration clinique substantielle et de la qualité de vie des patients, d'inhiber la progression radiologique de la maladie de façon significative avec un maintien dans le temps. Cette efficacité remarquable est cependant indissociable d'effets indésirables parfois sévères, et en tout cas, à surveiller de façon stricte (26).

## V. Agent anti-interleukine 1

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est clairement entrée dans l'ère des biothérapies grâce aux recherches fondamentales mettant en évidence le rôle central et synergique de deux acteurs de l'inflammation : l'interleukine 1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ). Les essais cliniques ont abouti dans un premier temps à la mise à disposition de la communauté médicale de puissants inhibiteurs du TNF $\alpha$  que sont l'éta nercept, l'infliximab et l'adalimumab. D'autres cibles pour les biothérapies sont très étudiées, en particulier celles qui visent à réduire l'action de l'IL-1. Cette stratégie est devenue une réalité thérapeutique, puisqu'un premier inhibiteur, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) a reçu en 2002 en Europe comme aux Etats-Unis l'autorisation de mise sur le marché dans la PR. L'utilisation de l'IL-1Ra ne résume pas à elle seule toutes les possibilités d'inhiber cette cytokine (49).

### 1. Biologie de l'interleukine 1

#### a. Différentes formes de l'IL-1

L'histoire de l'IL-1 remonte loin dans le temps. Entre 1960 et 1970, alors que le terme de « cytokine » n'existait pas encore, une molécule a attiré l'attention des rhumatologues, notamment grâce à ses activités biologiques dans la destruction tissulaire et la résorption osseuse (50). Ce n'est qu'en 1979 que le terme d'interleukine 1 fut proposé comme nouvelle nomenclature lors d'un congrès international à Ermatingen (47).

L'organisation des gènes de l'IL-1 suggère une duplication d'un gène commun il y a 350 millions d'années. Il en résulte aujourd'hui une superfamille qui comporte dix molécules actuellement recensées. La particularité est que les membres de cette famille peuvent être des agonistes ou des antagonistes, ces derniers se comportant comme des inhibiteurs naturels. Quatre molécules de cette famille ont un rôle clairement identifié dans l'inflammation et la PR : l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , et l'IL-18 sont des agonistes ; une molécule exerce une fonction franchement antagoniste, l'IL-1Ra ou antagoniste du récepteur de l'IL-1 (49).

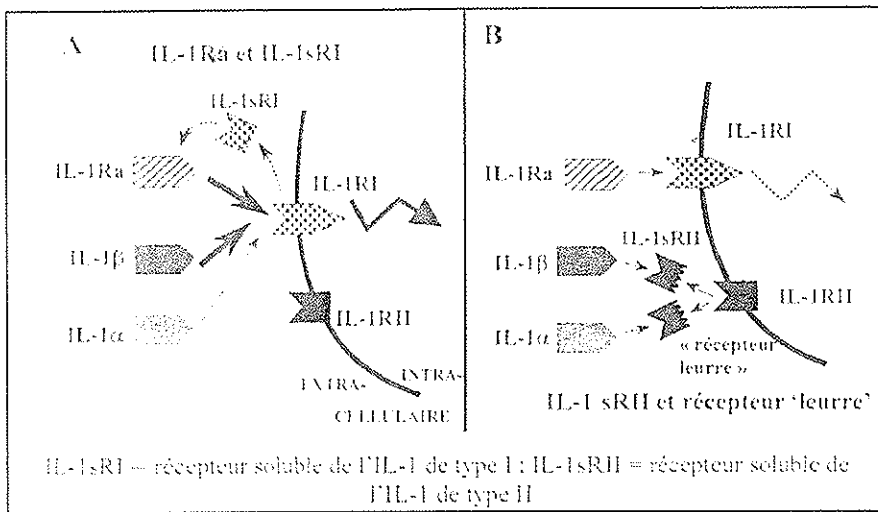
L'IL-1 est principalement produite par les monocytes activés et aussi à un moindre degré par les neutrophiles, les fibroblastes et les synoviocytes. L'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont produites à partir de protéines précurseurs de 31 kilodaltons appelées pro-IL-1 $\alpha$  et pro-IL-1 $\beta$ . Ces précurseurs sont clivés en protéines matures de 17 kilodaltons par des protéases cellulaires comme l'enzyme de conversion de l'IL-1 (ICE) mais aussi de nombreuses protéases telles que la protéase 3 (PR3). L'ARN de l'enzyme de conversion de l'IL-1 $\beta$  est traduit en protéine pro-ICE dans le réticulum endoplasmique. Cette molécule pro-ICE est elle-

même activée par d'autres enzymes pour produire la forme active de l'ICE localisée sur la face interne de la membrane cytoplasmique. D'une façon générale, l'IL-1 $\alpha$  reste dans l'espace intracellulaire ou bien est exprimée sur la surface des cellules et agit par voie autocrine ou paracrine. L'IL-1 $\beta$  mature est en revanche sécrétée et exerce des actions biologiques à distance. Une différence importante entre la pro-IL-1 $\alpha$  et la pro-IL-1 $\beta$  est que la première est biologiquement active alors que la seconde nécessite une conversion pour être activée. On ne sait encore que peu de choses sur la fonction de l'IL-1 $\alpha$  intracellulaire sinon qu'elle pourrait jouer un rôle dans la survie et la maturation cellulaire (47).

## b. Les récepteurs de l'IL-1

Il existe deux types de récepteurs de l'IL-1 (IL-1R). L'IL-1R de type I possède un long domaine intracytoplasmique et est responsable de l'induction d'une réponse intracellulaire après avoir lié l'IL-1. La liaison du récepteur par l'IL-1 $\alpha$  ou l'IL-1 $\beta$  induit la formation d'un hétérodimère avec la protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 (IL-1AcP). Les deux molécules possèdent des domaines Toll dont le rôle est important dans la transduction du signal. Le complexe hétérodimérique IL-1R de type I et IL-1AcP recrute la protéine kinase activatrice du récepteur de l'IL-1 (ou IRAK) et le signal est alors transduit au noyau par différentes voies (dont TRAF 6, la kinase p1-3 et les kinases I $\kappa$ B, mais aussi par la MEKK et la p38MAPK). L'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  lient l'IL-1R de type I avec une affinité aussi forte que l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) (50).

Le récepteur de type II de l'IL-1 possède un court domaine intracytoplasmique et fonctionne comme un récepteur leurre permettant de diminuer les taux d'IL-1 disponibles (1). L'IL-1R de type II est libéré sous forme soluble avant de se lier à l'IL-1 $\alpha$  ou  $\beta$  circulante et d'empêcher la liaison de cette cytokine sur ses cellules cibles. De fait, *in vitro*, l'association de l'IL-1R de type II et l'IL-1Ra bloque de façon extrêmement efficace la synthèse de collagénases et de PG-E2, alors que l'IL-1R soluble de type I contrecarre ce blocage. Des études cliniques sont en cours pour l'utilisation de l'IL-1R de type II soluble dans la PR (47).

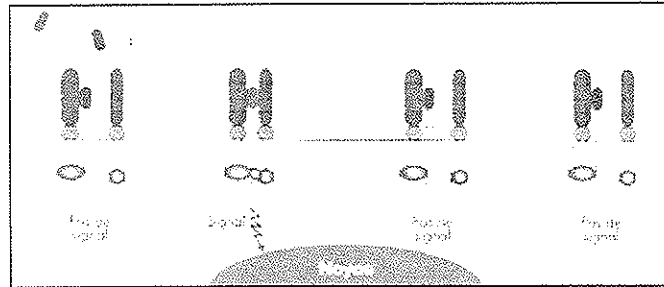


Les familles IL-1 et récepteurs de l'IL-1 : équilibre entre IL-1, IL-1 Ra et les récepteurs solubles de l'IL-1 (47)

c. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1

La famille de l'IL-1 est constituée entre autre de deux molécules pro-inflammatoires, l'IL-1α et l'IL-1β, et de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, l'IL-1Ra.

L'IL-1Ra a été découvert voici plus de quinze ans. Dès 1983-1984, l'existence d'un inhibiteur potentiel de l'IL-1 était suspectée. En effet, lors de tentatives d'isoler des quantités importantes d'IL-1 à partir de matériels biologiques obtenus de patients souffrant de maladies accompagnées d'une activité macrophagique importante, ou d'affections aiguës ou chroniques, il était, de façon surprenante, difficile de mettre en évidence une activité biologique de l'IL-1 dans le sérum ou dans les urines de ces patients, d'où l'hypothèse que l'IL-1 était masquée par des molécules inhibitrices (47). Il a été alors possible d'isoler à partir des urines de patients fébriles un facteur d'environ 17 kilodaltons bloquant les activités biologiques de l'IL-1 sans affecter celles du TNFα. Ceci menait donc à l'identification de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (49). Actuellement, il existe en tout trois isoformes de l'IL-1Ra : l'IL-1Ra sécrété et deux autres étant intracellulaires. Si le rôle de l'IL-1Ra sécrété est bien clair, celui des isoformes intracellulaires reste encore à comprendre. Ces dernières pourraient servir à équilibrer la relativement grande quantité d'IL-1α et de pro-IL-1α actives à l'intérieur des cellules (47). L'IL-1Ra inhibe de façon compétitive la liaison de l'IL-1 à son récepteur en empêchant la formation de l'hétérodimère, ce qui induit une inhibition de la transduction du signal. L'IL-1Ra, qui se lie à son récepteur avec la même affinité que l'IL-1α et l'IL-1β, doit bloquer au moins 90% de la liaison de par l'IL-1 pour parvenir à une inhibition des effets biologiques (1).

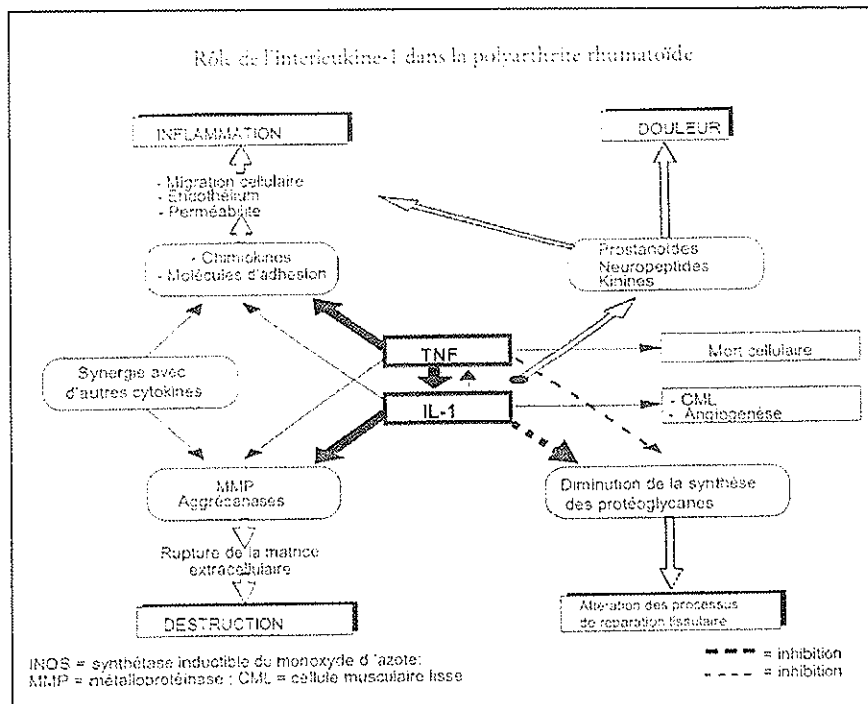


Mode d'action de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 : L'IL-1 se fixe sur son récepteur et forme un hétérodimère avec la protéine accessoire, et c'est le complexe récepteur de l'IL-1 de type I et la protéine accessoire qui permet l'activation cellulaire. L'IL-1Ra empêche la formation de cet hétérodimère : aucun signal n'est transmis à la cellule (1).

L'IL-1Ra a été cloné en 1990 par Eisenberg et al. chez Synergen (Boulder, Colorado). L'IL-1Ra recombinant et l'IL-1Ra naturel étaient identiques : comme l'IL-1Ra naturel, l'IL-1Ra recombinant inhibait la résorption osseuse et la production de PG-E2 induite par l'IL-1 (47).

## 2. Rôle de l'IL-1 et de l'IL-1Ra dans la polyarthrite rhumatoïde

De nombreuses études démontrent que l'IL-1 et le TNF $\alpha$  sont les médiateurs « clés » de l'inflammation et de la destruction tissulaire dans la PR. Ces deux cytokines peuvent influencer les manifestations cliniques aussi bien au niveau local et systémique qu'au niveau des mécanismes aboutissant à la destruction du cartilage, des tendons et de la structure osseuse.

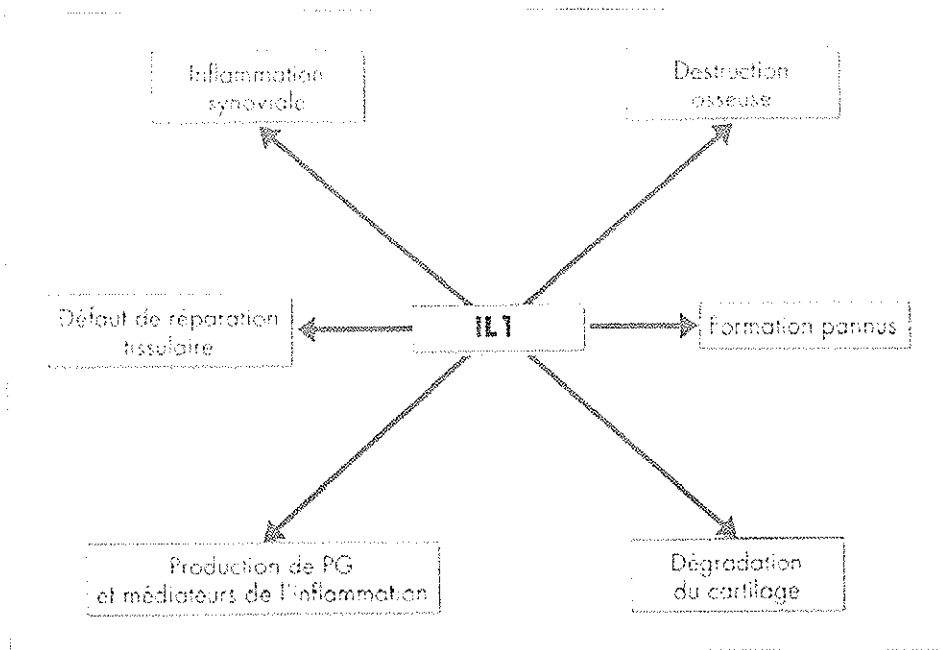


**Rôle central de l'IL-1 et du TNF dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (47)**

Le TNF $\alpha$  et l'IL-1 agissent en synergie et partagent de nombreuses activités, chacune d'entre elles étant capable d'induire l'expression de l'autre (49). Ainsi l'IL-1 et le TNF $\alpha$  jouent probablement un rôle similaire dans les processus de la douleur par l'induction de kinines, prostanoïdes et neurokines (47). Cependant, il existe des actions prédominantes propres à chacune de ces cytokines. Le TNF $\alpha$  est plus impliqué dans la biologie de l'endothélium et l'induction des chimiokines menant aux phénomènes précoces de l'inflammation : le TNF $\alpha$  joue un important rôle systémique.

Par contre, l'IL-1 exerce un rôle capital au niveau local. L'IL-1 est un puissant activateur des métalloprotéases, en particulier la collagénase interstitielle, mais aussi un inducteur des aggrécases menant à la destruction tissulaire (50). L'IL-1 est l'archétype des cytokines pro-inflammatoires, dont l'action biologique est d'augmenter l'expression d'autres gènes pro-inflammatoires. L'une de ses propriétés les plus saillantes est sa capacité à entraîner et à maintenir l'expression de la cyclooxygénase de type 2 et de la NO synthase inducible, d'où une forte augmentation de la synthèse de la PG-E2 et de monoxyde d'azote. Elle augmente aussi l'expression de nombreuses molécules d'adhérence, ce qui stimule dès l'origine ce processus inflammatoire en permettant l'infiltration des cellules de l'inflammation dans le tissu synovial (49).





Rôle pivot de l'IL-1 dans le processus pathologique de la PR (1)

L'IL-1 agit sur les ostéoblastes ce qui mène indirectement à la résorption osseuse : cette action sur les ostéoblastes passe par l'induction de l'expression de RANKL (ligand du récepteur activateur de NF- $\kappa$ B) aussi connu sous le nom d'ODF (facteur de différenciation des ostéoclastes). En retour, RANKL stimule la différenciation des précurseurs d'ostéoclastes en ostéoclastes matures responsables de la résorption osseuse. Il existe un inhibiteur, l'ostéoprotégénine (OPG), molécule soluble antagoniste de RANKL bloquant la différenciation ostéoclastique. *In vitro*, l'IL-1 induit la résorption osseuse par libération de calcium. L'IL-1 possède une forte capacité à inhiber la néosynthèse de collagène de type II du cartilage et de protéoglycanes et donc contrecarre les processus (47).

Les rôles capitaux de l'IL-1 et du déséquilibre entre l'IL-1 et l'IL-1Ra ont été prouvé *in vivo* : l'étude des modèles animaux a montré que l'injection intra-articulaire d'IL-1 induisait une arthrite, que des souches de souris déficientes en IL-1Ra développaient une arthropathie inflammatoire chronique. Dans d'autres modèles animaux, il a été montré que l'administration d'IL-1Ra était capable d'améliorer les symptômes inflammatoires articulaires et de diminuer les phénomènes de destruction ostéocartilagineuse (51).

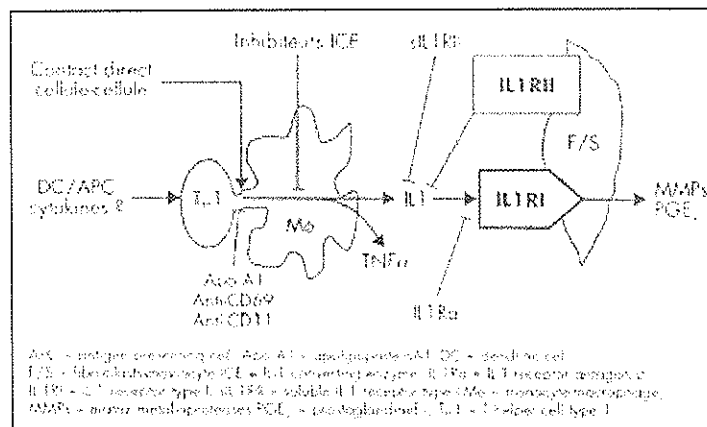
Il semble que chez les patients atteints de PR la concentration d'IL-1Ra endogène ne suffit pas à réguler les effets induits par les taux élevés d'IL-1. Ce concept de déséquilibre entre l'IL-1 et l'IL-1Ra se retrouve au niveau local. En effet, des études immunohistologiques montrent que 90% des cellules situées à la jonction du pannus et du cartilage expriment de

l'IL-1. De plus, 65% des chondrocytes de la couche superficielle du cartilage articulaire adjacent au pannus expriment aussi de l'IL-1. Des marquages similaires montrent en revanche une expression d'IL-1Ra de moins de 10% des cellules à cet endroit (50). Ce déséquilibre favorise donc les effets de l'IL-1 : l'utilisation de l'IL-1Ra était donc une approche rationnelle (1).

### 3. Différentes stratégies anti-IL-1

La production et l'action de l'IL-1 peuvent être inhibées par différents mécanismes :

- Il est possible de bloquer le contact direct des lymphocytes Th1 avec les macrophages par l'apoptotéine 1 ou par des molécules anti-CD69 ou anti-CD11
- On peut empêcher la sécrétion de l'IL-1 en bloquant l'enzyme de conversion de l'IL-1, en inhibant la p38-MAPK
- On peut utiliser le récepteur de type II de l'IL-1 pour obtenir un blocage extracellulaire de l'IL-1
- Et surtout, on peut inhiber la liaison de l'IL-1 à son récepteur par l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (1).



Diverses possibilités d'inhibition de la production de l'IL-1 (1)

L'interaction entre les lymphocytes T et les monocytes-macrophages joue un rôle important dans la synthèse d'IL-1 et du TNF $\alpha$  au sein de l'articulation rhumatoïde, des études histologiques montrant que ces types cellulaires coexistent de façon très rapprochée au sein du tissu inflammatoire. L'importance du contact membranaire entre les lymphocytes activés et les monocytes-macrophages dans la production d'IL-1, du TNF $\alpha$  et des métalloprotéases

est bien établie (50). Une approche efficace pourrait être d'inhiber ce contact cellulaire, tout en maintenant la production des antagonistes de ces cytokines. Les apoprotéines A-I et A-II ainsi que les  $\beta$  intégrines peuvent entre autre bloquer ces interactions (47). Les cellules Th1 constituent la sous-population majoritaire dans la synoviale alors que les cellules Th2 sont quasiment absentes. Le contact direct entre les cellules Th1 et les macrophages induit la synthèse de quantités importantes d'IL-1 et de TNF $\alpha$  alors que le contact avec les cellules Th2 induit la production d'IL-1Ra et très peu d'IL-1 et de TNF $\alpha$ . Des molécules présentes à la surface des cellules T stimulées comme le CD11b et le CD11c jouent un rôle important dans ces interactions intercellulaires. Le blocage systémique de ces molécules adhésives pourrait cependant être néfaste pour la réponse immune anti-infectieuse (50).

Le CD69, antigène d'activation précoce des cellules T, est aussi impliqué. En effet, des anticorps anti-CD69 inhibent de 40% la synthèse de l'IL-1. Cependant, l'association d'anticorps anti-CD11 et anti-CD69 n'inhibent la synthèse de TNF $\alpha$  et d'IL-1 que de 50% (47).

Une des stratégies anti-IL-1 est d'inhiber la sécrétion de l'IL-1 :

- en agissant sur l'enzyme de conversion de l'IL-1 : la dernière étape de la synthèse de l'IL-1 $\beta$  est la transformation de la pro-IL-1 $\beta$  en IL-1 $\beta$  sous l'action d'une enzyme intracellulaire appelée ICE (IL-1 converting enzyme). Il est possible de jouer sur cette étape de production de l'IL-1 grâce à des inhibiteurs de l'ICE. Un tétrapeptide inhibiteur de l'ICE a été montré plus efficace dans l'arthrite au collagène qu'un traitement de référence par l'indométacine ou la méthylprednisolone. Le pranalcasan, inhibiteur sélectif de l'ICE, est efficace dans le même modèle et fait l'objet actuellement d'essais clinique de phase II (49).
- Une sécrétion indépendante de l'ICE existe : en effet, l'ATP entraîne en quelques minutes le relargage d'IL-1 $\beta$ . L'un de ses récepteurs, présents sur les macrophages et les monocytes, est appelé P2X-7. Le blocage de ce récepteur empêche la sécrétion d'IL-1 par les macrophages. La stimulation de cette voie indépendante de l'ICE est sans conséquence sur le relargage du TNF $\alpha$ .

- En inhibant la p38-MAPK : la synthèse de l'IL-1 mais aussi de plusieurs autres cytokines pro-inflammatoires dépend d'une cascade de phosphorylations de molécules intra-cellulaires par des mitogen-activated protein kinases (MAPK) dont la p38-MAPK, qui joue un rôle majeur. Cette enzyme qui contribue à l'activation de l'IL-1 et du TNF $\alpha$ , est elle-même activée par ces cytokines. Les inhibiteurs de la p38-MAPK sont en plein développement préclinique, plusieurs d'entre eux ayant des effets spectaculaires dans des modèles animaux. Agissant non seulement en supprimant l'expression des cytokines comme l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , mais aussi en inhibant la propagation de cette cascade, les inhibiteurs de p38-MAPK ont un effet comparable à l'inhibition de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (49).

Il existe d'autres méthodes de blocage extra-cellulaire de l'IL-1 :

-il est possible de bloquer l'IL-1 par son propre récepteur de type II (1). En effet, l'IL-1R de type II fixe l'IL-1 avec une forte affinité mais ne transmet aucun signal. C'est une molécule membranaire qui est également relarguée sous forme soluble. Elle se comporte comme un véritable leurre, inhibiteur de l'IL-1 car elle en réduit la quantité active disponible. L'administration de l'IL-1R de type I n'est suivie d'aucun bénéfice, en particulier pour des raisons d'affinité comparée entre les différents partenaires : l'IL-1Ra se fixe avec une forte affinité sur l'IL-1R de type I soluble, libérant ainsi les récepteurs membranaires de leur inhibition. Au contraire, l'IL-1R de type II fixe l'IL-1 avec une plus forte affinité que l'IL-1R de type I, et l'IL-1Ra avec une plus faible affinité. Un essai de phase I est en cours : chez l'homme, l'effet anti-inflammatoire de l'IL-1R de type II a déjà été démontré *in vivo*.

On peut également bloquer l'IL-1 soluble en utilisant une construction hétérodimérique comportant les deux chaînes du récepteur et un domaine Fc d'immunoglobuline G (qui ralentit l'élimination de la molécule). Un tel composé, appelé IL-1 Trap est encore plus efficace que les récepteurs naturels pour bloquer l'IL-1. Efficace dans les modèles expérimentaux, l'IL-1 Trap est en cours d'évaluation dans la PR (49).

-certains membres de la famille de l'IL-1 pourraient avoir des propriétés inhibitrices de l'IL-1. Ceci semble vérifié pour l'IL-1F10, qui partage 37% d'homologie avec l'IL-1Ra et a la même structure tridimensionnelle. Malgré des

homologies importantes avec l'IL-1Ra, les IL-1F5 à 9 ne sont pas actuellement démontrées comme des inhibiteurs physiologiques ou pharmacologiques de l'IL-1 (49).

Actuellement, une seule méthode visant à bloquer l'IL-1 est utilisée en clinique : il s'agit de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), l'anakinra, commercialisé par les laboratoires AMGEN sous le nom de KINERET\* (1).

## 4. L'anakinra : KINERET\*

### a. Présentation

#### 1) Introduction

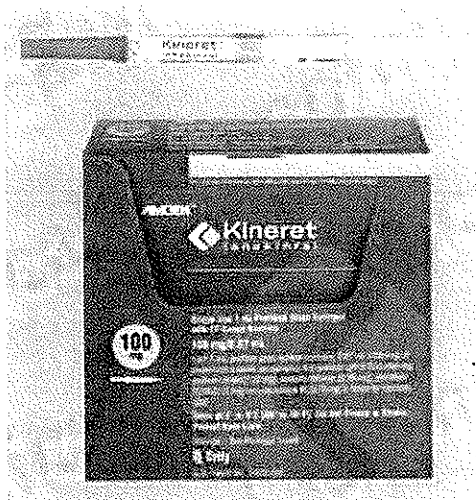
L'interleukine 1 (IL-1) a été isolée dans les années 1980 : on a alors mis en évidence son activité inflammatoire et destructrice dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ce n'est qu'en 1985 qu'a été découvert l'antagoniste naturel de l'IL-1, l'IL-1 Ra, par l'équipe de DAYER (49). En 1990, l'IL-1 Ra est cloné et dès l'année suivante débutent les essais cliniques utilisant l'anakinra, qui est le principe actif de la spécialité KINERET\*.

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine (r-metHuIL-1Ra) produit par la technique de l'ADN recombinant dans un système d'expression à base d'*Escherichia coli*. Son activité biologique est identique à celle de l'antagoniste naturel humain endogène. KINERET\* bloque l'activité de l'IL-1 surexprimée dans la PR par une action de compétition sélective sur leur récepteur commun, l'IL-1R de type I, présent dans de nombreux tissus et organes. Après de nombreux essais d'efficacité et de tolérance au cours des années 1991-2000, l'anakinra a été approuvée par la FDA le 14 novembre 2001 et par l'EMA (the European Agency for the Evaluation of Medical Products) le 8 mars 2002 . KINERET\* est donc le seul inhibiteur spécifique de l'action de l'IL-1 actuellement disponible : il représente donc une nouvelle approche dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (57).

#### 2) Modalités de prescription et formes pharmaceutiques

KINERET\* est un médicament d'exception. Il figure sur la liste I des substances vénéneuses et est soumis à une prescription initiale hospitalière valable six mois. La prescription est réservée aux spécialistes rhumatologues et aux médecins internistes. Les renouvellements intermédiaires au cours des six mois couverts par la prescription hospitalière, peuvent être effectués par un rhumatologue libéral. Au bout de cette période, le

renouvellement par un spécialiste hospitalier est obligatoire. Dans un premier temps uniquement disponible en milieu hospitalier, KINERET\* peut aujourd'hui être délivré par des officines de ville (il est sorti de la réserve hospitalière en janvier 2005).



KINERET\* est une formulation aqueuse d'anakinra prête à l'emploi, présentée en seringues pré-remplies et en flacons contenant chacun une dose de 100 mg de principe actif pour 0,67 ml de volume injectable/prélevable (58).

Les flacons sont en verre borosilicaté transparent de type I fermé avec un bouchon de caoutchouc muni d'une capsule de sûreté en aluminium et d'un couvercle en polymère de type « flip off cap ». Les seringues sont elles aussi en verre borosilicaté transparent de type I avec une aiguille en acier inoxydable scellée (58). KINERET\* est commercialisé sous quatre présentations différentes :

- KINERET\* 100 mg, solution injectable en flacon, boîte de 1
- KINERET\* 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, boîte de 1
- KINERET\* 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, boîte de 7
- KINERET\* 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, boîte de 28.

Chacun de ces conditionnements a fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités et divers services publics, et sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Actuellement, en France, seule la boîte de 7 seringues pré-remplies est disponible, au prix de 244.96€. Pour faciliter l'autonomie des patients en ambulatoire, un auto-injecteur spécialement conçu pour le patient

polyarthritique, le SIMPLEJECT\*, est mis à sa disposition ainsi qu'un kit isotherme qui pourront être renouvelés.

La formulation contient les excipients suivants : citrate de sodium, chlorure de sodium, édétate disodique, polysorbate 80, eau pour préparation injectable et hydroxyde de sodium. Le choix du pH de la solution, des excipients et de leurs concentrations a été déterminé pour réduire au maximum la dégradation chimique pendant la conservation. Les excipients ont également été sélectionnés en fonction de leur conformité à la Pharmacopée européenne, de l'usage pharmaceutique et du confort du patient. Pour le polysorbate 80, seul élément d'origine animale, des informations suffisantes ont été fournies pour démontrer la conformité aux exigences de la directive sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (58).

Les deux formes pharmaceutiques (flacons et seringues) doivent être conservées à une température comprise entre 2 et 8°C. Elles ne doivent ni être congelées, ni agitées. Les produits doivent être maintenus dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. Pour l'usage ambulatoire, KINERET\* peut être sorti de ces conditions de conservation pendant une seule période maximale de 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C. En l'absence d'études de compatibilité, KINERET\* ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (59). Les résultats des études de stabilité en temps réel, après conservation entre 2 et 8°C, montrent que la durée de péremption de 18 mois est validée pour les deux formes pharmaceutiques (58)

## b. Principe actif

Le principe actif, l'anakinra, est une forme recombinante de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine (r-metHuIL-1Ra). La molécule a la même séquence d'acides aminés que la forme naturelle de la protéine mais possède en plus un résidu méthionine N-terminal nécessaire à la production par *Escherichia coli*. C'est une protéine de 153 acides aminés, d'un poids moléculaire de 17,3 kilodaltons (58). L'anakinra est donc la forme recombinante non glycosylée de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 dont elle diffère par le résidu méthionine terminal. La structure primaire de l'anakinra est similaire à celle de l'IL-1 pour certaines régions qui sont reconnues par le récepteur de l'IL-1 (19 et 26% d'homologies dans les acides aminés avec l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  respectivement) (53).

Met-Arg-Pro-Ser-Gly-Arg-Lys-Ser-Ser-Lys-Met-Gln-Ala-Phe-Arg-Ile-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Trp-Asp-Val-Asn-Gln-Lys-Thr-Phe-Tyr-Leu-Arg-Asn-Asn-Gln-Leu-	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Val-Ala-Gly-Tyr-Leu-Gln-Gly-Pro-Asn-Val-Asn-Leu-Glu-Glu-Lys-	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Ile-Asp-Val-Val-Pro-Ile-Glu-Pro-His-Ala-Leu-Phe-Leu-Gly-Ile-	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
His-Gly-Gly-Lys-Met-Cys-Leu-Ser-Cys-Val-Lys-Ser-Gly-Asp-Glu-	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Thr-Arg-Leu-Gln-Leu-Glu-Ala-Val-Asn-Ile-Thr-Asp-Leu-Ser-Glu-	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Asn-Arg-Lys-Gln-Asp-Lys-Arg-Phe-Ala-Phe-Ile-Arg-Ser-Asp-Ser-	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
Gly-Pro-Thr-Thr-Ser-Phe-Glu-Ser-Ala-Ala-Cys-Pro-Gly-Trp-Phe-	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Leu-Cys-Thr-Ala-Met-Glu-Ala-Asp-Gln-Pro-Val-Ser-Leu-Thr-Asn-	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
Met-Pro-Asp-Glu-Gly-Val-Met-Val-Thr-Lys-Phe-Try-Phe-Gln-Glu-	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
Asp-Glu	151	152													

### Séquence en acides aminés de l'anakinra (53)

L'anakinra est obtenu par génie génétique : il est donc nécessaire d'utiliser un vecteur d'expression et un gène hybride codant qui serviront à la création de la lignée cellulaire ainsi qu'à la préparation de la banque cellulaire principale (MCB, master cell bank). La production de l'anakinra fait appel à un procédé de fermentation incluant l'expansion de la banque cellulaire principale, l'inoculation du fermenteur, la croissance cellulaire dans le fermenteur, le début de la production et le recueil des cellules. Après lyse cellulaire, le lysat est récupéré.

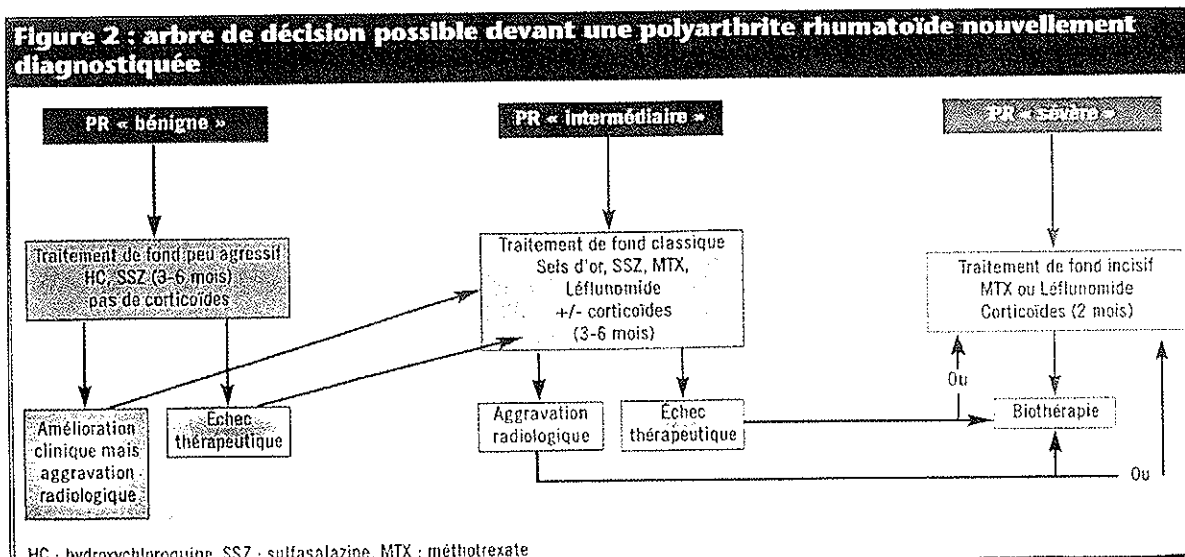
La purification de l'anakinra comporte une succession d'étapes de chromatographie et de filtration qui aboutissent au produit « vrac » filtré et purifié. Le principe actif est produit par AMGEN Inc. USA. Le produit fini est obtenu par dilution du produit « vrac » filtré et purifié dans une solution tampon jusqu'à la concentration nominale. Cette dilution est soumise à une filtration stérilisante avant l'opération de remplissage stérile des flacons et des seringues. Le produit fini est fabriqué par AMGEN Manufacturing limited, Puerto Rico. Le conditionnement, l'étiquetage et la libération finale sont confiés à AMGEN Europe B.V., Breda (Pays-Bas). L'anakinra est caractérisé par des tests chimiques et biologiques. Sa conformité est contrôlée par un ensemble de techniques physicochimiques, biologiques et immunologiques (58).

### c. Indication et place dans la stratégie thérapeutique

KINERET\* est indiqué en Europe dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez des patients dont la réponse



au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante (59). Aux Etas-Unis et au Canada, l'anakinra peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements de fond de la PR (et non pas comme en France qu'avec le méthotrexate). Par contre, aux Etats-Unis, l'association du KINERET\* avec les anti-TNF $\alpha$  n'est pas indiquée (53).



Stratégie thérapeutique dans la PR (24)

Actuellement, la stratégie thérapeutique pour traiter la PR consiste à associer précocement un traitement de fond (stoppant la progression de la maladie) à des traitements visant à réduire les symptômes (AINS, corticoïdes, antalgiques). Selon que la PR est sévère ou modérée, des traitements de fond comme le méthotrexate, la sulfasalazine et le léflunomide sont utilisés, le méthotrexate étant le plus fréquemment employé. Mais compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux traitements de fond, la prise en charge de la PR fait le plus souvent appel à une séquence de médicaments. Aujourd'hui, en France, les seules alternatives médicamenteuses chez les patients souffrant de PR dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante sont :

- L'infliximab REMICADE\* associé au méthotrexate, chef de file des anti-TNF $\alpha$
- La ciclosporine A NEORAL\* ou SANDIMMUN\*
- L'étauercept ENBREL\*
- L'anakinra KINERET\*

La ciclosporine peut être prescrite après échec du méthotrexate, uniquement dans les formes actives et sévères de PR sans autre option thérapeutique. Elle constitue le traitement de

dernière ligne. Elle est peu employée en raison des problèmes de tolérance qu'elle peut générer, et de sa difficile manipulation (en particulier chez le sujet âgé) (57).

L'étanercept ENBREL\* constitue une alternative thérapeutique puisque c'est un agent anti-TNF tout comme le REMICADE\*.

KINERET\* se positionne donc après échec du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique : il se situerait même avant le REMICADE\*. En effet, KINERET\* présente un certain nombre d'avantages par rapport à l'infliximab :

- KINERET\* possède un bon profil de tolérance avec lors de son évaluation clinique un risque d'infection, d'immunogénicité et de malignité faible par rapport au REMICADE\*. L'évènement indésirable le plus fréquent pour KINERET\* est une réaction au point d'injection généralement légère à modérée, transitoire et n'entraînant que dans très peu de cas l'arrêt du traitement. L'infliximab peut entraîner des infections opportunistes graves notamment des tuberculoses ou des réactions d'hypersensibilité retardée (57).
- L'anakinra ne présente pas de contre-indication concernant les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère contrairement au REMICADE\*. Ce dernier doit également être utilisé avec des précautions chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque légère.
- KINERET\* est adapté au traitement ambulatoire. En effet, alors que le REMICADE\* est prescrit uniquement à l'hôpital et nécessite une hospitalisation et un matériel de réanimation à proximité en raison du risque de réactions allergiques aiguës à l'injection, KINERET\* peut être délivré en officine de ville et administré par le malade lui-même, à domicile, par voie sous-cutanée, à l'aide éventuellement d'un auto-injecteur (57).

Dans le cadre de la prise en charge des patients souffrant de PR dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante, la Commission de Transparence a accordé à KINERET\* une amélioration du service médical rendu de niveau III en terme d'efficacité *versus* la prise en charge habituelle des patients ne justifiant pas d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (60). Mais le laboratoire AMGEN considère que le rapport bénéfices/risques de KINERET\* est amélioré par rapport à celui de REMICADE\* et sollicite donc pour l'anakinra la reconnaissance d'une amélioration du service médical rendu de niveau III par rapport au REMICADE\* (57).

Selon les données épidémiologiques actuellement disponibles, la prévalence de la PR de l'adulte est de l'ordre de 130 000 à 230 000 patients en France. Selon l'AFSSAPS, 25 à 45% de ces patients sont actuellement traités par du méthotrexate. Parmi ces derniers, 18% des patients traités par méthotrexate échappent à cette thérapeutique. Sur ces bases, parmi les 32 500 à 108 000 patients traités par méthotrexate, 6 000 à 19 500 seraient en échappement thérapeutique et sont donc susceptibles de recevoir KINERET\* (57).

#### d. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de KINERET\* est de 100 mg administrés une fois par jour en injection sous-cutanée. La dose doit être administrée chaque jour approximativement à la même heure. Pour faciliter son utilisation par le patient, KINERET\* est présenté en seringue pré-remplie à usage unique prête à l'emploi. Le traitement par KINERET\* doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR.

Chez les patients âgés c'est-à-dire de plus de 65 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et le mode d'administration sont identiques à ceux des adultes de 18 à 64 ans (59). En effet, la clairance de l'anakinra est légèrement diminuée (de 10 à 15%) chez les personnes âgées et chez les femmes par rapport aux hommes jeunes en bonne santé (de moins de 65 ans). Cependant, après correction en fonction de la clairance de la créatinine et du poids corporel, ni le sexe ni l'âge n'influent sur la clairance de l'anakinra (58). De plus, au total, 635 patients de plus de 65 ans dont 131 de plus de 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des malades plus jeunes. En raison d'une incidence plus élevée des infections dans la population âgée, le traitement par KINERET\* devra cependant être instauré avec prudence chez le sujet âgé (59).

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de KINERET\* chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

La clairance de l'anakinra n'est que légèrement diminuée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement de posologie n'est donc nécessaire dans cette population (59).

KINERET\* pourra être utilisé ou contre-indiqué en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale des patients. Des patients présentant une insuffisance rénale légère à

modérée ont été inclus dans les études cliniques pivotantes ce qui a permis de déterminer dans quelles situations KINERET\* peut être employé :

- En cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), le profil de tolérance de l'anakinra a été similaire à celui observé chez les patients ayant une fonction rénale normale.
- Dans la sous-population restreinte de patients en insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min), le profil de tolérance de l'anakinra n'a pas suscité de préoccupation particulière (58).

En conséquence, KINERET\* pourra être utilisé chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée sans ajustement de dose mais avec des précautions et une surveillance rigoureuse (59).

Par contre, la clairance de l'anakinra a été significativement diminuée en cas d'insuffisance rénale sévère avec pour conséquence une exposition plus importante après administration unique. Après administrations répétées, l'importance de la différence d'exposition entre patients avec une fonction rénale normale et ceux en insuffisance rénale sévère n'est pas connue. L'anakinra ne doit donc pas être employé en cas d'insuffisance rénale sévère, aucune étude n'ayant été réalisée dans cette pathologie. Une élévation cliniquement significative ne pouvant être exclue, une contre-indication est mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (58).

### e. Mécanisme d'action

L'anakinra est un principe actif appartenant à la classe pharmacothérapeutique des agents immunosuppresseurs. Son action passe par la neutralisation de l'activité biologique de l'interleukine-1 $\alpha$  et de l'IL- $\beta$  : l'anakinra est un antagoniste spécifique et compétitif des récepteurs de l'IL-1 $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$  et va donc inhiber de façon compétitive la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I. L'anakinra inhibe les réponses induites par l'IL-1 *in vitro*, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénases par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes. L'inhibition de l'activité biologique de l'IL-1 par l'anakinra est donc bénéfique dans la PR puisque l'on sait aujourd'hui qu'il existe une corrélation entre les concentrations plasmatiques de l'IL-1 et l'activité de la maladie. De plus, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réactions cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale (59).

Une étude portant sur des cellules thymiques murines exprimant le récepteur de l'IL-1 a montré que l'affinité de liaison de l'anakinra à ce récepteur est identique que celle de l'IL-1 $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ . En revanche, dans les études sur les cellules synoviales humaines ou encore sur les thymocytes d'origine murine, l'anakinra ne montre aucune activité agoniste même à de très fortes concentrations. *In vitro*, l'inhibition des effets biologiques de l'IL-1 est fonction de la dose d'anakinra employée. L'inhibition à 50% de la prolifération des thymocytes murins, ou de la production de PG-E2 par des cellules synoviales humaines ou encore de la production de collagénases par des chondrocytes articulaires de lapin, nécessite respectivement des concentrations d'anakinra 40, 30 et jusqu'à 100 fois supérieures aux niveaux de stimulation par l'IL-1 $\alpha$ . Une inhibition de 50% de ces mêmes réponses biologiques requiert des doses d'anakinra 5, 10 et jusqu'à 100 fois plus importantes que celles de l'IL-1 $\beta$  (53).

Quelque soit les doses employées, l'anakinra est un antagoniste pur. Ceci permet donc une utilisation de ce principe à des doses largement supraphysiologiques, nécessaires à l'inhibition de l'effet de l'IL-1, qui impose le blocage de la quasitotalité de ses récepteurs. Quelques récepteurs laissés libres pourraient en effet suffire à une action résiduelle de l'IL-1 (49).

## f. Pharmacocinétique

Après injection sous-cutanée, l'anakinra passe dans la circulation. La biodisponibilité absolue de l'anakinra après injection de 70 mg en bolus SC chez des volontaires sains (n=11) est de 95%. Après injection SC, le processus d'absorption est le facteur limitant de l'élimination plasmatique de l'anakinra (59). Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations plasmatiques maximales d'anakinra ont été obtenues 3 à 7 heures après administration SC de doses cliniquement appropriées (1 à 2 mg/kg, n=18)

Après injection intraveineuse, le volume initial de distribution de l'anakinra est de 3,6L ; à l'état d'équilibre, ce volume est compris entre 9 et 15L. Ces valeurs sont cohérentes avec un volume de distribution initial équivalent au volume physiologique du plasma (3l) et avec une distribution ultérieure à l'état d'équilibre dans un volume proche du volume extracellulaire (18,2L). Après perfusion intraveineuse, l'anakinra s'élimine assez rapidement, avec une demi-vie d'environ 3 heures. La clairance est d'environ 150 ml/min corrélée à la clairance de la créatinine. L'élimination de l'anakinra est en effet principalement rénale. La quantité d'anakinra retrouvée dans les urines est faible chez l'homme, ce qui suggère qu'après

filtration glomérulaire l'anakinra est réabsorbé et métabolisé par des cellules tubulaires rénales.

Après injection sous-cutanée, la demi-vie terminale de l'anakinra est plus longue qu'après injection intraveineuse (3 à 9.5 heures *versus* 2 à 3 heures), traduisant ainsi une absorption plus lente.

La pharmacocinétique de l'anakinra a été linéaire dans l'intervalle de doses étudiées (de 1 à 10 mg/kg). Aucune accumulation n'a été observée après administrations répétées à des doses d'anakinra allant jusqu'à 2,0 mg/kg/jour. Par contre, l'administration répétée de doses plus élevées (4.0 mg/kg/jour) a entraîné une accumulation du principe actif (58).

L'influence des paramètres démographiques sur la pharmacocinétique de l'anakinra a été étudiée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population comprenant 341 patients ayant reçu quotidiennement une injection sous-cutanée d'anakinra à des doses de 30, 75, et 150 mg, pendant une période allant jusqu'à 24 semaines de traitement. La clairance estimée de l'anakinra s'est élevée avec l'augmentation de la clairance de la créatinine et du poids corporel. L'analyse pharmacocinétique de population a démontré que la clairance plasmatique moyenne après administration en bolus SC a été d'environ 14% plus élevée chez les hommes que chez les femmes et d'environ 10% plus importante chez les sujets de moins de 65 ans comparés à ceux de plus de 65 ans. Cependant, après ajustement en fonction de la clairance de la créatinine et du poids corporel, la clairance plasmatique moyenne n'a pas été affectée de façon significative par le sexe et l'âge (53).

### g. Efficacité

KINERET\* a fait l'objet d'un programme d'études cliniques complet destiné à évaluer son intérêt dans le traitement de la PR. Il a comporté une douzaine d'études dont deux études pivots (Bresnihan et al. et Cohen et al.) et leurs extensions. Ce programme avait pour objectifs principaux de déterminer si l'anakinra :

- réduisait les signes et les symptômes de la PR
- présentait un bon rapport efficacité/tolérance lorsqu'il est administré seul ou en association avec du méthotrexate dans le traitement de la PR active
- ralentissait la progression des lésions ostéocartilagineuses.

Une étude complémentaire (menée également par Cohen et al.) a confirmé l'efficacité de KINERET\* à la posologie de 100 mg/jour sur les signes et les symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez des patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante (58).

### 1) Critères d'évaluation des traitements

Toutes les études cliniques qui évaluent l'efficacité de KINERET\* dans la polyarthrite rhumatoïde font appel à une méthodologie stéréotypée. Dans un souci d'évaluation normalisée, ces études utilisent des critères d'évaluation internationalement acceptés. L'évaluation de la réponse d'un patient au traitement de la PR fait appel à différents paramètres :

#### o Le critère de Paulus :

L'indice de Paulus évalue l'amélioration, sous l'effet d'un traitement, d'au moins quatre des six items suivants :

- I. Durée de dérouillage matinal d'au moins X%
- II. Vitesse de sédimentation globulaire d'au moins X%
- III. Intensité des douleurs d'au moins X%
- IV. Nombre d'articulations tuméfiées (synovites) d'au moins X%
- V. Au moins deux grades sur une échelle semi-quantitative en cinq grades de l'appréciation globale du patient
- VI. Au moins deux grades sur une échelle semi-quantitative en cinq grades de l'appréciation globale du médecin

Les cinq grades des cinquième et sixième items sont : 1=asymptomatique, 2=léger, 3=modéré, 4=sévère et 5=très sévère (une amélioration de un grade suffit en cas de grade 2 initial).

Les pourcentages X pourront être de 20 ou 50%, définissant ainsi les critères de réponse Paulus 20 et Paulus 50.

#### o Le critère de l'American College of Rheumatology (ACR):

L'indice ACR quantifie l'amélioration du patient sur les critères suivants :

- Amélioration du nombre d'articulations douloureuses d'au moins X%

ET

- Amélioration du nombre d'articulations tuméfiées d'au moins X%

ET

- Amélioration de trois des cinq éléments suivants d'au moins X% : douleur évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA), appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient sur EVA, appréciation globale de la maladie par le médecin sur EVA, impotence fonctionnelle appréciée par le patient sur EVA, paramètres biologiques inflammatoires (vitesse de sédimentation ou protéine C réactive)

Les pourcentages d'amélioration pourront être de 20, 50 ou 70 définissant donc les critères de réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70. Lors des études cliniques, l'indice ACR 20 est le plus utilisé. Cependant, l'indice ACR 50 est le plus intéressant et le plus significatif pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

- o Health assessment questionnaire (HAQ)

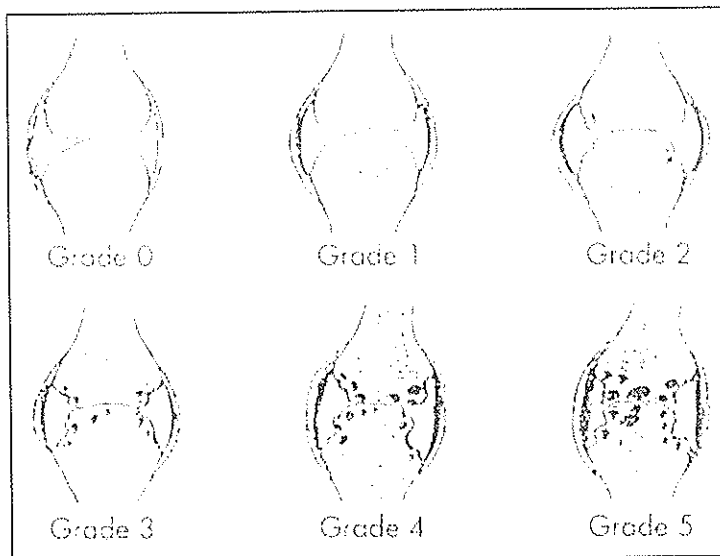
Le HAQ est un questionnaire rempli par le malade pour apprécier sa qualité de vie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Il explore sa capacité à effectuer les gestes de la vie courante dans huit domaines d'activité au cours de la semaine précédente. A chaque question, une note de 0 à 3 est affectée : 0= sans aucune difficulté, 1= avec quelques difficultés, 2= avec beaucoup de difficultés, 3= incapable de le faire. L'indice de qualité de vie HAQ moyen est obtenu par la somme des divers domaines divisés par le nombre de domaines évalués (il sera donc compris entre 0 et 3).

- o La méthode de Larsen

La méthode de Larsen utilise le dénombrement des érosions articulaires et le score total. Elle permet d'évaluer à la fois l'ostéopénie, les érosions et le pincement de l'interligne articulaire. Quinze zones sont examinées : interphalangiennes du pouce, interphalangiennes proximales et distales des doigts 2 à 5, métacarpophalangiennes des cinq doigts et le poignet. Les ankyloses et les luxations sont prises en compte. A chaque zone examinée correspond une note : 0= normal, 1= légère malformation incluant une ou plusieurs lésions telles que gonflements des tissus mous périarticulaires, ostéoporose périarticulaire, et faible pincement de la ligne



articulaire, 2= malformation définitive précoce incluant une érosion définitive avec ou sans pincement de la ligne articulaire, 3= anomalie destructrice moyenne, 4= malformation destructrice sévère, 5= anomalie mutilante (les surfaces articulaires d'origine ont disparu). Le score maximal pour les deux mains est de 150 (60).



Référence : (1)

#### Indice de Larsen.

Grade 0 : Pas de lésions osseuses ou articulaires.

Grade 1 : Une ou plusieurs des lésions suivantes sont présentes : gonflement des tissus mous péri-articulaires, ostéopénie et discret pincement articulaire, les lésions sont discrètes.

Grade 2 : Présence de lésions certaines, érosion et pincement articulaire. Les érosions sont obligatoires sauf dans les articulations portantes.

Grade 3 : Destruction articulaire moyenne. Les érosions sont obligatoirement présentes pour pouvoir coter une articulation à 3.

Grade 4 : Destruction articulaire sévère. Des déformations osseuses sont présentes dans les articulations portantes.

Grade 5 : Destruction articulaire très sévère. Les surfaces articulaires ont disparu. D'importantes déformations osseuses peuvent être présentes dans les articulations portantes.

Pour la cotation, le lecteur doit se référer à des planches de radiographies simples choisies comme très représentatives de chaque grade.

#### o Le score de Genant

La méthode de Genant est basée sur le nombre d'érosions articulaires et sur le pincement articulaire avec le score total qui est la somme de la valeur de ces deux critères. Concernant les érosions articulaires, 14 articulations sont examinées : interphalangienne du pouce, interphalangiennes proximales des doigts 2 à 5, métacarpophalangiennes des cinq doigts, métacarpienne du pouce, scaphoïde, radius et cubitus. Il y a différents stades gradués de 0,5 en 0,5. Les principaux sont : 0= normal, 1= léger, 2= modéré, 3= sévère avec une note maximale de 3,5. Le score maximal est de 98.

Table 1: Genant/Sharp Scoring Protocol for Erosions and JSN	
Joint Erosion Score* (14 sites/hand × 2)	JSN Score† (13 sites/hand × 2)
0 = Normal	0 = Normal
1 = Mild	1 = Mild
2 = Moderate	2 = Moderate
3 = Severe	3 = Severe
	4 = Ankylosed
Maximum score: 3.5 × 28 = 98 → 100	Maximum score: 4 × 26 = 104 → 100
Joint Total Score (normalized ERO + JSN scores) = 200	

Fig 1. Sites evaluated with Genant/Sharp scoring. Fourteen sites are evaluated for erosions (left) and 13 sites for JSN (right).

Le score concernant le pincement articulaire est attribué après examen de treize articulations. Les différents grades sont : 0= normal, 1= léger, 3= sévère, 4= ankylose ou luxation avec entre chaque stade l'existence d'une note intermédiaire. Le score maximal est de 104 (60).

## 2) Les différentes études

Douze études ont été présentées dans le dossier d'enregistrement afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de KINERET\*. L'anakinra a été ainsi évalué dans trois études pivots :

- l'étude de Bresnihan et al. a comparé KINERET\* seul à un placebo. Une extension de cette étude a permis d'évaluer l'efficacité de KINERET\* tant sur le plan symptomatique que radiologique et sa tolérance après 48 semaines de traitement.
- L'étude de Cohen S, Hurd E et al. a permis de comparer différentes posologies de KINERET\* en association au méthotrexate par rapport à un placebo, lui-même associé au méthotrexate
- L'étude de Cohen S, Moreland LW et al. compare KINERET\* 100 mg/jour associé au méthotrexate à l'association placebo-méthotrexate.

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques de ces trois études (57).

	Etudes		
	Bresnihan	Cohen, Hurd	Cohen, Moreland
Nombre de patients	473	419	906
Durée de l'étude	24 semaines	24 semaines	52 semaines
Traitement de fond associé	Aucun	méthotrexate	méthotrexate
Comparateur	Placebo	Méthotrexate+placebo	Méthotrexate+placebo
Posologie de KINERET*	30 mg/j	0,04 mg/kg	
	75 mg/j	0,1 mg/kg	100 mg/j
	150 mg/j	0,4 mg/kg	
		1,0 mg/kg	
		2,0 mg/kg	
Critère d'efficacité	ACR20 à la semaine 24 Erosion ostéocartilagineuse	ACR20 à la semaine 12 et 24	ACR20 à la semaine 24 Erosion ostéocartilagineuse

#### **- Etude de Bresnihan et al. et son extension**

##### **→ Généralités**

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de KINERET\* en monothérapie. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique (41 centres dans 11 pays européens) menée en double aveugle, évaluant plusieurs dosages de KINERET\* chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active non contrôlée par un traitement de fond ou n'ayant jamais reçu de traitement de fond. Cette étude n'évaluait pas KINERET\* dans l'indication retenue par l'EMA. Cependant, elle a permis de montrer l'efficacité de KINERET\* administré seul, sans traitement de fond associé, et de confirmer ainsi l'intérêt de ce produit dans le traitement de la PR (57).

L'évaluation de l'effet structural radiologique a été effectuée par Jiang et al. grâce à un suivi des radiographies des mains en utilisant la méthode de Larsen et le score de Genant (48).

Les patients inclus dans cette étude étaient des hommes (n=112) et des femmes (n=354) d'au moins 18 ans présentant une PR depuis au moins 24 semaines mais n'excédant pas 8 ans d'évolution. Leur polyarthrite rhumatoïde était définie sur différents critères :

- au minimum 10 articulations enflées
- 3 parmi ces 4 critères : au minimum 10 articulations douloureuses à la pression, évaluation de l'investigateur sur la sévérité de la PR, évaluation du patient sur la sévérité de sa PR, et dosage de la protéine C réactive (CRP) supérieure à 1,5 mg/dl (57).

Les critères d'exclusion étaient la grossesse et l'allaitement, les injections intra-articulaires ou systémiques de corticoïdes datant de moins de 6 semaines avant l'entrée dans l'étude, échec de traitement par manque d'efficacité ou par la toxicité de trois traitements de fond ou plus, un antécédent de syndrome de Felty, un nombre de globules blancs inférieur à  $3,5 \cdot 10^9$  /L ou un nombre de neutrophiles inférieurs à  $2 \cdot 10^9$  /L, une maladie grave autre que la PR, une prédisposition allergique, un traitement antérieur par du cyclophosphamide, du chlorambucil ou des anticorps monoclonaux (54).

Les patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion (472 au total) furent randomisés dans l'un des trois groupes KINERET\* (recevant respectivement 30, 75, ou 150 mg/jour en injection sous-cutanée) ou dans le groupe placebo (57): n= 119 dans le groupe recevant KINERET\* à la posologie de 30 mg/jour, n=116 pour anakinra à 75 mg/ jour, n=116 pour la posologie de 150 mg/jour et n=121 dans le groupe placebo. A l'entrée dans l'étude, la moyenne d'âge, le sex ratio, le pourcentage de patients avec des facteurs rhumatoïdes ou présentant des érosions articulaires étaient les mêmes dans les quatre groupes. Quatre patients n'ont pas été inclus dans les études d'efficacité car ils n'ont pas pu évalué la progression ou non de leur maladie (deux dans le groupe placebo, un dans le groupe anakinra 75 mg/jour et un dans le groupe KINERET\* 150 mg/jour). La dose d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticoïdes *per os* (inférieure à 20 mg de prednisolone/jour) est restée la même pendant toute la durée de l'étude (54).

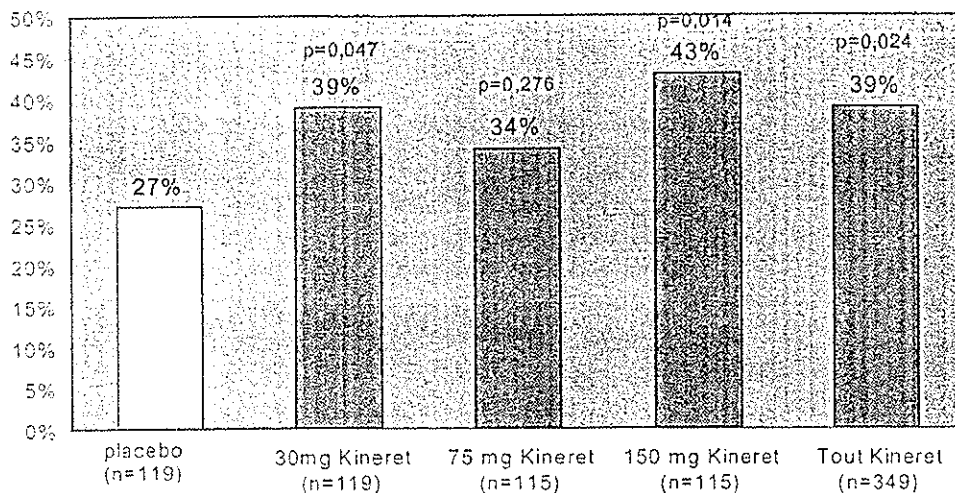
Les données d'efficacité et de tolérance étaient collectées chaque semaine pendant 8 semaines, puis toutes les quatre semaines jusqu'à 24 semaines. Dans la phase d'extension, les patients du groupe placebo étaient randomisés à la 24<sup>ème</sup> semaine dans l'un des trois bras de traitement actif pour 24 semaines de traitement supplémentaires. Les patients déjà traités par

KINERET\* conservaient leur traitement initial jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine. Le double aveugle a été maintenu pendant les 48 semaines de traitement (57).

Le critère principal d'efficacité a été la proportion de patients atteignant un score ACR20 à la 24<sup>ème</sup> semaine. Les patients ont également été évalués par le critère de Paulus (54). Les critères secondaires d'efficacité étaient les scores radiographiques de Larsen et de Sharp mesurant l'efficacité de KINERET\* sur l'érosion ostéocartilagineuse (57).

### → Résultats

Lors de l'évaluation à la 24<sup>ème</sup> semaine, on constate que la proportion des patients atteignant un score ACR20 dans tous les groupes traités par KINERET\* est supérieure à celle obtenue dans le groupe placebo : 39% *versus* 27% ( $p=0,024$ ). Pour une dose journalière de 30 mg et de 150 mg d'anakinra, 39% et 43% respectivement des patients traités atteignent un score ACR20 alors que ce pourcentage n'est que de 27% dans le groupe placebo (57). Seul le groupe « 150 mg/jour » se différencie statistiquement de façon significative du groupe placebo (51).



Proportion de sujets atteignant un score ACR20 à la 24<sup>ème</sup> semaine (57)

	Population en intention de traiter modifiée		
	Placebo	Anakinra 75 mg/jour 115	Anakinra 150 mg/jour 115
Nb de patients évaluable	119		
Articulations gonflées <sup>a</sup>	-5,64	-6,08	-9,39**
Articulations sensibles <sup>b</sup>	-5,16	-8,99*	-11,95**
HAQ <sup>c</sup>	-0,03	-0,19*	-0,28**
Évaluation globale médecin <sup>d</sup>	-0,62	-0,87*	-1,04**
Évaluation globale patient <sup>d</sup>	-0,51	-0,79*	-0,96**
Douleur <sup>e</sup>	-0,04	-0,11	-0,18**
CRP (mg/dl) <sup>f</sup>	-0,36	-1,04*	-0,98*
VS (mm/h)	0,78	-7,86*	-10,36**

<sup>a</sup> p < 0,05 ; <sup>\*\*</sup> p < 0,01  
 Les moyennes des moindres carrés et les valeurs de p ont été obtenues par ANOVA avec ajustement par pays et par interaction traitement-pays.  
<sup>a</sup> Échelle : 0 à 66  
<sup>b</sup> Échelle : 0 à 68  
<sup>c</sup> Health Assessment Questionnaire : de 0 (meilleur) à 3 (plus mauvais), score moyen sur huit catégories  
<sup>d</sup> Étude 0560, échelle numérique de 0 à 4 ; étude 960180, échelle visuelle analogique de 0 à 100  
<sup>e</sup> Étude 0560, échelle visuelle analogique de 0 à 1 ; étude 960180, échelle visuelle analogique de 0 à 100  
<sup>f</sup> Étude 0560, valeurs de p extraites d'un modèle ANOVA sur le log des variations de CRP ; les chiffres figurant dans le tableau sont les valeurs non transformées.

### Variations moyennes des composantes du score ACR et de la VS à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales (58)

De plus, la réponse clinique au traitement par KINERET\* se manifeste rapidement ; en effet, la proportion de patients atteignant un score ACR20 est supérieure à 20% pour le dosage 150 mg d'anakinra /jour dès la quatrième semaine de traitement contre moins de 5% pour le placebo (57).

L'extension de cette étude a montré que l'efficacité de l'anakinra se maintient pendant au moins 48 semaines (59).

A la 24<sup>ème</sup> semaine, 44% des patients recevant 150 mg/jour d'IL-1Ra atteignent une amélioration du critère de Paulus de 20%. Une plus faible proportion de malades recevant 30 ou 75 mg d'anakinra par jour parviennent à obtenir cette amélioration (respectivement 39% et 37%) mais, statistiquement, des différences significatives sont observées dans chaque groupe par rapport au placebo (21%).

KINERET\*, administré seul, réduit de manière significative le handicap fonctionnel évalué par le score HAQ. Une diminution de ce score (compris entre 0 et 3) de 0,19 à 0,22 est considérée comme cliniquement importante. Dans cette étude, la réduction du score HAQ est

de 0,19 et de 0,28 respectivement pour les dosages 75 mg/jour et 150 mg/jour contre 0,03 pour le placebo ( $p < 0,05$ ) (57).

En évaluant isolément la CRP et la vitesse de sédimentation, une amélioration statistiquement significative est notée dans les trois groupes *versus* placebo (48).

Cette étude et son extension démontrent que les patients traités pendant 24 et 48 semaines par KINERET\* ont une progression radiographique significativement plus lente que ceux traités par placebo. Environ 50% des patients traités ne montrent aucune nouvelle érosion osseuse ni aucun nouveau pincement de l'interligne articulaire après 24 et 48 semaines (cette indication n'a toutefois pas été retenue dans le libellé de l'AMM car les recommandations de l'EMA exigent que les études soient effectuées sur 52 semaines de traitement) (57).

L'évaluation radiographique a été effectuée sur 74% des patients. Elle objective une progression du score de Larsen dans les deux groupes : 6,4 pour le placebo et 3,8 pour le groupe IL-1Ra. Cette valeur de 3,8 représente une réduction de 41% du taux de progression radiologique et de 46% du nombre d'articulations avec érosions.

L'évaluation de l'effet structural radiologique a été reprise par Jiang et al. à partir des 472 patients et grâce à un suivi des radiographies des mains à  $j=0$  ( $n=461$ ), à 24 semaines ( $n=347$ ) et à 48 semaines ( $n=248$ ), en utilisant la méthode de Larsen et le score de Genant. Dès la 24<sup>ème</sup> semaine, on observe une réduction significative du score de Genant pour la progression du pincement articulaire et du score total dans tous les groupes de traitement : une diminution de 38% pour les érosions articulaires, de 58% pour le pincement et de 47% pour le score total. Les patients du groupe placebo initial randomisé ensuite dans un groupe traitement pour la période 24 à 48 semaines ont eu une progression radiologique réduite de 50% par rapport à celle de la période avec administration de placebo. Dans les groupes traités par KINERET\*, le bénéfice continue sur la période 24-48 semaines mais avec une progression radiologique encore plus lente que lors de la période 0-24 semaines (48).

→ Généralités

Cette étude a évalué la tolérance et l'efficacité de KINERET\* pour différentes doses d'anakinra (0,04 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,4 mg/kg, 1 mg/kg et 2 mg/kg) associé au méthotrexate chez des patients non contrôlés par du méthotrexate seul. Dans cette étude, le comparateur était le méthotrexate associé à un placebo de KINERET\* (57).

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, et multicentrique (31 aux Etats-Unis, 3 au Canada et 2 en Australie). KINERET\* a été administré chaque jour en sous-cutanée durant 24 semaines. Les patients recevaient chaque semaine de 15 à 25 mg de méthotrexate. L'efficacité était mesurée une semaine après l'injection initiale, puis toutes les deux semaines jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine et enfin toutes les quatre semaines jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (57).

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir au moins 18 ans, et présenter une PR depuis au moins 6 mois sans toutefois excéder 12 ans. Tous les patients avaient déjà reçu du méthotrexate pendant les six derniers mois avec un dosage compris entre 15 et 25 mg/semaine durant au moins 3 mois. La PR était définie sur les critères suivants :

- Au moins 6 articulations enflées
- Au moins 2 des items suivants : au minimum 9 articulations douloureuses, dérouillage matinal d'au moins 45 minutes chaque jour, et dosage de la protéine C réactive supérieure à 1,5 mg/dl (57).

Les critères d'exclusion sont entre autre les injections intra-articulaires ou systémiques de corticoïdes datant de moins de quatre semaines avant le début de l'étude. De plus, les patients recevant de la pénicillamine, des sels d'or *per os* ou injectables, de l'azathioprine ou de la ciclosporine moins de 12 semaines avant l'initiation de l'étude, ainsi que les malades prenant de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine moins de 8 semaines avant le démarrage de l'étude sont exclus. Au total, 419 patients ont été inclus dans cette étude : n=74 pour le placebo, n=63 pour anakinra à 0,04 mg/kg, n=74 pour anakinra 0,1 mg/kg, n=77 pour anakinra 0,4 mg/kg, n=59 pour anakinra 1,0 mg/kg et n=72 pour anakinra 2,0 mg/kg (62).

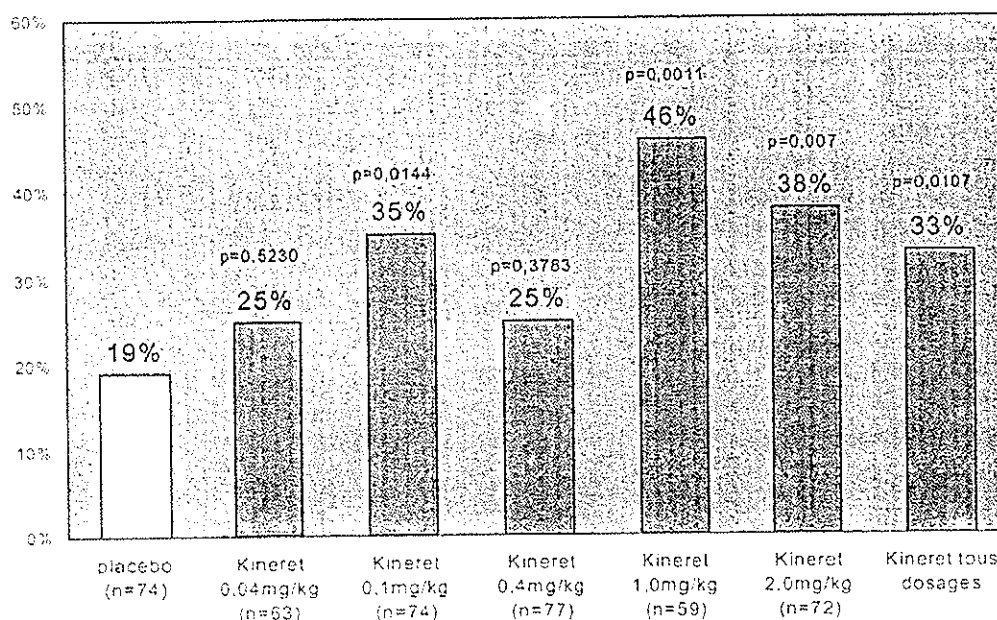
Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients atteignant un score ACR20 à la 12<sup>ème</sup> semaine. Les critères secondaires ont été les pourcentages de patients obtenant un score ACR20, ACR50 et ACR70 à la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine. En effet, la



polyarthrite rhumatoïde évoluant par poussées et rémissions successives, une évaluation de l'efficacité de KINERET\* associé au méthotrexate maintenue dans le temps a été réalisée : cette méthode traduit davantage l'efficacité du produit qu'une valeur ponctuelle observée à une date donnée. Enfin, une évaluation du handicap fonctionnel a également été effectuée par l'intermédiaire du questionnaire HAQ (57).

### → Résultats

Dans cette étude, l'analyse du critère principal d'efficacité démontre que KINERET\* est, tous dosages confondus, plus efficace que le placebo, plus particulièrement à la posologie de 1 mg/kg/jour et de 2 mg/kg/jour.



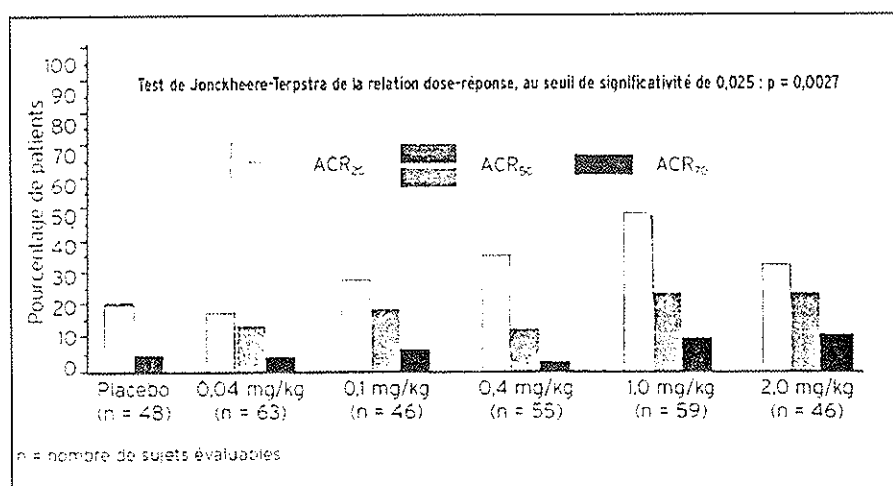
### Proportion de patients atteignant un score ACR20 à 12 semaines (57)

A la posologie de 1 mg/kg/jour, 46% des patients atteignent un score ACR20 après 12 semaines de traitement ce qui représente une proportion deux fois supérieure à celle du placebo (19%). On note que cette différence est statistiquement significative malgré un effectif faible (n=59) (57).

Le résultat après 24 semaines de traitement est proche de celui obtenu après les 12 premières semaines d'administration d'anakinra. Il apparaît très clairement une réponse dose-dépendante. A la 24<sup>ème</sup> semaine, la proportion des patients atteignant le score ACR20 et

recevant 1,0 mg/kg/jour est largement supérieure à celle des patients recevant le placebo : 42% versus 23%,  $p=0,018$ . Les autres posologies obtiennent également de meilleurs résultats que le placebo (sauf le dosage le plus faible) mais ne présentent pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo (62).

A la 12<sup>ème</sup> semaine, 19% des patients traités par anakinra 1,0 mg/kg/jour et 24% de ceux recevant anakinra 2,0 mg/kg/jour obtiennent un score ACR50 contre seulement 4% des sujets recevant le placebo. De même, à la semaine 12, 5% des sujets traités par KINERET\* 1,0 mg/kg/jour et 11% de ceux traités par anakinra 2,0 mg/kg/jour atteignent un score ACR70, versus 0% pour le groupe placebo. Des résultats similaires ont été obtenus après 24 semaines d'administration (62).



Pourcentage de patients répondeurs à 24 semaines, par ordre de grandeur du score ACR (population en intention de traiter, avec imputation des non répondeurs) (57)

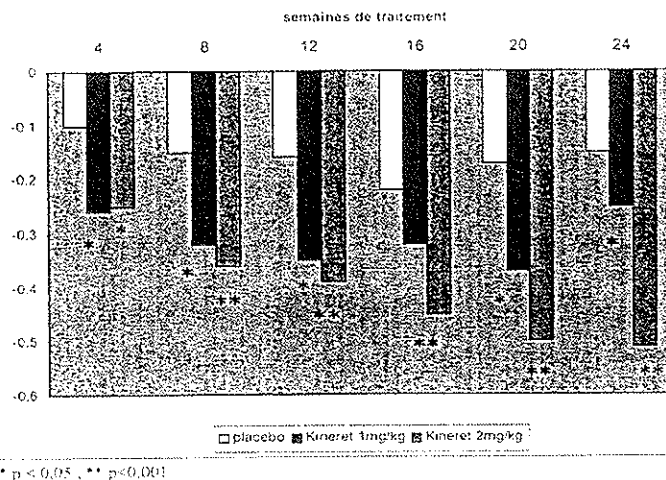
Les composants du score ACR, la vitesse de sédimentation et la durée de dérouillage matinal ont largement et significativement été améliorés chez les patients recevant anakinra 1,0 mg/kg/jour et 2,0 mg/kg/jour par rapport aux patients sous placebo (62).

	Population en intention de traiter		
	Placebo	Anakinra 1 mg/kg/jour	Anakinra 2 mg/kg/jour
Nb de patients évaluable	48	59	46
Articulations gonflées <sup>a</sup>	-4,17	-6,30	-7,61
Articulations sensibles <sup>c</sup>	-8,28	-8,83	-11,18
HAQ <sup>d</sup>	-0,15	-0,37*	-0,51**
Évaluation globale médecin <sup>e</sup>	-14,08	-22,34*	-24,46*
Évaluation globale patient <sup>e</sup>	-3,61	-13,83*	-20,44**
Douleur <sup>e</sup>	-2,58	-12,90*	-22,78**
CRP (mg/dl) <sup>f</sup>	-0,19	-0,77	-0,77
VS (mm/h) <sup>f</sup>	-4,15	-12,36**	-14,45**

\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01  
 Les moyennes des moindres carrés et les valeurs de p ont été obtenues par ANOVA avec ajustement par pays et par interaction traitement-pays. Dans l'étude 960180, un modèle mixte a été utilisé.  
 a Echelle : 0 à 66  
 b Echelle : 0 à 68  
 c Health Assessment Questionnaire : de 0 (meilleur) à 3 (plus mauvais), score moyen sur huit catégories  
 d Echelle visuelle analogique de 0 à 100  
 e Echelle visuelle analogique de 0 à 100

**Variations moyennes des composantes du score ACR et de la VS à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales (58)**

KINERET\* en association avec le méthotrexate réduit de manière significative le handicap fonctionnel. Le score HAQ est mesuré à l'entrée dans l'étude puis à chaque visite. A la posologie de 1 mg/kg/jour et de 2 mg/kg/jour, la réduction du score HAQ est à chaque visite statistiquement supérieure chez les patients traités par KINERET\* par rapport à ceux du groupe placebo (sauf à la 16<sup>ème</sup> semaine à la posologie de 1 mg/kg/jour). A la 24<sup>ème</sup> semaine, la diminution du score HAQ est de 0,37 pour la posologie de 1 mg/kg/jour et de 0,51 pour la posologie de 2 mg/kg/jour contre 0,15 pour le groupe placebo (p < 0,05 et p < 0,01). Ces résultats confirment l'efficacité de KINERET\* à réduire le handicap fonctionnel lorsque les posologies de 1 ou 2 mg/kg/jour sont employées (57).



**Diminution du score HAQ au cours du temps (57)**

**→ Généralités**

Cette étude évalue KINERET\* dans l'indication retenue par l'EMEA et dans le dosage du Résumé des Caractéristiques du Produit. Elle représente donc l'étude pivot de l'anakinra dans son indication. Cette étude a deux objectifs :

- Evaluer l'efficacité de KINERET\* à la dose de 100 mg/jour sur le ralentissement de la progression radiologique après 52 semaines de traitement
- Confirmer l'efficacité de l'anakinra dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, menée en double aveugle. KINERET\* est administré chaque jour par voie sous-cutanée durant 52 semaines. Les patients sont randomisés en deux groupes : un groupe KINERET\* recevant méthotrexate et anakinra à raison de 100 mg/jour et le groupe placebo recevant méthotrexate et un placebo.

A l'inclusion, les patients âgés au minimum de 18 ans devaient présenter une polyarthrite rhumatoïde depuis au moins six mois, et avoir une confirmation radiographique d'au moins une érosion osseuse aux poignets, aux mains ou aux pieds. La PR devait être active avec au moins six articulations gonflées et neuf douloureuses. Le taux de protéine C réactive devait être supérieur à 1,5 mg/dl et la vitesse de sédimentation supérieure à 28 mm à la première heure. Au total, 906 patients ont été randomisés dans cette étude. Cependant, à la 24<sup>ème</sup> semaine, l'analyse intermédiaire de l'efficacité sur les signes et symptômes de la PR a porté sur les 506 premiers patients randomisés. Tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse qui porte donc au final sur 501 malades : 251 ont reçu un placebo (associé à l'administration de méthotrexate) et 250 ont été traités par l'association KINERET\* 100 mg/jour et méthotrexate (57).

Le critère principal d'efficacité sur les signes et les symptômes de la PR était la proportion de patients atteignant un score ACR20 à la 24<sup>ème</sup> semaine. Les critères secondaires d'efficacité étaient les scores ACR50 et ACR70. L'impact sur le handicap fonctionnel a été effectué par l'intermédiaire du questionnaire HAQ. Tout comme dans les deux études précédentes, une évaluation du maintien de l'efficacité dans le temps a été réalisée (57).

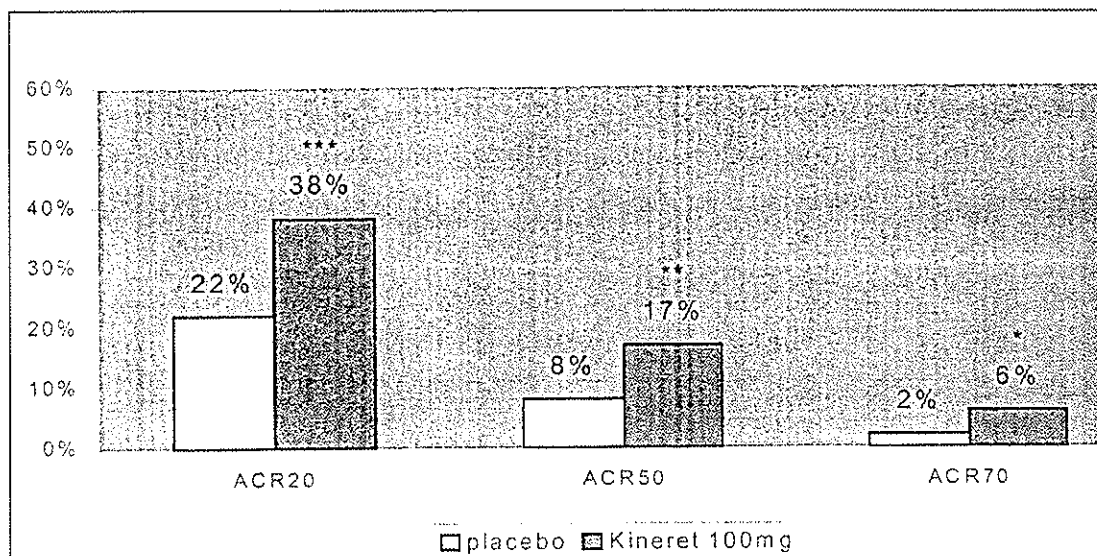
## → Résultats

KINERET\* administré à la posologie de 100 mg/jour en association avec le méthotrexate pendant 24 semaines améliore les signes et les symptômes de la PR de manière importante, rapide et constante. Il faut en plus souligner que les patients traités présentent une PR active et érosive c'est-à-dire une PR sévère. En effet, l'anakinra, à la posologie de 100 mg/jour, démontre une efficacité plus importante que celle du placebo à la 24<sup>ème</sup> semaine.

	Placebo	KINERET* 100 mg/j	P
Score ACR20 à la 24 <sup>ème</sup> semaine	22%	38%	<0,001

### Proportion de patients atteignant un score ACR20 à la 24<sup>ème</sup> semaine (57)

Sur 250 patients traités par KINERET\*, 38% atteignent un score ACR20 alors que seuls 22% des patients du groupe placebo l'obtiennent ( $p < 0,001$ ). L'odds ratio KINERET\* versus placebo, calculé à partir des scores ACR20 est de 2,36 à la semaine 24, en faveur de KINERET\* par rapport au placebo (intervalle de confiance à 95% = (1,55 ; 3,62)). L'efficacité de KINERET\* s'avère importante car, quelque soit le niveau ACR fixé (ACR20, 50 ou 70), l'anakinra obtient des résultats toujours significativement supérieurs au placebo.



Evaluation du score ACR20, 50, 70 à la 24<sup>ème</sup> semaine (57)

Ainsi, à la 24<sup>ème</sup> semaine, les scores ACR20, 50 et 70 sont atteints respectivement par 38%, 17% et 6% des patients recevant KINERET\* alors que seuls 22%, 8% et 2% des

patients du groupe placebo obtiennent ces scores (57). Dans cette étude, les améliorations de 50% et de 70% des symptômes de la PR ont donc été significativement plus fréquentes chez les patients traités par anakinra que chez ceux sous placebo (58).

	Placebo (N = 251)	Anakinra (N = 250)
Nb d'articulations sensibles/douleuruses (0-68)		
n	168	183
Moyenne ajustée	-8,65	-12,00
ETM	0,90	0,88
p		0,006
Nb d'articulations gonflées (0-66)		
n	168	183
Moyenne ajustée	-5,45	-5,78
ETM	0,61	0,59
p		0,686
Évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (0-100)		
n	169	181
Moyenne ajustée	-20,08	-25,16
ETM	1,49	1,45
p		0,012
Évaluation de l'activité de la maladie par le patient (0-100)		
n	169	181
Moyenne ajustée	-8,92	-17,73
ETM	1,66	1,60
p		< 0,001
Évaluation de la douleur par le patient (0-100)		
n	169	181
Moyenne ajustée	-11,71	-19,00
ETM	1,79	1,73
p		0,003
HAO (0-3)		
n	169	183
Moyenne ajustée	-0,18	-0,29
ETM	0,03	0,03
p		0,017
Protéine C-réactive (mg/dl) <sup>(a)</sup>		
n	170	184
Moyenne ajustée	-0,10	-0,51
ETM	0,04	0,03
p		< 0,001
Vitesse de sédimentation globulaire (mm/h)		
n	170	182
Moyenne ajustée	-5,98	-16,19
ETM	1,25	1,22
p		< 0,001
Durée de la raideur matinale (min/jour)		
n	169	183
Moyenne ajustée	-35,66	-48,17
ETM	5,81	5,62
p		0,112

N : nombre de patients randomisés au 18 mai 2000 et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

n : nombre de patients inclus dans l'analyse à la semaine 24

ETM : Ecart-Type de la Moyenne ajustée

La moyenne corrigée ajustée et l'écart-type sont estimés à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées, avec ajustement par semaine d'étude, par interaction traitement-semaine, par centre et par rapport à la valeur initiale.

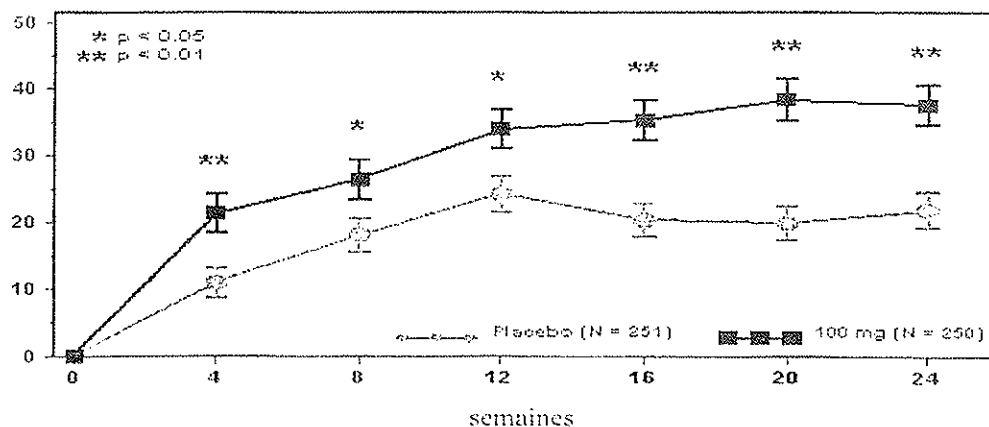
La valeur de p correspond à la comparaison anakinra versus placebo.

(a) Résultat calculé à partir du log des valeurs.

### Variations des critères d'efficacité à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales

(58)

L'utilisation de KINERET\* 100mg/jour permet une action rapide sur la PR.



Proportion de patients atteignant un score ACR20 à chaque visite (57)

La proportion de patients traités par KINERET\* 100 mg/jour atteignant un score ACR20 est deux fois supérieure à celle dans le groupe placebo dès la quatrième semaine (21% comparé à 11% respectivement,  $p=0,004$ ). De plus, cette efficacité est constante quelque soit le moment de l'évaluation. Les patients qui atteignent un score ACR20 à 4 des 6 évaluations mensuelles (incluant les visites à la 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine) sont plus nombreux dans le groupe KINERET\* que dans le groupe placebo. 27% de ces patients obtiennent une réponse prolongée durant les 24 semaines, comparés à 12% pour le placebo ( $p < 0,001$ ). L'odds ratio pour atteindre cette réponse ACR20 prolongée est de 3,43 (intervalle de confiance à 95% = (2,05 ; 5,90)) en faveur de KINERET\* 100mg/jour par rapport au groupe placebo (57).

KINERET\* apporte un bénéfice important sur les paramètres évalués par le patient. L'analyse individuelle des composants du score ACR démontre un effet très significatif sur tous les paramètres d'évaluation rapportés par le malade, à savoir l'intensité de ses douleurs, l'évaluation générale de sa maladie, ainsi que le score HAQ qui témoigne de son handicap fonctionnel.

	Placebo (N=251)	Kineret® (N=250)
Evaluation Globale de l'Activité de la Maladie par le Patient (EVA 0 – 100)*		
N	169	181
Moyenne ajustée	-8.92	-17.73
Ecart-type	1.66	1.60
Seuil de significativité (p)		< 0.001
Evaluation de la Douleur par le Patient (EVA 0 – 100)*		
N	169	181
Moyenne ajustée	-11.71	-19.00
Ecart-type	1.79	1.73
Seuil de significativité (p)		0.003
Score du Handicap Fonctionnel (HAQ)		
N	169	183
Moyenne ajustée	-0.18	-0.29
Ecart-type	0.03	0.03
Seuil de significativité (p)		0.017

\*EVA : Echelle Visuelle Analogique

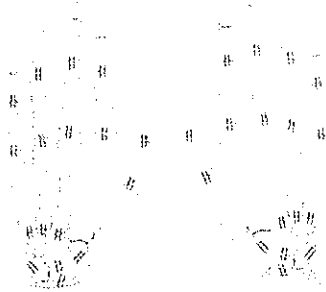
### Résultats de KINERET\* sur les paramètres évalués par les patients eux-mêmes (57)

KINERET\* administré à la posologie de 100 mg/jour en association au méthotrexate pendant 24 semaines réduit de manière significative le handicap fonctionnel des patients atteints de PR sévères. En effet, l'analyse du score HAQ permet de confirmer les résultats obtenus dans l'étude de Cohen S, Hurd E et al. sur l'impact de l'anakinra sur le handicap fonctionnel des patients. Une réduction de 0,29 (contre 0,18 pour le placebo) de ce score témoigne d'un retentissement clinique significatif (57).

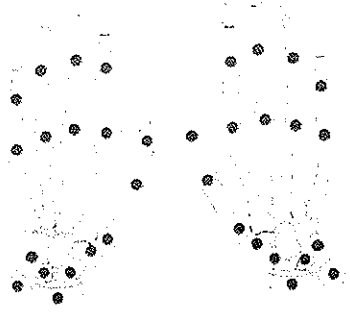
Au cours de l'évaluation radiologique, les résultats sont collectés à J=0, aux semaines 24 et 52 à l'aide du score de Sharp modifié (51).

Cet indice témoigne d'une part des érosions osseuses et d'autre part du pincement de l'interligne articulaire. Les articulations étudiées sont celles des mains, des poignets, et des avant-pieds. L'indice tient également compte des luxations et des subluxations. Pour chaque articulation, le médecin affecte une note d'érosion variant de 0 à 5 selon l'importance des lésions et une note de pincement articulaire de 0 à 5. Le score d'érosion allant de 0 à 320, le score de pincement de 0 à 168, la somme de ces deux scores donne un score global variant de 0 à 548 (5). Un ralentissement significatif de la progression radiologique est mis en évidence dès la 24<sup>ème</sup> semaine, avec un pourcentage de sujets exempts de progression radiologique plus important dans le groupe « anakinra + méthotrexate » (50%) que dans le groupe « méthotrexate seul » (42%), p=0,018. L'efficacité s'exprime aussi bien sur les érosions que sur le pincement. De plus, le ralentissement de la destruction radiologique est également observé chez des patients non répondeurs en ACR20 à la semaine 24 (51).





Référence : (1)



Évaluation des érosions osseuses : sont prises en compte les zones signalées par un point noir. Chaque érosion compte pour un point, jusqu'à quatre. Au-delà, l'articulation est cotée à 5, de même que lorsqu'il existe une importante destruction d'un seul tenant de plus de la moitié de la surface articulaire.

Évaluation du pincement articulaire : sont prises en compte les articulations barrées par un double trait. Un pincement local est coté à 1, un pincement diffus de moins de 50% de la hauteur de l'interligne articulaire est coté à 2 et à 3 si le pincement est de plus de 50%. L'ankylose articulaire est cotée à 4.

indice radiologique de Sharp.

**- Conclusion sur l'efficacité de KINERET\***

Dans les deux essais menés contre placebo chez des patients présentant une forme sévère et active de polyarthrite rhumatoïde, KINERET\*, associé au méthotrexate pendant 24 semaines, démontre une efficacité :

- supérieure à celle du placebo sur les signes et symptômes évalués par le score ACR20, ACR50 ou ACR70.
- qui apparaît très rapidement et se maintient au cours du temps
- qui concerne notamment les paramètres évalués par les malades eux-mêmes : handicap fonctionnel (score HAQ), douleur, activité de la maladie.

Quant à l'étude de Bresnihan et al., elle prouve l'efficacité de l'anakinra utilisé en monothérapie, sans méthotrexate associé (57).

## h. Tolérance et effets secondaires

### 1) Tolérance globale

La tolérance de KINERET\* apparaît comme satisfaisante. Une vaste étude multicentrique, contrôlée, contre placebo, a intéressé près de 1400 patients durant six mois (il s'agit de l'étude de Fleischmann et al. où 1116 malades ont été traités par 100 mg d'anakinra par jour et 283 ont reçu un placebo). Ces patients recevaient parallèlement différents traitements de fond ou une corticothérapie et offraient par ailleurs un certain nombre de facteurs de comorbidité (asthme 9%, diabète 7%, bronchopathie obstructive 11%, cardiopathie 9%, pneumonie 7%). L'incidence des effets indésirables, des effets secondaires graves, des infections ou de décès est la même dans les deux groupes. Les infections sévères nécessitant une hospitalisation sont plus fréquentes dans le groupe anakinra (2,1%) par rapport au groupe placebo (0,4%). Cependant, il ne semble pas y avoir d'émergence d'infections opportunistes, ni de réactivation de tuberculose latente. Les données de pharmacovigilance nord américaine n'ont pour l'instant pas démontré d'augmentation de la fréquence d'apparition d'affection néoplasique ou lymphomateuse (51).

Très fréquents (> 10%)	Atteintes de la peau et des tissus sous-cutanés	Réactions au point d'injection
	Troubles du système nerveux	Céphalées
Fréquents (1 à 10%)	Troubles des systèmes lymphatique et sanguin	Neutropénie
	Infections et infestations	Infections graves nécessitant une hospitalisation

### 2) Les réactions au point d'injection

L'évènement indésirable le plus fréquent est une réaction au niveau du site d'injection : 71% des patients traités par anakinra à la posologie de 100 mg/jour contre 28% des malades du groupe placebo. Ces réactions locales apparaissent généralement dans les quatre premières semaines de traitement. Leur fréquence et leur intensité s'amenuisent avec la poursuite du traitement : ce type de réaction n'est en principe plus décrit au-delà du premier mois (51). La durée moyenne de ces symptômes est de 14 à 28 jours. La majorité (95%) des réactions au point d'injection (RPI) rapportées sont d'intensité légère à modérée et n'entraînent que dans très peu de cas l'arrêt du traitement. Celles-ci se caractérisent généralement par une ou plusieurs des manifestations suivantes : érythème, ecchymose,

inflammation et douleur (63). Les réactions sévères apparaissent respectivement dans 3,1% des cas sous anakinra contre 1,7% des patients du groupe placebo dans l'étude de Bresnihan et al., et 1,4% des patients traités soit par KINERET\* soit par un placebo dans l'étude de Cohen S, Hurd E et al. Dans ces deux mêmes études, les arrêts de traitement pour des réactions au point d'injection sont observés chez 2,8% des patients du groupe KINERET\* *versus* 1,7% pour le groupe placebo pour la première, et 3,5% pour le groupe anakinra *versus* 2,7% pour le placebo dans la seconde. Ces mêmes pourcentages sont de 5,6% *versus* 1,3% lorsque KINERET\* est utilisé à la posologie de 100 mg/jour (57).

Les céphalées et les douleurs abdominales surviennent davantage chez des patients traités par KINERET\* : 12,4% des malades présentent des céphalées lors du traitement par anakinra *versus* 6,2% dans le groupe placebo ; de même, 6,6% des patients sous KINERET\* se plaignent de douleurs abdominales contre 3,6% pour ceux recevant le placebo (57).

### 3) Les réactions allergiques

Le traitement par anakinra comporte un faible risque de réactions allergiques. En effet, lors des essais cliniques, des réactions allergiques associées à l'administration de KINERET\* se sont produites mais ont été rares. Aucune de ces réactions n'a entraîné de choc anaphylactique. La majorité de ces réactions se sont manifestées par des éruptions maculo-papuleuses ou urticariennes. En cas de réaction allergique sévère, l'administration de KINERET\* doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (63).

### 4) Les pathologies malignes

Le taux de pathologies malignes a été le même chez les patients traités par KINERET\* que chez les malades recevant un placebo et ne diffère pas de celui rencontré dans la population générale (63).

Cependant, le recul d'utilisation de l'anakinra sur le long terme ne permet pas d'avoir un avis définitif sur la relation entre une exposition prolongée à KINERET\* et la survenue d'affections malignes. La base de données sur la tolérance de KINERET\* permet cependant d'avoir des informations préalables (57).

Exposition: 1873 années - patient	Nombre de cancers		
	Observés	95% I.C	Attendus(1)
Total cancers	16	9.70 - 26.22	15.6
Leucémies	0	0.00 - 4.76	0.84
Lymphomes Non-Hodgkiniens	1	0.00 - 6.38	0.58
Femmes			
Total cancers	9	4.51 - 17.43	10.24
Cancer du sein	4	1.21 - 10.76	3.53
Hommes			
Total cancers	7	3.15 - 14.70	5.38
Cancer de la prostate	2	0.10 - 7.84	1.82

(1) National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)

**Nombre de cancers observés chez des patients recevant KINERET\* versus nombre de cancers attendus chez les patients présentant une PR (57)**

Des études ont été menées chez l'animal :

- Aucun signe de génotoxicité liée à l'anakinra n'a été mis en évidence
- Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée dans l'étude de six mois chez le rat
- L'anakinra ne présente *a priori* pas de risque de stimulation tumorale, la liaison de l'anakinra aux récepteurs de l'interleukine-1 ne déclenchant pas de signal de transduction
- Les effets indirects de l'anakinra sur la croissance tumorale ont été étudiés : chez le singe ou le rat, aucun signe d'immunosuppression n'a été noté. De plus, l'IL-1Ra stimule les cellules NK chez les souris, lesquelles jouent un rôle important dans le contrôle tumoral (58).

### 5) Les infections

D'une manière générale, le type d'infections observées lors d'un traitement par KINERET\* n'apparaît pas différent de celui observé dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde lourdement traitée. Au cours des essais cliniques, aucune relation n'a été mise en évidence entre le traitement par l'anakinra et l'apparition d'infections (38,0% pour le placebo et 37,0% pour le groupe KINERET\* dans l'étude de Bresnihan et al.). Dans l'étude de Cohen S, Hurd E et al., l'incidence des infections est sensiblement la même dans les deux bras de l'étude : 25,9% pour le placebo contre 33,2% pour KINERET\*. Les infections recensées étaient généralement mineures ; seules deux infections graves ont été dénombrées dans chacun des deux groupes.

A la posologie de 100 mg/jour, le taux d'infections graves est faible mais apparaît supérieur chez les patients traités par KINERET\* : 1,8% dans le groupe anakinra *versus* 0,7% pour les malades sous placebo (57). Ces infections ont été principalement bactériennes telles

que des cellulites, des pneumonies, des infections ostéoarticulaires. Des infections fongiques ou virales ont rarement été notées. La plupart des patients ont continué leur traitement après guérison de l'infection. Au cours des études, aucun décès dû à un épisode infectieux grave n'a été rapporté (63).

Il n'a pas été observé d'infections opportunistes qui soient le témoin d'un état d'immunodéficience de l'immunité thymodépendante (infection à Cytomégalovirus, pneumocystose, coccidioïdomycose...). Aucun cas de tuberculose n'a été mis en évidence parmi les patients traités par KINERET\*. Le RCP stipule cependant que « KINERET\* doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou de pathologies sous-jacentes prédisposant aux infections» (57).

### 6) Les neutropénies

Dans les études contrôlées *versus* placebo, le traitement par KINERET\* a été associé à de faibles diminutions des valeurs moyennes obtenues lors de la numération leucocytaire totale et pour le nombre de polynucléaires neutrophiles. Une neutropénie (nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $1,5 \cdot 10^9$  /L) a été observé chez 2,4% des patients recevant de l'anakinra contre 0,4% des malades sous placebo (63). Cependant, aucun de ces patients n'a présenté d'infection grave consécutive à la neutropénie (57).

En conséquence, une surveillance doit être instaurée : une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée avant de débiter le traitement par KINERET\*, puis pendant le traitement une fois par mois au cours des six premiers mois et ensuite tous les trois mois. Chez les patients qui deviennent neutropéniques au cours de l'administration d'anakinra, le nombre de polynucléaires neutrophiles doit être étroitement surveillé et le traitement par KINERET\* devra être interrompu (63).

### 7) L'immunogénicité

Les données sur la réponse immunologique à l'anakinra indiquent un faible risque d'apparition d'anticorps dirigés contre ce principe actif (58). En effet, au cours des études, des anticorps anti-anakinra se sont développés chez un faible pourcentage de patients (4,5%). La présence de ces anticorps était transitoire et n'a pas eu de répercussion clinique tant sur le plan de la tolérance que sur le plan de l'efficacité (57). L'apparition de ces anticorps ne s'accompagne en effet ni d'effets indésirables ni de perte d'efficacité. Chez les patients présentant une réponse positive à la recherche d'anticorps neutralisants anti-anakinra, le profil des événements indésirables a été sans particularité. En conclusion, d'après les données disponibles, les anticorps neutralisants sont rares et n'ont pas de conséquence clinique (58).

## 8) Surdosage

Aucune toxicité dose-dépendante n'a été observée pendant les essais cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Au cours des études réalisées dans le syndrome septique, 1015 patients ont reçu KINERET\* à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/heure, ceci pendant une période de traitement de 72 heures. Le profil de tolérance évalué au cours de ces essais ne montre globalement aucune différence par rapport à celui observé lors des études réalisées dans la PR (63).

### i. Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction entre KINERET\* et d'autres médicaments n'a été réalisée. Lors des essais cliniques, aucune interaction entre KINERET\* et d'autres thérapeutiques (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde) n'a été observée (59). Des données concernant les interactions pharmacocinétiques entre l'anakinra et AINS et corticoïdes viennent appuyer l'absence d'interactions observée au cours des essais cliniques :

- Les AINS et les corticoïdes sont le plus souvent utilisés *per os*. L'anakinra n'étant pas administré par voie orale, aucune modification de l'absorption de ces médicaments n'est probable.
- L'anakinra n'est pas métabolisé par le foie *via* des mécanismes de phase 1 ou 2 et n'a pas d'effet connu sur le cytochrome p450. il y a donc peu de risques que l'administration d'anakinra perturbe le métabolisme des AINS et des corticoïdes.
- Enfin, aucune altération de l'élimination n'est susceptible de se produire, les mécanismes d'élimination de l'anakinra n'étant pas de même nature que ceux des AINS et des corticoïdes (58).

L'anakinra est un agent immunosuppresseur : en l'absence de données sur les effets de la vaccination chez les patients traités par KINERET\*, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins vivants pendant toute la durée du traitement. Il n'existe pas de données sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins vivants chez des patients sous KINERET\*.

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients recevant du méthotrexate, les taux d'infections graves (7%) et de neutropénies observés chez les patients traités par l'association KINERET\* + étanercept ont été plus élevés que ceux observés chez les patients recevant l'étanercept seul ou KINERET\* seul. Cette association n'est donc pas recommandée

puisqu'elle n'offre aucun avantage thérapeutique supplémentaire mais qu'elle expose à un risque plus important d'infections graves. La tolérance et l'efficacité de KINERET\* utilisé en association avec les anti-TNF $\alpha$  autres que l'étanercept n'ont pas été établies. En l'absence de telles données, l'administration concomitante de KINERET\* et d'autres agents anti-TNF $\alpha$  n'est également pas conseillée (59).

#### j. Contre-indications et mises en garde

Comme pour tout médicament, l'hypersensibilité à l'anakinra ou à l'un des composants de KINERET\* est une contre-indication.

L'usage de l'anakinra est également contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité aux protéines dérivées ou provenant d'*Escherichia coli* car le procédé de fabrication peut laisser des traces de cette bactérie dans le médicament.

L'administration de KINERET\* est contre-indiquée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute) (59).

Puisque l'anakinra est associée à une incidence plus élevée d'infections graves par rapport au placebo, il faut prendre des précautions chez les patients présentant une infection. Ainsi, dans le cas d'une infection légère ou modérée, le rhumatologue peut décider de poursuivre le traitement ou de l'interrompre pendant la durée de l'antibiothérapie appropriée. Cependant, toute infection grave nécessite l'arrêt de l'administration de l'anakinra et quelquefois l'abandon complet du médicament. Comme pour toutes les biothérapies, KINERET\* ne doit pas être utilisé en cas d'infection sévère (61). KINERET\* doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou de pathologies sous-jacentes prédisposant aux infections (59).

L'administration de KINERET\* étant associée à un risque de neutropénie (nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $1,5 \cdot 10^9$  /L), le traitement par KINERET\* ne doit pas être instauré chez les malades présentant une neutropénie (59).

L'anakinra n'est pas indiqué en cas de pathologie maligne (51).

#### k. Grossesse et allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de KINERET\* chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect en rapport avec la gestation, le développement embryo-foetal, la mise-bas ou le développement post-natal. En effet, aucune action de l'anakinra sur la fertilité, le développement précoce, le développement embryo-foetal ou sur le développement péri- et post-natal n'a été observée chez le rat à des doses jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. De

même, aucun effet n'a été noté sur le développement embryono-foetal du lapin à des doses 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (59).

Chez l'homme, le passage placentaire passif étant limité lorsque le poids moléculaire d'un médicament est supérieur à 1 kilodalton, le passage placentaire de l'anakinra dont le poids moléculaire est de 17 kilodaltons, devrait être minimal. De plus, l'anakinra est hydrosoluble, ce qui réduit encore la probabilité d'un transfert passif. En ce qui concerne le passage actif, l'IL-1Ra est naturellement présent dans le liquide amniotique participant alors à l'homéostasie placentaire et protégeant probablement du déclenchement de l'accouchement avant terme induit par l'IL-1 $\beta$ . Le fœtus est donc en contact avec l'IL-1Ra par déglutition et inhalation du liquide amniotique. Ainsi, l'anakinra pourrait, comme l'IL-1Ra endogène, être en contact avec le fœtus (58). Par conséquent, l'administration de KINERET\* chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement (59).

Le nourrisson ingère naturellement de l'IL-1Ra *via* le lait maternel. Il pourrait donc en être de même avec l'anakinra. En l'absence de données sur le passage réel de l'anakinra dans le lait maternel, l'utilisation de KINERET\* n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (58).

## 1. Utilisation pratique

KINERET\* doit être injecté sous la peau (en sous-cutanée) une fois par jour. L'injection qui doit être effectuée de préférence à la même heure chaque jour peut être pratiquée par le médecin ou une infirmière. Si le médecin le juge préférable, le patient peut procéder lui-même à ses injections.

### -Informations concernant l'auto-administration : le dispositif SIMPLEJECT\*

L'auto-administration nécessite une formation préalable qui comprend :

- une présentation des outils (SIMPLEJECT\*, seringues demo, jette-seringues...)
- la présentation de SIMPLEJECT\* et démonstration de sa manipulation, visualisation d'une vidéo
- la manipulation par le patient jusqu'à maîtrise autonome
- la mise en situation du patient : première auto-injection avec son matériel
- la présentation du kit patient et rappel des conditions de conservation
- informations sur la gestion des réactions au point d'injection.



Un kit est mis à la disposition des patients. Il se compose d'un sac isotherme pour faciliter le transport du produit, d'une brochure et d'une cassette vidéo sur l'auto-administration avec SIMPLEJECT\*, des conseils pour limiter les réactions au point d'injection et d'un conteneur jette-seringues. De plus, pour toute information complémentaire relative à l'utilisation de SIMPLEJECT\*, un numéro est à la disposition des patients : 00 800 0 5463738.

L'autoinjecteur SIMPLEJECT\* est un appareil destiné à faciliter le processus d'auto-injection chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la dextérité est réduite ou qui redoutent les auto-injections. Ce système a été créé par des malades souffrant de PR ainsi que par des professionnels de santé (rééducateurs, infirmières, spécialistes de l'appareillage pour rhumatisants). SIMPLEJECT\* est conçu de façon ergonomique pour répondre aux besoins spécifiques du patient atteint de PR : forme et texture du boîtier, couvercle d'ouverture facile, poignée surdimensionnée et caoutchoutée, dispositif de réglage nécessitant une force minimale, base à semelle anti-dérapante. SIMPLEJECT\* présente de nombreux avantages pour le patient :

- utilisation facile à enseigner et à apprendre
- capuchon d'aiguille ôté automatiquement
- aiguille invisible à l'injection
- inutile de pincer la peau avant d'injecter
- profondeur d'injection constante
- inutile d'étendre le pouce
- injection rapide : 10 secondes
- inutile de vérifier que l'injection a été correctement effectuée
- entretien facile : il suffit de frotter légèrement avec un chiffon humide, en n'utilisant que de l'eau tiède. Puis il faut essuyer à l'aide d'un chiffon ou laisser sécher naturellement. L'appareil SIMPLEJECT\* doit être rangé dans son boîtier, dans un endroit sec, à température ambiante, hors de la portée des enfants.

Une notice détaillée concernant l'utilisation de SIMPLEJECT\* est remise aux patients (69).

## -Conseils pratiques

Il faut que le patient choisisse le moment de la journée où il veut pratiquer l'injection. Ce doit être la partie de la journée où les mains sont le plus souples, car l'injection doit être effectuée approximativement chaque jour à la même heure.

Pour pratiquer l'injection, il est important de respecter les règles suivantes :

- s'installer dans un endroit confortable et bien éclairé
- se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon
- poser le coton, le désinfectant et le dispositif SIMPLEJECT\* sur une surface propre
- choisir la zone où l'injection sera pratiquée, différente d'une fois sur l'autre et désinfecter la peau à l'aide d'un coton imprégné.

Les sites d'injection les plus appropriés sont le haut des cuisses (partie intérieure ou extérieure), l'abdomen en évitant le pourtour du nombril de quelques centimètres et les bras. Il est important de changer à chaque fois de site d'injection afin d'éviter les irritations d'une même zone (68).

## -Gestion des réactions au point d'injection

Même si les réactions au point d'injection ne se manifestent généralement que lors du premier mois de traitement, il faut avertir le patient de leur survenue afin que ce dernier ne décide pas d'interrompre son traitement. Il est possible de les prévenir en respectant quelques consignes :

- respecter les zones recommandées pour l'injection
- changer de site à chaque fois
- désinfecter la zone d'injection
- appliquer un coton sur le point d'injection après l'injection
- afin de prévenir la douleur pendant et/ou après l'injection, laisser KINERET\* 30 à 45 minutes à température ambiante avant l'injection. Appliquer du froid sur le site d'injection 2 à 3 minutes avant et immédiatement après l'injection. Laisser sécher le désinfectant utilisé pour nettoyer le site d'injection avant d'injecter le produit.

L'oedème et les ecchymoses peuvent être réduits par l'application d'une compresse froide immédiatement après l'injection. Si des démangeaisons surviennent ou s'il apparaît une réaction inflammatoire locale importante, il est possible d'avoir recours à des topiques cortisonés (69).

## -Surveillance du traitement

Il s'agit à la fois d'une surveillance clinique et biologique. En effet, à chaque consultation, le rhumatologue devra pratiquer un examen clinique complet afin de déterminer l'efficacité du traitement et l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, une surveillance biologique rigoureuse doit être mise en place. En raison du risque de neutropénie, une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée avant de débiter un traitement par KINERET\*, puis pendant le traitement, une fois par mois au cours des six premiers mois et ensuite tous les trois mois (59). KINERET\* peut rendre le patient plus sensible aux infections. Lors de la consultation médicale, le médecin devra vérifier l'absence de foyers infectieux. Il faudra en plus rappeler au malade qu'en cas de signe d'infection tel que fièvre, fatigue, malaise rougeur, douleur, il doit prévenir son médecin (61).

### m. Perspectives d'indications thérapeutiques pour l'anti-interleukine 1

A la suite de l'arrivée gagnante des anti-TNF $\alpha$  dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et des spondylarthropathies, d'autres cibles cytokiniques se présentent comme des candidates potentielles d'une immunointervention ciblée dans cette maladie rhumatismale : c'est le cas de l'interleukine-1.

On dispose aujourd'hui de données théoriques et expérimentales concernant le rôle de l'IL-1 et de l'IL-1Ra dans la spondylarthrite ankylosante. Ainsi, il a été mis en évidence une augmentation de la production de l'IL-1 $\beta$  par les polynucléaires en réponse à la stimulation par la phytohémagglutinine chez les spondylarthritiques par rapport aux groupes témoins. De plus, des études génétiques semblent apporter des arguments de l'implication de l'IL-1 et de l'antagoniste de son récepteur. Ainsi, différentes équipes ont trouvé une association entre le polymorphisme du gène de l'IL-1Ra et la spondylarthrite ankylosante. Ces diverses constatations pourraient être compatibles avec un déficit relatif, qualitatif ou fonctionnel de l'antagoniste de l'IL-1 dans la spondylarthrite ankylosante. Dans cette hypothèse, un traitement fondé sur l'administration de l'IL-1Ra pourrait être bénéfique dans cette maladie (64).

## Conclusion

Les progrès concernant la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ont permis de mettre en évidence le rôle majeur de l'interleukine-1 dans cette maladie. L'inhibition de l'activité biologique de l'IL-1 par l'antagoniste du récepteur de cette cytokine représente donc une approche thérapeutique rationnelle dans le traitement de ce rhumatisme inflammatoire. L'anakinra se présente donc comme une option supplémentaire qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique de cette maladie. KINERET\* constitue une nouvelle biothérapie disponible dans le traitement de la PR, qui, contrairement aux agents anti-TNF $\alpha$ , peut être utilisée de façon ambulatoire, avec une efficacité prouvée sur le plan clinique et structural (ralentissement de la progression des dégâts radiologiques) et pouvant être proposée à tous les stades de la maladie en association avec le méthotrexate. Cette efficacité s'associe à un bon profil de tolérance : peu d'effets indésirables ont été rapportés lors des études cliniques. Les réactions au point d'injection sont l'inconvénient majeur du traitement par anakinra mais elles semblent disparaître après les quatre premières semaines d'administration. Le risque de neutropénie doit tout de même être pris en compte : le patient devra effectuer une surveillance régulière de la numération des polynucléaires neutrophiles. Cependant, d'autres études devront être réalisées afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité de l'anakinra à long terme. De plus, en l'absence d'études d'efficacité anakinra *versus* infliximab, KINERET\*, malgré sa facilité d'utilisation (administration par le malade lui-même à son domicile), reste un traitement de seconde intention, le premier choix de biothérapie se portant plus volontiers sur REMICADE\*.

Actuellement, un grand nombre de molécules qui pourraient être employées dans le traitement de la PR sont à l'étude. En effet, les cibles cytokiniques potentielles de thérapies sont multiples :

- inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-2, l'IL-6, l'interféron gamma et bien d'autres encore,
- administration de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, l'IL-14 ou l'IL-11
- des molécules agissant sur les voies de signalisation et les facteurs de transcription.

Le développement des recherches s'intéresse aussi à atteindre des cibles déjà classiques comme le TNF $\alpha$  ou l'IL-1 par des moyens nouveaux comme le blocage d'enzymes permettant la synthèse de cytokines à partir d'une pré-protéine (par exemple, la TNF $\alpha$  convertase enzyme ou IL-1 convertase enzyme). De même, des travaux de recherche sont menés sur l'intérêt de la

thérapie génétique dans la polyarthrite rhumatoïde : la thérapie génique aurait alors pour but de restaurer la sécrétion d'une protéine insuffisamment présente (comme l'IL-10 ou l'IL-4) ou bien d'administrer une protéine comme un antagoniste de cytokine pro-inflammatoire ou un antagoniste de récepteur. Le gène serait donc utilisé comme une pompe à protéine *in vivo*. Les traitements médicamenteux actuellement disponibles et les perspectives thérapeutiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont donc très nombreux donnant un espoir grandissant aux malades.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) - SANY J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. Paris : John Libbey Eurotext, 2003, 298 p.
- (2) - BATTEUX F., WEILL B. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Bruxelles : Ed. De Boeck université, 2003, 310 p.
- (3) - COFER. Rhumatologie. Paris : Edition Masson, 2002, 775 p.
- (4) - JOUSSAIN C. La ciclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2000, 118 p.
- (5) - BEYLOT G. Biothérapies anti-TNF $\alpha$  dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn : infliximab et étanercept. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2004, 99 p.
- (6) - ROUDIER J. Evènements initiaux de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2004, 71, p. 10s-13s.
- (7) - PAWLITSKY Y. Rhumatologie. Paris : Ellipses Edition, 2000, 431 p.
- (8) - CANTAGREL A. Pathogénie et immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Praticien, 1997, 47, p. 1992-2029.
- (9) - SANY J., COMBE B., JORGENSEN C. Polyarthrite rhumatoïde. Aspects cliniques. Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur. 1997, vol 4, 14-220-A-10, 19 p.
- (10) - MIOSSEC P. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Annales de Biologie Clinique, 1997, 55, p. 319-322.
- (11) - MOREL J., MIOSSEC P., COMBE B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encycl. Méd. Chir., Orthopédie, 2004, vol 4, p. 218-230.
- (12) - ELIAOU JF. Régions HLA et pathologies ostéoarticulaires. Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur, 2002, vol 1, 14-011-A-10, 10 p.
- (13) - SANY J., COMBE B., JORGENSEN C. Immunopathologie et pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur, 1997, vol 4, 14-220-A-15, 4 p.
- (14) - BOISSIER MC. Pistes pathogéniques de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 5, p. 172-181s.
- (15) - MEYER O. La balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 5, p. 182-193s.

- (16) - MARIETTE X. Le lymphocyte B : une nouvelle cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes. *Revue du Rhumatisme*, 2004, 71, p. 729-733.
- (17) - MIOSSEC P. Cytokines et polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie au traitement. *Immunoannal. Biol. Spéc.*, 1996, 11, p. 292-296.
- (18) - MEYER O. Place du TNF $\alpha$  et des cytokines dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Perspectives thérapeutiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2003, 187, 5, p. 935-955.
- (19) - LIOTE F. Cytokines et voies de signalisation cellulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69, Suppl. 5, p. 206-212s.
- (20) - SANY J., COMBE B., JORGENSEN C. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. *Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur*, 1997, vol, 14-220-A-20, 15 p.
- (21) - PERTUISET E. *Rhumatologie*. Paris : Edition du concours médical, 1997, 265p.
- (22) - SANY J. Traitement médical de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Praticien*, 1997, 47, p. 2023-2029.
- (23) - BESSIS N., BOISSIER MC. Polyarthrite rhumatoïde : place du système immunitaire dans le développement des lésions. *Revue de Médecine interne*, 1999, 20, Suppl. 1, p. 27-28.
- (24) - COYRAL D., BERTIN P. Stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 2004, mai, 430, p. 16-18.
- (25) - RANDRIANARISONA S., DUDOGNON P. La composante rééducation et réadaptation fonctionnelle. *Actualités pharmaceutiques*, 2004, mai, 430, p. 19
- (26) - RATSIMBAZAFY V., BOUILLOT S., GRELLET J. Les immunosuppresseurs spécifiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités pharmaceutiques*, 2004, mai, 430, p. 20-24.
- (27) - MOULIN M., COQUEREL A. *Pharmacologie*. Paris : Edition Masson, 2002, 845 p.
- (28) - FLIPO RM., LIOTE F. Efficacité et tolérance de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69, Suppl. 2, p. 52s-59s.
- (29) - COLLAS D. *La chrysothérapie*. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2000, 90 p.
- (30) - DE BANDT M., MEYER O. Efficacité et sécurité des sels d'or (injectables et oraux), des thiols (D-pénicillamine et tiopronine) et de la sulfasalazine dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69, Suppl. 2, p. 24-41.

- (31) - MORVAN C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde par la salazopyrine : étude prospective ouverte portant sur 46 patients. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1987, 235 p.
- (32) - DAUPLEIX D., DREYFUS P. Polyarthrite rhumatoïde. Encycl. Méd. Chir., Thérapeutique, 1987, 3, 25-169-A-10, 10 p.
- (33) - VIDAL. Le dictionnaire. Paris : Edition du Vidal, 2005.
- (34) - DARAGON P. La D-pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde. Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1977, 74 p.
- (35) - TALBERT M., WILLOQUET G. Guide Pharmacologie. Vélizy : Edition Lamarre, 1997, partie 4, 104 p.
- (36) - BERTHELOT JM., COMBE B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p. 72-83.
- (37) - PECHDO J. A propos de l'utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde (18 observations). Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1989, 114 p.
- (38) - COMBE B. Le léflunomide. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p. 89-93.
- (39) - POULINGEAS L. Le léflunomide peut-il être responsable d'un risque infectieux accru au cours de la polyarthrite rhumatoïde ? (réflexion à partir de 4 observations). Thèse d'exercice en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2003, 37 p.
- (40) - FLIPO RM., LIOTE F. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine. Analyse critique de la littérature. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p. 42-51.
- (41) - BERTHELOT JM., COMBE B. Efficacité, tolérance et maintien de l'azathioprine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p. 84-88.
- (42) - LIOTE F., FLIPO RM. Efficacité et tolérance de la minocycline dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p. 60-64.
- (43) - COMBE B. Traitement anti-« tumor necrosis factor » (TNF) dans la polyarthrite rhumatoïde. Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur, 2002, vol, 14-220-A-20, 6p.
- (44) - MIOSSEC P. TNF $\alpha$  et polyarthrite rhumatoïde : compréhension du mode d'action et des effets secondaires des inhibiteurs thérapeutiques. Revue du Rhumatisme, 71, 2004, p. 14s-21s.
- (45) - FELDMANN M., RAVINDER N., MAINI. Le TNF $\alpha$  comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : découverte, études précliniques et cliniques. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, p. 12-19.



- (46) - WENDLING D., JORGENSEN C. Biothérapies et polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 2, p 94s-100s.
- (47) - DAYER JM. Rôle de l'IL-1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, Suppl. 5, p. 194s-205s.
- (48) - WENDLING D., JORGENSEN C. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1. Revue de Médecine interne, 2002, 23, p. 1006-1011.
- (49) - BOISSIER MC., BESSIS N., FALGARONE G. Les voies de blocage de l'interleukine 1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, p. 685-688.
- (50) - DAYER JM. Saga de la découverte de l'interleukine 1 et du TNF $\alpha$  et de leurs inhibiteurs spécifiques dans la pathogénie et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2002, 69, p. 207-17.
- (51) - WENDLING D. Utilisation de l'IL-1Ra dans la polyarthrite rhumatoïde. Synoviale, 2004, 129.
- (52) - DINARELLO CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. Current Opinion in Pharmacology, 2004, ???.
- (53) - CVETKOVIC RS. KESTING G. Anakinra. Biodrugs, 2002, 16, 4, p. 303-311.
- (54) - BRESNIHAN B., ALVARO-GRACIA JM., COBBY M et al. treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum., 1998, 41, p. 2196-2204.
- (55) - DAYER JM., BRESNIHAN B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2002, 46, p. 574-578.
- (56) - CALABRESE LH. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. Annals Pharmacother., 2002, 36, p. 1204-1209.
- (57) - Laboratoires AMGEN. KINERET\* : Dossier technique. 2004, 52p.
- (58) - Laboratoires AMGEN. European Public Assessment Report. 2004, 47p.
- (59) - Laboratoires AMGEN. Résumé des caractéristiques du produit. 2004.
- (60) - JIANG Y., GENANT HK., WATT I. et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2000, 43, p. 1001-1009.
- (61) - IZMIROGLU S. L'anakinra (KINERET\*). Québec Pharmacie, 2004, 51, 7, p. 594-598.
- (62) - COHEN S, HURD E., CUSH J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with

methotrexate. Result of a twenty-four week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, p. 614-624.

- (63) - Laboratoires AMGEN. Les mentions légales.
- (64) - FLEISCHMANN RM., SCHECHTMAN J., BENNETT R., HANDEL ML., BURMESTER GR., TESSER J., MODAFFERI D., POULAKOS J. and SUN G. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-meth-IL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis. A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 48, 4, p. 927-934.
- (65) - WENDLING D. L'interleukine 1: une nouvelle cible thérapeutique pour la spondylarthrite ankylosante. *Revue du Rhumatisme*, 2004, Editorial, 3p .
- (66) - WENDLING D. Cibles du futur pour les traitements cytokiniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69, Suppl. 5, p. 213s-220s.
- (67) - BESSIS N. Thérapie génique de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2002, 69, Suppl. 5, p. 221s-236s.
- (68) - Laboratoires AMGEN. SIMPLEJECT\* : guide du formateur. Disponible sur le site : <http://www.kinret-eu.org> (pages consultées le 20/03/05).
- (69) - Laboratoires AMGEN. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : guide de l'auto-injection. Disponible sur le site : <http://www.kinret-eu.org> (pages consultées le 20/03/05).

## Liste des abréviations

Ac	anticorps
ACR	American College of Rheumatology
ADN	acide désoxyribonucléique
Ag	antigène
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	autorisation de mise sur le marché
ARN	acide ribonucléique
CD	cellules dendritiques
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
COX	cyclooxygénase
CPA	cellules présentant l'antigène
CRP	protéine C réactive
DCI	dénomination commune internationale
EMA	the European Agency for the Evaluation of Medical Products
Erk	extracellular signal regulating kiness
EVA	échelle visuelle analogique
Fab	fragment variable
Fc	fragment constant
FGF	fibroblast growth factor
FR	facteur rhumatoïde
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HAQ	health assessment questionnaire
HLA	human leukocyte antigen
ICAM-1	integrin cellular adhesion molecule-1
IFN	interféron
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
IL-1Ra	antagoniste du récepteur de l'IL-1
IPP	interphalangiennne proximale
JAK	Janus kinase
JNK	c-Jun-terminal kinase

Ly	lymphocyte
LIF	leukemia inhibitory factor
MAPK	mitogen activated protein kinases
MCP	métacarpophalangiennne
MTP	métatarsophalangiennne
MMP	métalloprotéinase
NFκB	nuclear factor κB
NFS	numération formule sanguine
NO	oxyde nitrique
PAF	plateket activating factor
PDGF	platelet derived growth factor
PG	prostaglandine
PR	polyarthrite rhumatoïde
PTEN	phosphatase and tensin homologue
RANK	receptor activator of NFκB
RANTES	regulated on activation normal T cells expressed and secreted
STATS	signal transducers and activators of transcription
TACE	TNF convertase enzyme
TNF	tumor necrosis factor
VEGF	vascular endothelial growth factor
VCAM-1	viral capsid adhesion molecule-1
VS	vitesse de sédimentation

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Définition- Epidémiologie.....</b>	<b>12</b>
<b>II. Physiopathologie.....</b>	<b>14</b>
1. Phase de déclenchement.....	16
a. Facteurs psychologiques.....	16
b. Facteurs hormonaux.....	17
c. Facteurs environnementaux.....	18
d. Facteurs génétiques.....	18
2. Phase d'inflammation et de recrutement.....	21
a. Acteurs cellulaires.....	21
1) Les cellules présentant l'antigène.....	21
2) Lymphocytes T.....	22
3) Lymphocytes B.....	23
4) Synoviocytes.....	24
b. Acteurs intercellulaires : les cytokines.....	25
1) Cytokines pro-inflammatoires.....	25
2) Cytokines anti-inflammatoires.....	29
3) Rôle des cytokines dans l'inflammation rhumatoïde aiguë.....	30
c. Les acteurs intracellulaires : les voies de signalisation.....	31
1) Le TRAF/I $\kappa$ BK/NF $\kappa$ B.....	31
2) La voie des MAP kinases (MAPK).....	32
3) La voie de la phosphoinositide-3 kinase.....	32
4) La voie JAK/STAT.....	32
3. Phase de destruction articulaire.....	33
4. Phase de réparation.....	35
5. Immunopathologie des lésions extra-articulaires.....	35

### **III. Manifestations de la polyarthrite rhumatoïde.....37**

1. La polyarthrite débutante.....	37
a. Eléments cliniques.....	37
1) Caractères des arthrites.....	37
2) Topographie des arthrites.....	38
3) Signes généraux et d'accompagnement.....	39
b. Eléments biologiques.....	39
2. La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état.....	42
a. Atteintes articulaires.....	42
1) Topographie des atteintes articulaires.....	42
2) Signes radiologiques.....	44
b. Manifestations extra-articulaires.....	44
c. Signes biologiques.....	45
3. Evolution.....	47

### **IV. Traitements de la polyarthrite rhumatoïde.....49**

1. Principes généraux.....	49
a. Objectifs.....	49
b. Moyens de traitement.....	50
2. Traitements symptomatiques.....	53
a. Traitements médicamenteux administrés par voie générale.....	53
1) Les antalgiques.....	53
2) Les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	55
3) Les glucocorticoïdes.....	57
b. Traitements locaux.....	59
1) Traitements médicamenteux.....	59
2) Orthèses et réadaptation fonctionnelle.....	60
3. Traitements de fond.....	62
a. Les antipaludéens de synthèse.....	63
b. Les sels d'or.....	64
1) Les sels d'or injectables.....	64
2) Les sels d'or <i>per os</i> .....	65
c. La sulfasalazine.....	66
d. Les dérivés sulfhydrylés.....	67
1) La D-pénicillamine.....	67
2) La tiopronine.....	68
e. Le méthotrexate.....	69

f. Le léflunomide.....	73
g. Les immunosuppresseurs.....	74
1) La ciclosporine A.....	74
2) Les alkylants : cyclophosphamide et chlorambucil.....	76
3) L'azathioprine.....	76
h. Autres.....	77
1) La dapsonne.....	77
2) Les tétracyclines.....	77
4. Les biothérapies anti-TNF $\alpha$ .....	78
a. TNF $\alpha$ et polyarthrite rhumatoïde.....	78
b. Les différents inhibiteurs du TNF $\alpha$ .....	79
1) Généralités.....	79
2) Anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ .....	80
- L'infliximab.....	80
- L'adalimumab.....	82
3) Récepteurs solubles du TNF.....	83
c. Mécanisme d'action.....	85
d. Effets indésirables.....	88
1) Le risque infectieux.....	88
2) Le risque tumoral.....	88
3) Immunogénicité et auto-immunité.....	89
4) Risque cardiaque.....	89
e. Contre-indications et interactions médicamenteuses .....	90

## **V. Agent anti-interleukine 1..... 92**

1. Biologie de l'interleukine 1.....	92
a. Différentes formes de l'IL-1.....	92
b. Les récepteurs de l'IL-1.....	93
c. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1.....	94
2. Rôle de l'IL-1 et de l'IL-1Ra dans la polyarthrite rhumatoïde.....	95
3. Différentes stratégies anti-IL-1.....	98
4. L'anakinra : KINERET* .....	101
a. Présentation.....	101
1) Introduction.....	101
2) Modalités de prescription et formes pharmaceutiques.....	101
b. Principe actif.....	103
c. Indication et place dans la stratégie thérapeutique.....	104

d. Posologie et mode d'administration.....	107
e. Mécanisme d'action.....	108
f. Pharmacocinétique.....	109
g. Efficacité.....	110
1) Critères d'évaluation des traitements.....	111
2) Les différentes études.....	114
- Etude de Bresnihan et al. et son extension.....	115
- Etude de Cohen S, Hurd E et al. et son extension.....	120
- Etude de Cohen S, Moreland LW et al.....	124
- Conclusion sur l'efficacité de KINERET*.....	129
h. Tolérance et effets secondaires.....	130
1) Tolérance globale.....	130
2) Les réactions au point d'injection.....	130
3) Les réactions allergiques.....	131
4) Les pathologies malignes.....	131
5) Les infections.....	132
6) Les neutropénies.....	133
7) L'immunogénicité.....	133
8) Surdosage.....	134
i. Interactions médicamenteuses.....	134
j. Contre-indications et mises en garde.....	135
k. Grossesse et allaitement.....	135
l. Utilisation pratique.....	136
m. Perspectives d'indications thérapeutiques pour l'anti-interleukine 1.....	139

<b>Conclusion.....</b>	<b>140</b>
------------------------	------------

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>142</b>
---	------------

<b>Abréviations.....</b>	<b>147</b>
--------------------------	------------

<b>Table des matières.....</b>	<b>149</b>
--------------------------------	------------

<b>Serment de Galien.....</b>	<b>153</b>
-------------------------------	------------



# SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 316

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

## RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires. C'est une maladie évolutive, invalidante par les déformations articulaires et les douleurs qu'elle engendre, mais dont le facteur déclenchant demeure inconnu. Cette affection polyfactorielle fait intervenir un dysfonctionnement du système immunitaire dans un contexte de susceptibilité génétique. Les mécanismes pathogéniques précis de cette maladie restent encore incomplètement élucidés ; cependant, le rôle pathogène des cytokines, en particulier du TNF $\alpha$  et de l'interleukine-1 a clairement été mis en évidence, ce qui a permis de mettre au point des thérapeutiques ciblées comme l'anakinra. Par son mécanisme d'action (l'anakinra, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 par inhibition compétitive de la liaison de cette cytokine à son récepteur de type I), l'anakinra interfère dans les processus physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde et se présente donc comme une approche rationnelle dans la prise en charge thérapeutique de la maladie. Administrée en association avec le méthotrexate, cette biothérapie a démontrée son efficacité chez des patients présentant des polyarthrites rhumatoïdes insuffisamment contrôlées par le méthotrexate seul. Par sa simplicité d'utilisation (l'anakinra peut être auto-administré par le patient, à domicile) et son bon profil de tolérance, KINERET\* constitue une nouvelle alternative intéressante dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

---

## MOTS CLES

- anakinra
  - polyarthrite rhumatoïde
  - cytokine
  - interleukine-1
  - antagoniste
- 

## JURY

Monsieur le Professeur BUXERAUD ..... – Président  
Madame COOK-MOREAU, Maître de Conférences ..... – Juge  
Monsieur JAUBERT, Pharmacien ..... – Juge  
Madame VERGNE-SALLE, Chef de clinique de Rhumatologie ..... – Juge