



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**Archive ouverte UNIGE**

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2004

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par inhibiteurs du TNF-a

---

Kardes, Hakan

**How to cite**

KARDES, Hakan. Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par inhibiteurs du TNF-a. Doctoral Thesis, 2004. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:270

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:270>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:270](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:270)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de médecine Clinique  
Département de Médecine interne  
Service de Rhumatologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Cem GABAY

---

« Étude rétrospective sur l'évolution  
clinique d'une cohorte de patients avec  
polyarthrite rhumatoïde traités par des  
inhibiteurs du TNF- $\alpha$  »

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par  
Hakan KARDES  
de  
Genève

Thèse n° 10391

Genève

2004

## Résumé

Cette étude rétrospective incluant 66 patients avec polyarthrite rhumatoïde de longue durée et résistant à plusieurs traitements de fond a permis d'analyser les réponses cliniques, biologiques et radiologiques en réponse aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Cette étude offre l'avantage d'analyser de nombreux paramètres cliniques (DAS, RADAI, HAQ, Douleurs), biologiques (VS, CRP) ainsi que l'évolution radiologique dans une population non sélectionnée.

Les résultats obtenus corroborent les données de la littérature. Après introduction des traitements par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , les index cliniques, biologiques et radiologiques s'améliorent significativement à 6, 12 et à plus de 20 mois de suivi.

En ce qui concerne le maintien du traitement jusqu'au terme de l'étude et les effets secondaires, nos résultats sont comparables aux données de la littérature.

## TABLE DES MATIERES

---

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>I.</b>   | <b>Introduction</b>   | <b>4</b>  |
| <b>A.</b>   | <b>La polyarthrite rhumatoïde</b>                                 | <b>4</b>  |
| 1)          | Epidémiologie   | 4         |
| 2)          | Physiopathologie  | 4         |
| 3)          | Clinique  | 5         |
| 4)          | Signes radiologiques  | 6         |
| 5)          | Signes biologiques  | 6         |
| 6)          | Les manifestations extra articulaires                             | 6         |
| 7)          | Pronostic   | 7         |
| <b>B.</b>   | <b>Traitements par des inhibiteurs du TNF-<math>\alpha</math></b> | <b>8</b>  |
| 1)          | Tumor necrosis factor- $\alpha$                                   | 8         |
| 2)          | Données expérimentale sur le TNF- $\alpha$                        | 10        |
| 3)          | TNF- $\alpha$ et la PR  | 11        |
| 4)          | Traitement de la PR par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$          | 12        |
| <b>C.</b>   | <b>Swiss clinical quality management in rheumatoid arthritis</b>  | <b>14</b> |
| 1)          | Le projet   | 14        |
| 2)          | Objectifs du SCQM   | 14        |
| 3)          | Comment atteindre ces objectifs?                                  | 14        |
| 4)          | Recueil et évaluation des données                                 | 16        |
| <b>II.</b>  | <b>Objectifs de l'étude</b>                                       | <b>16</b> |
| <b>III.</b> | <b>Patients et méthodes</b>                                       | <b>17</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Critères d'inclusions</b>                                      | <b>17</b> |
| <b>B.</b>   | <b>Questionnaires</b>   | <b>17</b> |
| 1)          | Données démographiques  | 18        |
| 2)          | Données concernant l'inhibiteur du TNF- $\alpha$                  | 18        |
| 3)          | Autres traitements  | 18        |
| 4)          | DAS: Évolution de la maladie/score                                | 18        |
| 5)          | RADAI: Evolution de la maladie                                    | 20        |
| 6)          | Douleurs  | 21        |
| 7)          | HAQ: Capacité fonctionnelle physique                              | 22        |
| 8)          | Score radiologique  | 23        |
| 9)          | Vitesse de sédimentation et Protéine C réactive                   | 24        |
| <b>C.</b>   | <b>Evaluations statistiques</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>D.</b>   | <b>Plan de l'étude</b>  | <b>26</b> |
| <b>IV.</b>  | <b>Résultats</b>  | <b>27</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Données démographiques</b>                                     | <b>27</b> |
| <b>B.</b>   | <b>Réponse au traitement</b>                                      | <b>28</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| 1) DAS  | 28        |
| 2) RADAI  | 28        |
| 3) HAQ  | 28        |
| 4) Évaluation de la douleur   | 29        |
| 5) Progression du score radiologique  | 29        |
| 6) Marqueurs biologiques de l'inflammation  | 30        |
| <b>C. Traitements de fond et corticoïdes</b>  | <b>30</b> |
| <b>D. Effets secondaires et arrêt des inhibiteurs du TNF-<math>\alpha</math></b>                                | <b>31</b> |
| 1) Effets secondaires   | 31        |
| 2) Maintien du traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  | 32        |
| 3) Motifs d'arrêt et / ou changement de traitements   | 32        |
| 4) Facteurs anti-nucléaires   | 32        |
| <b>E. Comparaison des caractéristiques entre le groupe de patients<br/>« répondeurs » et « non répondeurs »</b> | <b>33</b> |
| <b>V. Discussion</b>  | <b>34</b> |
| <b>VI. Références</b>   | <b>42</b> |
| <b>VII. Tableaux et figures</b>   | <b>48</b> |

# I. INTRODUCTION

---

---

## A. La polyarthrite rhumatoïde

---

### 1) Epidémiologie

---

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en Europe est estimée entre 0,5 et 1 % de la population générale. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. L'incidence de la maladie (taux de nouveaux cas survenant dans une population donnée sur une période de temps définie) est évaluée en Suisse autour de 0,01 % par an. Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximum entre 40 et 50 ans. Mais la PR peut aussi débiter chez le sujet âgé ou chez l'enfant. Le risque de survenue d'une PR est 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint de la maladie, mais la PR n'est pas une maladie génétiquement transmissible. La PR pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades vont être obligés d'arrêter leur activité professionnelle.

### 2) Physiopathologie

---

La PR est une maladie multifactorielle associant un terrain génétique de susceptibilité et des éléments extérieurs intervenant dans le déclenchement de la maladie.

Les mécanismes lésionnels ne sont pas complètement connus. L'atteinte est celle de la membrane synoviale, réalisant une synovite. Cette synovite est à l'origine des lésions du cartilage et des tendons. Une fois installées, ces lésions sont généralement irréversibles.

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices découlent de 4 types de mécanismes:

- *mécanismes enzymatiques non spécifiques* par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases dont les collagénases) qui dégradent le cartilage;
- *mécanismes immunologiques à médiation humorale* avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG); d'anticorps anti-peptides citrullinés ;
- *mécanismes immunologiques à médiation cellulaire* avec hyperactivité des lymphocytes T CD4+ (inducteurs) dans la membrane synoviale;

- *mécanismes faisant intervenir diverses cytokines*, en particulier IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromélysines), IL-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines pro-inflammatoires, TNF- $\alpha$  et IL-1, jouent un rôle essentiel dans l'activation des collagénases.

### 3) Clinique

#### **Manifestations articulaires**

La PR est un rhumatisme inflammatoire réalisant une atteinte acromélique à tendance symétrique, évoluant par poussées, permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séquellaires. L'Association des Rhumatologues Américains (ACR) a proposé en 1987 une série de critères pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde (v. encadré ci-dessous) [1]. Ces critères sont souvent pris en défaut à la période précoce de l'évolution. Par ailleurs, il faut noter l'absence de critères d'exclusion.

*Tableau : Les critères de classification de la PR (ACR, 1987) [1]*

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. Raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure.  |                   |
| 2. Arthrite d'au moins trois articulations (atteinte simultanée constatée par un médecin et dû à une hypertrophie des tissus mous ou à un épanchement articulaire. Quatorze articulations ou groupes d'articulations sont prises en compte: inter-phalangiennes proximales (IPP), métacarpo-phalangiennes (MCP), poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarso-phalangiennes (MTP)). |                   |
| 3. Arthrite touchant la main (poignet, MCP, IPP).   |                   |
| 4. Arthrite symétrique (atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte simultanée des IPP; MCP et MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite).  |                   |
| 5. Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation péri-articulaire).  |                   |
| 6. Présence de FR.  |                   |
| 7. Lésions radiologiques typiques sur les clichés des mains et des poignets (démérialisation en bande évidente ou érosions osseuses).   |                   |
| La présence d'au moins 4 critères sur 7 est indispensable pour définir la PR.   |                   |
| Les 4 premiers items doivent avoir une durée d'au moins 6 semaines.   |                   |
| Sensibilité : 91-94%  | Spécificité : 89% |

#### 4) Signes radiologiques

---

Les signes radiologiques les plus caractéristiques sont :

- une déminéralisation osseuse épiphysaire ;
- un pincement articulaire global (par atteinte globale du cartilage) ;
- des érosions osseuses et des géodes sous-chondrales (à la jonction de la membrane synoviale et de l'os par action destructrice du panus rhumatoïde) ;
- des déformations articulaires (subluxation et luxation) par atteinte ténosynoviale.

A un stade avancé de destruction, l'interligne articulaire disparaît, l'évolution pouvant se faire vers la synostose (carpite fusionnante, tarsite fusionnante).

#### 5) Signes biologiques

---

On observe un syndrome inflammatoire et la présence d'autoanticorps tels que les FR et les anticorps anti-peptides citrullinés.

#### 6) Les manifestations extra articulaires

---

##### Les nodosités sous-cutanées ou nodules rhumatoïdes

Il s'agit de tuméfactions sous-cutanées fermes, mobiles, arrondies et indolores siégeant électivement à la face postérieure des avant-bras, à la région olécranienne, au dos de la main à proximité des articulations touchées.

##### Les adénopathies et la splénomégalie

L'association d'une splénomégalie, d'une leucopénie (neutropénie) et d'ulcères de jambe définit le syndrome de Felty (rare: moins de 1 % de l'ensemble des PR).

##### Le syndrome sec

C'est l'association de la PR à un syndrome de Sjögren qui est dit alors secondaire.

##### Les manifestations pleuro-pulmonaires

La pleurésie exsudative est souvent unilatérale.

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente.

Les nodules rhumatoïdes pulmonaires.

##### Les vascularites

Les signes cliniques sont polymorphes:

- signes cutanés: micro-infarctus digitaux, ulcères cutanés, purpura vasculaire, gangrène des doigts et des orteils;

- signes neurologiques: polynévrite, multinévrite sensitivo-motrice; signes musculaires et digestifs;

#### Autres manifestations extra-articulaires

- syndrome de Raynaud (5 à 10 % des cas) ;
- amylose secondaire: complication tardive des PR très inflammatoires;

### 7) Pronostic

---

- Les formes à début aigu seraient de meilleur pronostic.
- Il en serait peut-être de même pour les formes à début tardif.
- La précocité des érosions osseuses au contraire laisse présager une évolution fonctionnelle défavorable.
- La présence de facteurs rhumatoïdes (FR) à taux élevés et d'anticorps antinucléaires accompagnent les formes sévères, avec souvent des manifestations extra articulaires.
- Le décès est souvent associés à des complications cardio-vasculaires. Chez les patients avec des formes avancés et invalidantes, il y a aussi des complications de décubitus, plus rarement des complications neurologiques (compression du bulbe et de la moelle cervicale), mais aussi une insuffisance rénale, des syndromes lymphoprolifératifs et parfois des complications iatrogènes (infections, perforation d'ulcère). Les patients avec PR ont une espérance de vie réduite d'environ 10 ans par rapport à la population générale. Par conséquent, la PR est une maladie grave qui est associé avec une invalidité et une mortalité augmentée.

## B. Traitements par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$

---

Les cytokines sont de petites protéines qui véhiculent des messages entre les cellules. Elles se lient à des récepteurs à la surface des cellules et agissent en général à proximité du lieu où elles sont produites. Parfois, ces protéines peuvent aussi stimuler des effets à distance. Elles peuvent également avoir des effets sur les cellules productrices soit en se liant aux récepteurs à la surface cellulaire soit en induisant des effets intracellulaires. Les cytokines agissent sur différents types de cellules et ont des effets multiples. En ce qui concerne l'arthrite, le rôle pathogénique de certaines cytokines telles que le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1 (IL-1), a été bien démontré par l'utilisation de différents modèles expérimentaux chez l'animal [2]. Les résultats de ces travaux ont permis d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la PR. Toutefois les cytokines exercent leurs actions de manière combinée avec d'autres médiateurs de l'inflammation, raison pour laquelle l'inhibition d'une cytokine n'est pas forcément couronnée de succès.

Les résultats des études contrôlées ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la PR, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR). Par définition, une réponse ACR 20 est obtenue si le patient a une amélioration de 20% du nombre d'articulations enflées et du nombre d'articulations douloureuses, associée à  $\geq 20$  % d'amélioration d'au moins trois des cinq critères suivants : (1) évaluation de la douleur par le patient, (2) évaluation globale de la maladie par le patient, (3) évaluation globale de la maladie par le médecin, (4) évaluation de la limitation fonctionnelle par le patient, (5) marqueurs de l'inflammation (Vitesse de sédimentation et Protéine C réactive). Les réponses ACR 50 et 70 sont définies selon les mêmes critères avec respectivement une amélioration de 50% et de 70% [3].

### 1) Tumor necrosis factor- $\alpha$

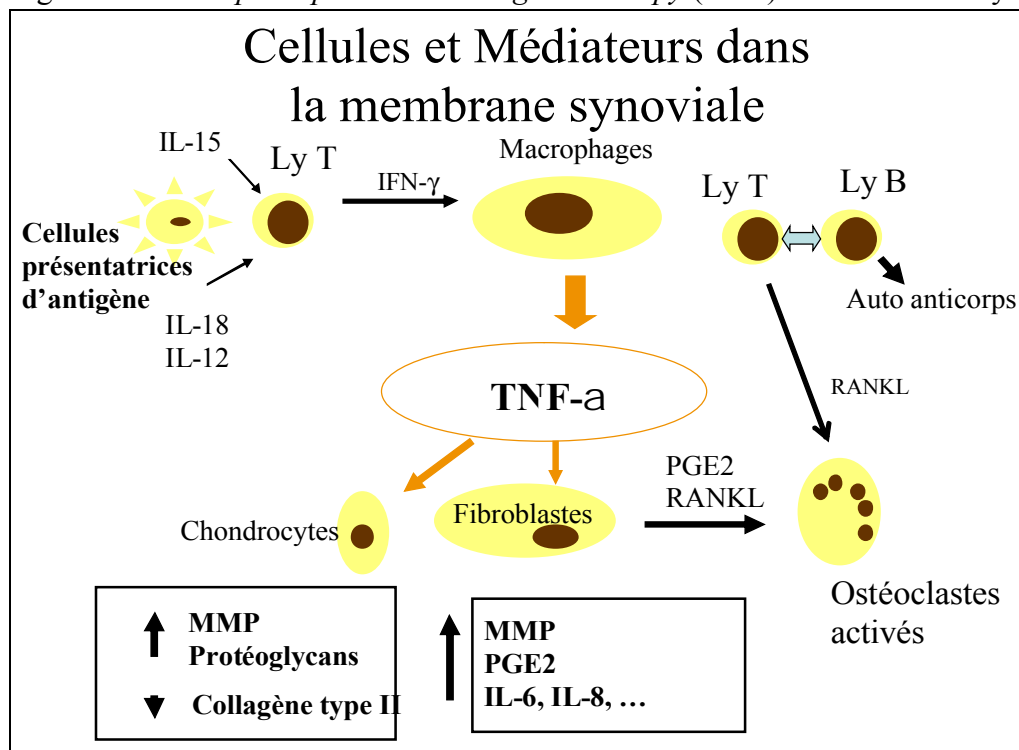
---

Le TNF- $\alpha$  est considéré comme une cytokine ayant une importance majeure dans le processus inflammatoire et dans les dommages tissulaires associés à la PR. Le TNF- $\alpha$  a été détecté dans la membrane synoviale et particulièrement dans la jonction pannus-cartilage des patients avec PR [4]. Le TNF- $\alpha$  facilite le recrutement des cellules inflammatoires dans les articulations en induisant l'expression des molécules d'adhésion et la production de chemokines. Il existe deux récepteurs pour le TNF- $\alpha$  (TNFR), le p55 (appelé également p60 ou TNFR I) et le p75 (appelé également p80 ou TNFR II). Les récepteurs pour le TNF- $\alpha$  sont exprimés par de nombreux types cellulaires,

notamment les polymorphonucléaires neutrophiles, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Les TNFR sont présents dans la membrane synoviale à la jonction pannus-cartilage [5]. Les deux récepteurs se lient au TNF- $\alpha$  avec la même affinité. La structure intracellulaire de ces deux récepteurs est relativement distincte, le TNFRI possédant en plus un domaine de mort cellulaire [6]. Cette région permet d'induire l'apoptose, une activité anti-virale ainsi que la synthèse d'oxyde nitrique. Les récepteurs solubles du TNF- $\alpha$  représentent la portion extracellulaire du TNFR, ayant été clivés de la surface des cellules par les metalloprotéases. Des récepteurs p55 et p75 ont été observés dans le liquide synovial des patients avec PR [7-9]. Les récepteurs solubles du TNF- $\alpha$  se lient au TNF- $\alpha$  en inhibant leurs effets biologiques et donc en empêchant leurs interactions avec les récepteurs liés à la membrane cellulaire. Lenercept a été le premier récepteur (p55) soluble testé largement dans des études cliniques. Il s'agit d'une protéine de fusion dimérique constituée de la portion extracellulaire du récepteur du TNF- $\alpha$  humain (TNF-R55) liée à la portion Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine. L'administration de Lenercept a montré une efficacité dans des modèles animaux [10] mais les études cliniques ayant été décevantes, les recherches sur ce traitement ont été interrompues.

Le TNF- $\alpha$  stimule la destruction du cartilage et du tissu osseux par le relâchement des metalloprotéases et de prostaglandineE2 (PGE2 ; voir figure ci-dessous) [11]. Le rôle du TNF- $\alpha$  dans la physiopathologie de l'arthrite a été établi par l'utilisation des nombreux modèles expérimentaux [2].

Figure tirée de *Expert opinion on Biological therapy* (2002) Prof. Cem Gabay



LY : Lymphocyte ; MMP :Metalloprotéases ; PGE : Prostaglandine E2 ;RANKL :Ligand du récepteur activateur du NF- $\kappa$ B

L'administration d'anticorps inhibiteurs du TNF- $\alpha$  a résulté en une amélioration dose dépendante de l'arthrite induite par le collagène chez la souris un modèle animal de PR [12].

Le ligand du récepteur activateur du NF- $\kappa$ B (RANK) est un nouveau membre de la famille des cytokines du TNF-ligand. Il régule la différenciation ostéoclastique ainsi que leur activité en se liant à son récepteur [13]. Des études récentes ont montré que les fibroblastes de synoviale et les cellules T provenant de la membrane synoviale lors d'une maladie inflammatoire expriment le RANK ligand, suggérant ainsi que cette cytokine joue un rôle important dans le développement des érosions osseuses [14]. Cependant le tissu synovial, en phase d'inflammation, produit d'autres médiateurs tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-11 et le parathyroid hormone-related peptide qui sont également impliqués dans la maturation ostéoclastique. Le meilleur argument pour le rôle du RANK ligand dans les lésions osseuses péri articulaires a été obtenu par l'utilisation de l'ostéoprotégérine (OPG). L' OPG est un nouveau membre de la famille des TNF récepteurs : elle agit en empêchant les interactions entre RANK-L et RANK et module donc la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. L'administration concomitante d'un OPG recombinant et d'un adjuvant induisant une arthrite chez un rat abolit presque complètement le développement des érosions osseuses, alors qu'il a un effet minimal sur l'inflammation synoviale [15]. Des trouvailles similaires ont été observées chez des rats avec arthrite induite par collagène et chez les souris TNF- $\alpha$  transgénique.

L'effet pro-inflammatoire du TNF- $\alpha$  est direct et indirect. Le TNF- $\alpha$  est capable d'induire l'expression d'IL-1, IL-6, IL-8 et de « granulocyte monocyte colony stimulating factor » (GM-CSF) dans différents systèmes expérimentaux [16-18]. Les anticorps contre le TNF- $\alpha$  diminuent le relâchement de l'IL-1 par les cellules mononucléaires, en culture, dérivés du tissu synovial de patients avec PR [19]. Ces trouvailles suggèrent que l'activité biologique du TNF- $\alpha$  est grandement amplifiée par la production d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Donc, il apparaît que les stratégies ayant pour but le blocage du TNF- $\alpha$  pourraient être très efficaces dans le traitement de la PR. Cependant, le fait que près de 30 % des patients soient résistants à cette approche thérapeutique, d'après les résultats d'études cliniques, indique que d'autres mécanismes sont également impliqués dans la persistance de la réponse inflammatoire.

## 2) Données expérimentale sur le TNF- $\alpha$

---

Plusieurs études expérimentales basées sur des modèles d'arthrites suggèrent que le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 pourraient exercer des effets différents. Le TNF- $\alpha$  joue un rôle important dans l'inflammation synoviale tandis que l'IL-1 est impliqué d'avantage dans les mécanismes aboutissant à la destruction du cartilage [20]. L'injection intra-articulaire de TNF- $\alpha$  dans les genoux de lapin induit une infiltration de leucocytes, mais ne cause pas de perte significative de

protéoglycans dans le cartilage. La nature de l'infiltrat leucocytaire induit par le TNF- $\alpha$  est à prédominance monocytaire alors que l'infiltrat induit par l'IL-1 est composé de polymorphonucléaires et de monocyte. A dose équimolaire, le TNF- $\alpha$  est significativement moins actif que l'IL-1 pour stimuler l'accumulation de cellules dans l'articulation. L'injection de dose submaximale d'IL-1 et TNF- $\alpha$  résulte en un effet synergique marqué avec une augmentation importante des polymorphonucléaires neutrophiles.

Les souris transgéniques porteuses du TNF- $\alpha$  développent une polyarthrite qui peut être prévenue par un traitement d'anticorps monoclonaux contre le TNF- $\alpha$ . Les effets thérapeutiques des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  ont été vérifiés expérimentalement dans des modèles d'arthrites. L'administration de protéine de fusion incluant la partie extracellulaire des récepteurs du TNF- $\alpha$  (récepteurs solubles) ou des anticorps monoclonaux, diminuent significativement l'incidence et la sévérité de l'arthrite induite par le collagène type II [12, 21].

### 3) TNF- $\alpha$ et la PR

---

Le liquide synovial de patients avec PR contient du TNF- $\alpha$  et les récepteurs solubles du TNF- $\alpha$  (TNF-sR) [22, 23]. Les patients avec PR qui ont des taux élevés de TNF- $\alpha$  présentent une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du compte leucocytaire dans le liquide synovial (LS).

Les récepteurs solubles TNF-sR55 et TNF-sR75 sont présents dans le LS et les concentrations dans le LS chez les patients avec PR séropositives sont supérieures aux concentrations détectées chez des patients avec d'autres arthropathies inflammatoires [9]. Les taux de TNF-sR dans LS sont augmentés par rapport aux concentrations dans le sérum, suggérant une production locale [24].

Le TNF- $\alpha$  est secrété par les cellules mononucléaires du LS et les macrophages de la membrane synoviale chez les patients avec différentes formes d'arthropathies inflammatoires. Par immunohistochimie, le TNF- $\alpha$  a été localisé dans les cellules mononucléaires dans la couche bordante et les sous-couches ainsi que dans l'espace périvasculaire de la membrane synoviale [25].

Le TNF- $\alpha$  et les récepteurs du TNF- $\alpha$  ont la même distribution, suggérant que le TNF- $\alpha$  a potentiellement une activité autocrine et paracrine dans les articulations [5], ce qui a été démontré à partir de cellules isolées provenant de la membrane synoviale ou du LS. Ces cultures montrent une expression prolongée de IL-1 $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  mRNA, qui peut être réduite par l'utilisation d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , suggérant que le TNF- $\alpha$  pourrait induire l'IL-1. Chez les souris transgéniques avec une forte expression de TNF- $\alpha$ , l'administration d'anticorps inhibant l'IL-1, prévient complètement le développement d'arthrites, suggérant que l'IL-1 médie les effets du TNF- $\alpha$  dans ce modèle animal [26]. Ces résultats ont mené à l'hypothèse qu'une cascade de cytokines est présente dans les affections inflammatoires

articulaires avec le TNF- $\alpha$  au sommet de cette cascade. Le TNF- $\alpha$  est la première cytokine pour laquelle une intervention ciblée et efficace pour le traitement de la PR et d'autres arthropathies inflammatoires a été démontrée.

#### 4) Traitement de la PR par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$

##### **A) LES ANTICORPS MONOCLONAUX**

###### Infliximab (Remicade®)

Des études cliniques ont été réalisées avec le cA2, un anticorps monoclonal, chimérique, partiellement humanisé, bloquant le TNF- $\alpha$ . Produit par Centocor (USA), l'infliximab est commercialisé en Suisse par Essex sous le nom de Remicade®. Le cA2 était le premier médicament inhibiteur du TNF- $\alpha$  testé pour le traitement de la PR. La portion Fab murine (séquences d'acides aminés de souris) reconnaissant le TNF- $\alpha$  humain est lié avec la région Fc de l'IgG1 (voir figure). L'étude d'Elliott et al a montré chez 20 patients avec PR sévère, que l'infliximab améliore plusieurs paramètres de l'activité de la maladie [27]. De plus, le traitement par l'inhibiteur du TNF- $\alpha$  réduit les taux sériques des marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et la protéine C réactive (CRP).

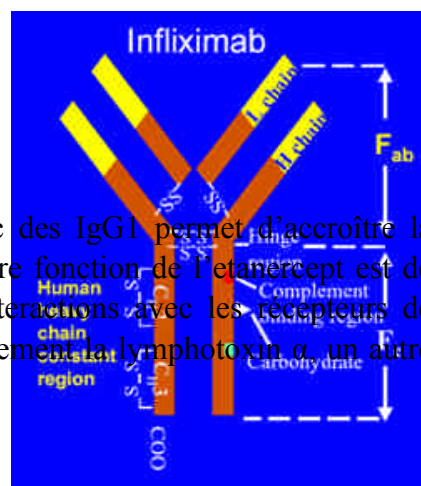
###### Adalimumab (Humira®)

Les traitements courants de l'inhibition du TNF- $\alpha$  peuvent être limités par le développement d'une réponse immune contre les éléments non humains ou les séquences humaines artificiellement fusionnées. Adalimumab (D2E7) produit et commercialisé par Abbott est un anticorps recombinant, totalement humain, avec une haute affinité et peu d'immunogénicité. Adalimumab est capable de neutraliser l'activité du TNF- $\alpha$  in vitro et in vivo. Il prévient le développement des arthrites sévères chez les souris transgéniques surexprimant le TNF- $\alpha$  humain.

## B) LES RECEPTEURS SOLUBLES DU TNF- $\alpha$

### Etanercept (Enbrel®)

Le TNF- $\alpha$  a deux récepteurs à la surface des cellules (TNF-R55 et TNF-R75). Les régions extracellulaires des récepteurs peuvent être clivées par des enzymes et sont ensuite présentes dans la circulation sous forme de récepteurs solubles (TNF-sR55 et TNF-sR75). Ces récepteurs solubles se lient au TNF- $\alpha$  et inhibent ses effets biologiques. L'etanercept (Immunex / Amgen, commercialisé en Suisse par Wyett sous le nom Enbrel®) est une protéine de fusion dimérique constituée de la portion extracellulaire du récepteur du TNF- $\alpha$  humain (TNF-R75) lié à la portion Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine (voire figure). La présence de la portion Fc des IgG1 permet d'accroître la demi-vie plasmatique à 4,8 jours. La première fonction de l'etanercept est de lier le TNF- $\alpha$  soluble et de prévenir ses interactions avec les récepteurs de surface sur les cellules. L'etanercept lie également la lymphotoxine  $\alpha$ , un autre membre de la famille du TNF.



## C. Swiss clinical quality management in rheumatoid arthritis

---

### 1) Le projet

---

Le programme « Swiss clinical quality management in rheumatoid arthritis » (SCQM) pour la polyarthrite rhumatoïde a été fondé en 1996. Le SCQM offre aux médecins spécialisés en rhumatologie un instrument efficace pour suivre l'évolution d'une PR. Les spécialistes disposent ainsi de plusieurs bases décisionnelles utiles pour le suivi thérapeutique tout en tenant compte de l'évolution complexe de la maladie. Cet inventaire n'est pas exhaustif, mais il permet de relier des informations à plusieurs niveaux, des lésions à l'évolution de la maladie. Il permet également de mettre en évidence les facteurs importants liés au contexte qui permettront d'instaurer le meilleur traitement possible dans chaque cas.

Les informations SCQM sont disponibles par l'intermédiaire d'une centrale qui tient compte des principes et des règlements relatifs à la protection des données. Les médecins peuvent y trouver une réponse à toutes leurs questions, de la science fondamentale à l'épidémiologie, en passant par les effets thérapeutiques et les effets secondaires des médicaments.

Le peu de temps demandé aux médecins pour répondre aux questionnaires et la bonne acceptabilité des patients font du SCQM un instrument facile à utiliser à la fois au cabinet médical et dans les services hospitaliers.

### 2) Objectifs du SCQM

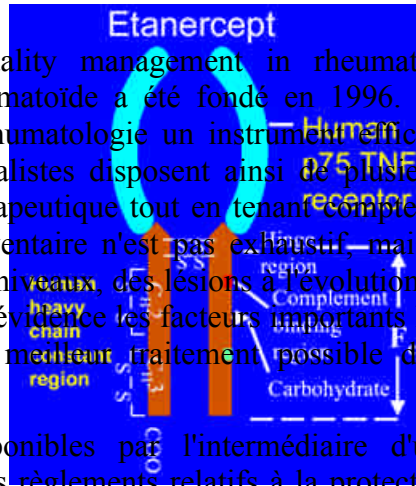
---

- améliorer continuellement le traitement de la PR
- renforcer la collaboration entre les médecins installés et les services hospitaliers
- créer une cohorte suisse destinée aux études cliniques et épidémiologiques.

### 3) Comment atteindre ces objectifs?

---

- Par un système permettant d'améliorer les mesures thérapeutiques au moyen de contrôles réguliers et standardisés
- L'activité de la PR est évaluée:
  - par le rhumatologue au moyen du questionnaire DAS («disease activity score») qui lui demande le nombre d'articulations atteintes ainsi que la vitesse de sédimentation



- par le patient qui remplit le questionnaire RADAI («rheumatoid arthritis disease activity index»). L'évolution de la maladie au long cours est évaluée à la fois par le rhumatologue qui compare les radiographies et par le patient qui remplit le questionnaire HAQ («health assessment questionnaire»).

Les données sont récoltées par des questionnaires standardisés remplis par des rhumatologues et les patients. Le programme comprend trois types de questionnaires.

- 1) Examen d'inclusion
- 2) Visites d'évaluation (changement dans l'évolution de la maladie ou du traitement)
- 3) Contrôles annuels (un résumé sur l'évolution annuelle de la maladie)

Le tableau (ci-dessous) donne un résumé de l'ensemble des questionnaires utilisés par les médecins et les patients inclus dans le SCQM. Les différents éléments seront détaillés plus loin dans le travail.

#### Questionnaire médecin

#### Échelle

|            |  |      |
|------------|--|------|
| <b>DAS</b> | Index permettant de suivre l'évolution de la maladie. Il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées, d'articulations douloureuses à la palpation et la vitesse de sédimentation. | 0-10 |
|------------|--|------|

#### Questionnaire patient

|              |   |      |
|--------------|---|------|
| <b>RADAI</b> | Evaluation actuelle de l'activité de la maladie durant les derniers 6 mois. Estimation de la douleur. | 0-10 |
| <b>HAQ</b>   | Evaluation de la capacité fonctionnelle du patient dans les activités de la vie quotidienne.          | 0-3  |

#### Additionnel

|                   |  |        |
|-------------------|--|--------|
| <b>Radiologie</b> | Radiographies annuelles des mains et des pieds permettent d'évaluer les destructions articulaires. Elles sont lues par un spécialiste. | 0-100% |
|-------------------|--|--------|

#### 4) Recueil et évaluation des données

---

Les données fournies par les rhumatologues et les patients sont envoyées au Centre de gestion SCQM (Hôpital Universitaire de Zurich). Dix à quinze jours plus tard, les rhumatologues reçoivent un rapport contenant toute les données essentielles relatives à la maladie de leur patient et une courbe de l'évolution, utilisable comme «feedback-report». Les informations sont enregistrées et traitées dans le respect de la loi sur la protection des données. Le dépouillement est par conséquent anonyme et ne comporte aucun nom, prénom, ni date de naissance ou identification du médecin traitant.

## II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

---

---

L'objectif de cette étude rétrospective est d'étudier une cohorte de 66 patients avec PR, traités dans le canton de Genève, ayant reçus un traitement par inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Il s'agit de montrer le profil démographique, l'évolution clinique ainsi que l'évolution biologique et radiologique de ce groupe de patient.

### III. PATIENTS ET MÉTHODES

---

---

#### A. Critères d'inclusions

---

Cette étude rétrospective regroupe tous les patients avec PR traités dans le service de rhumatologie aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) (n=14) ou par un médecin praticien installé dans le canton de Genève (n=52) et qui ont été traités au moins une fois par un inhibiteur du TNF- $\alpha$ , avant le mois de février 2003.

Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

#### B. Questionnaires

---

Le questionnaire se divise en 4 parties :

1. Données démographiques
2. Données liées à l'inhibiteur du TNF- $\alpha$
3. Autres traitements de fond
4. La réponse au traitement
  - DAS
  - RADAI
  - Douleurs
  - HAQ
  - Radiographies des mains et des pieds
  - Vitesse de sédimentation
  - Protéine C-réactive

## 1) Données démographiques

---

Informations demandées spécifiquement au médecin traitant pour chaque patient :

Activité professionnelle actuelle.

En précisant si le patient est au bénéfice de l'assurance invalidité, ou de l'AVS

Données biologiques

- Facteurs rhumatoïdes
- Facteurs anti-nucléaires
- Autres auto-anticorps

En précisant à chaque fois si le test était positif ou négatif et la date de la détermination.

## 2) Données concernant l'inhibiteur du TNF- $\alpha$

---

Questions relatives à l'inhibiteur du TNF- $\alpha$

- Date d'introduction du traitement
- Nom de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$
- Interruption du traitement ?
- Date et causes d'arrêt du traitement ?
- Complications du traitement, en précisant les manifestations cliniques.

## 3) Autres traitements

---

La liste du traitement reçu et la durée d'utilisation en distinguant les quatre périodes suivantes :

- 1) Avant de recevoir l'inhibiteur du TNF- $\alpha$
- 2) Avec l'inhibiteur du TNF- $\alpha$
- 3) En cas d'interruption /après l'arrêt de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$
- 4) Actuellement

## 4) DAS: Évolution de la maladie/score

---

Le DAS a été récolté grâce aux données du SCQM .

### **A) DEFINITION**

Le questionnaire *DAS (disease activity score)* [28-33] est un index permettant de suivre l'évolution de la maladie. Il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées et d'articulations douloureuses à la palpation, ainsi que sur la vitesse de sédimentation.

#### Formule utilisée pour le DAS

L'intégration pondérée du nombre d'articulations tuméfiées et du nombre d'articulations douloureuses à la pression parmi les 28 articulations choisies, ainsi que la vitesse de sédimentation, calculées d'après l'algorithme, figurent dans le questionnaire destiné aux médecins.

$$DAS = [ 0,28x\sqrt{\frac{\text{articulations}(28)}{\text{douloureuses}}} + 0,56x\sqrt{\frac{\text{articulations}(28)}{\text{tuméfiées}}} + 0,7xVS ] x 1,08 + 0,16$$

#### Interprétation du DAS

##### ***Caractéristiques***

Le *DAS* est linéaire et se situe entre 0 et 10.

*Population de PR de référence à Nijmegen :*

Moyenne (marge de sécurité) [31] : 3.35 (0.32-7.26)

*Population de PR de référence en Suisse :*

Moyenne (marge de sécurité): 4.16 (0.16-8.27)

*Ecart minimal appréciable*

0.6: écart minimal enregistrable[34].

0.6-1.2: écart minimal enregistrable en cas de réponse au traitement [34].

### **B) EVALUATION DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE**

#### Utilisation du DAS dans la pratique

| <b>DAS</b>      | <b>Evaluation de la maladie</b> |
|-----------------|---------------------------------|
| DAS <2.0        | Rémission                       |
| 2.0 < DAS ≤ 3.2 | Faible                          |
| 3.2 < DAS ≤ 5.1 | Modérée                         |
| DAS >5.1        | Elevée                          |

### Evaluation de la réponse au traitement

L'abaissement du *DAS* et le niveau de l'activité de la maladie indiquent si le patient répond au traitement. La réponse est définie comme bonne, modérée ou nulle[35].

| DAS actuel      | Diminution du DAS |               |       |
|-----------------|-------------------|---------------|-------|
|                 | > 1,2             | >0,6 et ≤ 1,2 | ≤ 0,6 |
| DAS ≤ 3,2       | Bonne             | modérée       | nulle |
| 3,2 < DAS ≤ 5,1 | Modérée           | modérée       | nulle |
| DAS > 5,1       | Modérée           | nulle         | nulle |

### Rémission

Abaissement du *DAS* à une valeur stable inférieure à 2.0 points.

## 5) RADAI: Evolution de la maladie

### **A) DEFINITION**

Le questionnaire RADAI, qui permet de suivre l'évolution de la maladie, est un index basé sur une enquête standardisée réalisée auprès des patients. Le questionnaire RADAI leur demande comment ils estiment la gravité de leur maladie, la douleur, la raideur matinale ainsi que les douleurs des diverses articulations ou groupes d'articulations atteintes.

### Formule utilisée pour calculer le RADAI

Les questions du *RADAI* sont standardisées sur une échelle de 0 à 10 (la question 4, raideur matinale avec ses six catégories, est multipliée par 1,66; la question 5, liste des articulations dont le score maximal est de 16x3= 48, est multipliée par 0,21). L'index *RADAI* est calculé ensuite comme la valeur moyenne des cinq questions standardisées.

Pour obtenir un score objectif, un simple programme informatique suffit (entrée des données sur des grilles semblables; calcul du *RADAI* d'après l'algorithme programmé).

L'index peut intégrer des valeurs de 0 à 10 (0 = activité de la maladie nulle, 10 = activité maximale).

## **B) INTERPRETATION DU RADAI**

### Caractéristiques

Le *RADAI* est de type ordinal. S'il double, l'activité de la maladie ne double pas forcément. L'interprétation est donc basée en premier lieu sur l'évolution de la maladie: progression, régression ou stabilisation.

Population de PR de référence à Zurich (4),

Valeur médiane [quartiles de 25% et 75%]: 4.0 (2.0;5.4)

### Différence minimale appréciable

La différence minimale considérée par le patient comme appréciable dans chaque question, sur une échelle numérique de 0 à 10, est d'environ 10% à 15%, ce qui correspond à 1.0-1.5 [36].

Comme les cinq questions du *RADAI* sont étroitement liées, un changement de 1.0 dans une des questions devrait se retrouver dans toutes les autres. C'est pourquoi on peut supposer une différence clinique minimale appréciable de 1.0-1.5 également pour le *RADAI*.

## **6) Douleurs**

---

### L'échelle visuelle analogique (EVA)

Elle se présente sous forme d'une ligne droite de 100 mm. A l'une des extrémités est indiqué : absence de douleur, à l'autre : douleur insupportable. Le patient place une marque entre ces 2 extrémités en fonction de l'intensité de sa douleur à un temps donné.

### Les limites de l'utilisation de l'EVA

Incompréhension chez 10 % des patients. L'évaluation de l'intensité de la douleur doit être complétée par l'observation du comportement du patient (troubles du sommeil, restriction des activités...).

### Différence minimale appréciable

Pour observer un effet cliniquement significatif, il faut avoir une diminution d'au moins 13 mm [37] (intervalle de confiance de 10 à 17 mm) de l'EVA.

## 7) HAQ: Capacité fonctionnelle physique

---

### A) **DEFINITION**

Le *questionnaire HAQ* (« health assessment questionnaire»), destiné au patient pour évaluer sa capacité fonctionnelle, permet de définir les capacités du patient dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Le questionnaire ne s'intéresse pas directement à la fonction d'un organe (par exemple la mobilité ou la force d'une articulation), mais aux interactions réelles du patient avec son environnement.

#### Validité

Le *HAQ* reproduit très exactement la notion de capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Il reflète également, que ce soit ponctuellement ou pendant l'évolution, les lésions organiques morphologiques (synovite, destructions visibles sur les radiographies) et fonctionnelles (force, mobilité). Un mauvais score *HAQ* est important au plan pronostic car il permet de prédire le risque d'une incapacité de travail, la nécessité de mettre en place une infrastructure plus adaptée, l'apparition d'un ulcère peptique, voire le décès du patient [38].

#### Fiabilité

L'auto évaluation du patient est très fiable, sur le plan statistique d'une part (reproductibilité) [38, 39], sur le plan thérapeutique d'autre part (physiothérapie) [40].

#### Sensibilité

Le *HAQ* permet également de mettre en évidence de petites différences considérées néanmoins comme importantes par le patient [41].

### B) **DETERMINATION DU HAQ**

#### Variables

Le *HAQ* est composé de 20 questions principales, subdivisées en tout en 8 questions sur la capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Chacune des questions se situe sur une échelle de 0 à 3. Si le patient signale qu'il doit utiliser un moyen auxiliaire dans l'une des questions, le score s'élève automatiquement à 3.

#### Formule utilisée pour calculer le HAQ

La valeur globale du *HAQ* est calculée en fonction de la moyenne des vingt questions. L'index peut intégrer des valeurs entre 0 et 3 (0 = pas de limitation des capacités physiques ; 3 = limitation extrême).

Pour obtenir un score objectif, un simple programme informatique suffit (entrée des données sur des grilles semblables; calcul du *HAQ* d'après l'algorithme programmé).

### **C) INTERPRETATION DU HAQ**

#### Caractéristiques

Le *HAQ* est de type ordinal. S'il double, la limitation fonctionnelle ne double pas forcément. L'interprétation se base par conséquent en premier lieu sur l'évolution de la maladie: progression, régression ou stabilisation.

Population de référence à Zurich [39]

Valeur médiane [quartiles de 25% et 75%]: 1.31(0.36;1.75)

#### Différence minimale significative

En parlant avec d'autres patients, les patients interrogés évaluent leurs capacités fonctionnelles comme meilleures ou moins bonnes, à partir d'une différence minimale de 0.17 [41].

## 8) Score radiologique

---

### **A) DEFINITION**

La synovite chronique peut provoquer des destructions articulaires. La radiologie conventionnelle constitue toujours le moyen le plus simple pour les détecter. Pour les évaluer au mieux, il convient donc d'établir un *score radiologique* [42, 43].

### **B) PRINCIPES**

Chez les personnes atteintes d'une PR avancée, on peut constater une aggravation des destructions articulaires à cause de la synovite chronique. Le système utilisé dans la cohorte SCQM est le score modifié d'après Larsen [42] («Ratingen score») [43]. Il permet à la fois de renoncer aux moyens peu fiables utilisés pour évaluer l'ostéopénie et d'obtenir une gradation linéaire des destructions articulaires.

### **C) DETERMINATION DU SCORE RADIOLOGIQUE**

#### Variables

- Gradation

L'étendue des destructions (osseuses) visibles sur les radiographies est évaluée en pourcent.

- **Articulations**

Sont évalués: le poignet (naviculaire, lunaire, radius, cubitus), les articulations métacarpophalangiennes, les métatarsiens II à V et les articulations interphalangiennes du gros orteil des deux côtés [43].

Formule utilisée pour calculer le score radiologique

Le score radiologique est utilisé dans les études cliniques comme somme et dans la pratique comme moyenne des articulations évaluées. Le remplacement de la somme par la moyenne peut aussi être utile dans les cas où l'évaluation se révèle impossible, par exemple lorsque la radiographie est de mauvaise qualité ou en cas d'arthrodèse. Il convient toutefois de prendre en compte dans tous les cas les mêmes articulations chez le même patient.

## **D) INTERPRETATION DU SCORE RADIOLOGIQUE**

### Caractéristiques

Contrairement au schéma (simple) de gradation en pour-cent, le *score radiologique* est de type ordinal, c'est-à-dire qu'il peut être interprété de façon linéaire.

### Population de référence

Nous ne disposons pas encore de valeurs de référence.

### Ecart minimal appréciable

L'écart radiologique minimal appréciable peut être considéré comme le signe d'une première atteinte évaluable.

### Utilisation du score radiologique dans la pratique.

Le *score radiologique* fournit des renseignements diagnostiques sur l'ampleur des destructions existantes. Dans l'évolution de la maladie, le *bilan* annuel constitue un paramètre important et efficace pour le choix d'un traitement permettant de ralentir l'évolution systémique de la maladie. Un *DAS* inférieur à 3.2 lors de chaque contrôle clinique effectué durant le dernier semestre ou la dernière année, et un *score* radiologique stable, indiquent que la maladie répond favorablement au traitement.

## 9) Vitesse de sédimentation et Protéine C réactive

### **A) VITESSE DE SEDIMENTATION (VS)**

Examen simple et peu coûteux, la vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques

morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. La valeur normale est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. L'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou infectieux. Il est cependant nécessaire de connaître les possibilités de VS élevée sans syndrome inflammatoire.

### **B) PROTEINE C REACTIVE (CRP)**

La CRP est une protéine de la réaction inflammatoire à cinétique rapide. Une dissociation VS accélérée/CRP normale peut se rencontrer en fin de processus inflammatoire ou infectieux, au cours de la grossesse, au cours du myélome, du syndrome néphrotique, de la maladie lupique et du syndrome de Sjögren primaire. Dans ces pathologies, la CRP possède une valeur informative importante pour le diagnostic d'un processus infectieux.

### **C) VS ET CRP DANS LA PR**

L'application la plus appropriée de ces tests est le monitoring de l'activité de la maladie dans la PR [44]. Bien que de la VS est plus largement utilisée à cet effet [45], plusieurs études suggèrent que le niveau de CRP corrèle d'avantage avec le degré de l'activité de la maladie [46]. La moyenne de la valeur de la CRP est de 20 à 30 mg/l dans la PR chez les patients avec un taux d'activité de maladie modéré [47]. Il y a une variation considérable, de 5 à 10 % des patients avec PR modérée ont des valeurs normales et quelques patients avec PR sévère ont une CRP avec des taux de 140 mg/l [48].

Le rôle de la CRP et de la VS dans l'estimation de la progression de la PR a été le sujet dans plusieurs grandes études prospectives. Les valeurs de CRP et de VS sont associées à la progression des lésions radiographiques à 6 mois [49] et à 12 mois [50] et à plus long terme [51, 52].

## **C. Evaluations statistiques**

---

Pour les données continues, nous avons déterminé si la distribution des variables suivait une loi normale, en utilisant un test basé sur l'aplatissement et la symétrie de la distribution. Nous avons utilisé le Student's t test pour les variables à distribution normale, et le test de Wilcoxon pour les valeurs non paramétriques. Nous avons confrontés les valeurs pour la période avant et après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

En ce qui concerne les valeurs discontinues, nous avons utilisé le test du chi 2.

Nous avons considéré comme significatives les valeurs de  $P < 0,05$ .

## **D. Plan de l'étude**

---

L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes.

1. Afin d'établir une liste exhaustive de ces patients, nous avons contacté les médecins rhumatologues installés à Genève et utilisé les données du SCQM «Swiss clinical quality management in rheumatoid arthritis».
2. Un courrier a été adressé au médecin traitant pour compléter les questionnaires.
3. Les résultats ont été étudiés à l'aide d'un tableur Microsoft Excel.

## IV. RÉSULTATS

---

---

### A. Données démographiques

---

Le **tableau 1** présente les données démographiques des 66 patients avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Les patients inclus dans cette étude avaient un âge qui variait de 33 à 89 ans (moyenne : 60,5 ans). La durée de la maladie avant l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$  variait de 1 à 39,6 années (moyenne 12,5 ans). L'âge des patients lors du diagnostic était en moyenne de 48 ans. La répartition des sexes était en faveur des femmes qui représentaient 65 % des patients. Chez 82% des patients on trouvait la présence de facteurs rhumatoïdes.

On peut noter que 32% des patients non retraités avaient encore une activité professionnelle, 27% étaient des femmes aux foyer et 41 % étaient à l'AI.

Parmi les patients de cette cohorte, 38 patients (58%) avaient reçu initialement de l'etanercept, 26 patients (39%) de l'infliximab. Etant donné que l'adalimumab n'était pas encore enregistré en Suisse, seuls deux patients (3%) ont reçu ce traitement dans le cadre d'une étude internationale multicentrique (étude DE018 ; protocole accepté par la Commission Ethique des HUG).

Sur la **figure 1 et 2** on observe que c'est en octobre 1998 que le premier patient a reçu un traitement par un inhibiteur du TNF- $\alpha$ . Peu de patients ont bénéficié de ce traitement entre octobre 1998 et janvier 2000, car c'est seulement au mois de janvier 2000 que l'etanercept (Enbrel®) a été enregistré par Swissmedic et en mars 2000 que les assurances ont accepté son remboursement pour le traitement de la PR. L'infliximab (Remicade®) a été enregistré en décembre 2000, et en mai 2001, les assurances ont accepté le remboursement pour le traitement de la PR. Sur les 66 patients 16 (24%) ont interrompu définitivement leurs traitements (Etanercept 10, Infliximab 6).

## B. Réponse au traitement

---

### 1) DAS

---

Le *DAS (Disease Activity Score)* est un index qui permet de suivre l'activité de la maladie, il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées et d'articulations douloureuses à la palpation, ainsi que sur la vitesse de sédimentation.

La **figure 3** présente la moyenne de l'index DAS, on observe une amélioration de la moyenne de l'index de DAS à 6,1 mois, à 12,9 mois et à plus de 20 mois, chez les patients sous traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . La moyenne de l'index DAS diminue de façon significative dans les 6 premier mois de traitement ; en effet, la valeur passe 4,7 à 3,8 ( $p < 0,01$ ), avec stabilisation de valeurs jusqu'à plus de 20 mois.

Rappelons que, l'abaissement du *DAS* et le niveau de l'activité de la maladie indiquent si le patient répond au traitement. La réponse est définie comme bonne, modérée ou nulle (voir méthode).

Sur la **figure 4** on note qu'à 6,1 mois, à 12,9 mois et après 20 mois de traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , 40 % de patients ne répondent pas au traitement. En revanche, 40 % de patients présentent une bonne réponse au traitement après 6 mois et cette proportion monte à 52 % à 12 et > 20 mois de traitement. Si on regroupe le nombre de patients qui présente une réponse bonne et modérée, la proportion de patients atteint 60 % pour les trois périodes évaluées.

### 2) RADAI

---

Le questionnaire RADAI demande aux patients comment ils estiment la gravité de leur maladie, la douleur, la raideur matinale ainsi que les douleurs des diverses articulations ou groupes d'articulations atteintes. La **figure 5** montre une amélioration significative du score RADAI à 6 mois, qui semble encore progresser à 12,9 mois et reste toujours significative à plus de 20 mois avec  $p < 0,01$ .

### 3) HAQ

---

Le score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) permet d'évaluer les capacités fonctionnelles des patients et de définir leurs aptitudes dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Sur la **figure 6** qui montre l'évolution du HAQ en fonction du temps, il ne semble pas qu'il y aie de modifications notables au cours du temps, hormis une valeur à 12,9 mois

statistiquement significative, mais dont l'effet ne semble pas se maintenir au-delà de 20 mois de traitement.

#### 4) Évaluation de la douleur

---

La **figure 7** montre une diminution significative des douleurs articulaires à 6 mois de traitement de 5 à 3 sur une échelle de 0 à 10 avec  $p < 0,001$ . Ces valeurs restent stables jusqu'à plus de 20 mois de traitement, sans gain supplémentaire.

#### 5) Progression du score radiologique

---

Dans les analyses qui vont suivre nous avons retenu uniquement les scores des patients qui ont eu une radiographie avant et après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , soit 43 patients. En ce qui concerne les patients qui ont bénéficié de plusieurs radiographies (17 patients) nous ne retiendrons que le score des derniers clichés.

La moyenne de la durée de la maladie chez les patients chez qui nous avons l'information avant et après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  était de 185,9 mois et le score radiologique moyen était de 22,9 avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

Pour chaque patient, nous avons calculé la progression du score radiologique en divisant le score radiologique par la durée de la maladie (en mois). La moyenne de la progression du score radiologique avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  pour ces 43 patients était de 0,17 (IC 95 % : 0.12 ; 0.22).

Après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , les dernières radiographies sont réalisées à 12 mois et la moyenne du score radiologique est de 24,4. Pour chacun des 43 patients, la différence de progression radiologique a été divisée par le nombre de mois sous traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . La moyenne de la progression du score radiologique après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  était de 0.07 (IC 95 % : -0.02 ; 0,15).

Sur la **figure 8** qui compare la progression du score radiologique avant l'introduction du traitement biologique à la période après, on observe une diminution significative de la progression de score celle-ci passe en moyenne de 0,17 à 0,7.

Sur la **figure 9**, on observe que sur les 43 patients, 30 (70%) ont présenté une diminution de la progression du score radiologique et 12 patients ont présenté une augmentation de la progression du score radiologique. La proportion de patients avec une réponse clinique favorable

(selon DAS) parmi les 43 patients était de 55 %. Dans le groupe de 30 patients qui ont présenté une diminution de la progression du score radiologique, la proportion des patients présentant une réponse favorable selon le DAS était de 66%, alors que pour les autres 12 patients la proportion de réponse favorable était de 30%. Dans ce groupe de 30 patients, 13 ont inversé la vitesse de progression du score radiologique. Parmi ces 13 patients nous avons observé une diminution moyenne du DAS de 4,7 à 3,5 ce qui correspond à une réponse modérée. A noter que 3 patient sur 13 (23%) n'ont pas présenté de diminution du DAS.

## 6) Marqueurs biologiques de l'inflammation

---

### A) VS

Sur la **figure 10**, on observe une amélioration de la moyenne de la VS à 6,1 mois, à 12,9 mois et à plus de 20 mois, chez les patients sous traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . La moyenne de la VS diminue de façon significative dans les 6 premier mois de traitement ; en effet, la valeur passe 34,7 à 25,3 ( $p < 0,05$ ), avec stabilisation de valeurs jusqu'à plus de 20 mois.

### B) CRP

Les valeurs de CRP ont baissé après introduction de traitement et cette diminution est significative après plus de 20 mois de traitement (17,9 mg/l avant 5,6 mg/l à plus de 20 mois de traitement). A noter que ceci implique uniquement 16 patients pour lesquels les valeurs sont disponible et qui ont poursuivi les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  sur une durée de plus de 20 mois (**figure 11**).

## C. Traitements de fond et corticoïdes

---

Le **tableau 2** montre les différents traitements de fond ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes dans trois différentes périodes.

Signalons que pour certains patients nous n'avons pas l'information pour les traitements de fond, les médecins n'ayant pas répondu à cette partie du questionnaire.

Ainsi, avant l'utilisation des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , les 62 patients chez qui nous avons l'information, ont pris en moyenne 3,9 traitements de fond. 58 patients ont bénéficié d'un traitement par méthotrexate. C'est le traitement qui a été utilisé par le plus grand nombre de patients. Les autres traitements de fond fréquemment utilisés sont dans l'ordre la sulfasalazine (39), les antimalariques (31), la cyclosporine (28), et les sels d'or (i.m.) (26). On note que 51 patients, soit 82 % des patients chez qui nous avons l'information, ont pris au moins une fois des corticoïdes.

Le nombre de traitements de fond en association avec les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  est de 1,1. En effet, 51 patients (82%) ont reçu un traitement de fond en association avec les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Ce chiffre peut s'expliquer par : le nombre de patients qui ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur en accompagnement de l'infliximab, à savoir 31 patients, le nombre de patients qui ont interrompu momentanément leurs traitements par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  pour diverses raisons (effets secondaires) ce qui représentait 8 patients. De plus un certain nombre de patients ont reçu des traitements de fond en raison d'un contrôle insuffisant de la maladie avec les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

Durant la période de traitement par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , 31 patients ont eu recours à un traitement de corticostéroïdes par voie orale soit 61% des patients. Le nombre de patients recevant au moins une fois plus de 10 mg Prednisone a diminué de 27 à 4 patients. Cependant, il est difficile de comparer ces chiffres puisque la durée avant l'introduction de la maladie est bien plus longue pour la plupart des patients que la durée sous traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Cette remarque est également valable pour l'augmentation du nombre de patients ayant reçu uniquement moins de 10 mg de Prednisone par voie orale.

Les 15 patients qui ont interrompu définitivement leurs traitements par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  et chez qui nous avons l'information, ont bénéficié en moyenne de 1,9 traitements de fond différents. 8 patients sur les 15 ont reçu des corticostéroïdes par voie orale.

#### **D. Effets secondaires et arrêt des inhibiteurs du TNF- $\alpha$**

---

##### 1) Effets secondaires

---

Le **tableau 3** montre que sur les 43 patients qui ont reçu au moins une fois de l'etanercept, 17 (40%) ont eu au moins un effet secondaire. Dans le groupe infliximab 10 patients (32%) ont eu au moins un effet secondaire.

La plupart des effets secondaires étaient de nature infectieuse avec 13 cas alors que le nombre d'effets secondaires de type allergique était de 9. En ce qui concerne les autres effets secondaires potentiels, on observe un syndrome de Felty (PR, associé à une splénomégalie, leucopénie avec neutropénie), un malaise, myalgie et polyarthralgie, une vasculite cutanée et rénale, ainsi que 2 cas d'infarctus du myocarde et deux cas de néoplasies (cancer du sein, métastase avec origine primitive indéterminée). A signaler qu'une patiente a présenté un lupus induit par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , qui a complètement régressé (clinique et anticorps) après l'arrêt du traitement.

Nous n'avons pas utilisé de méthode permettant de déterminer le degré d'imputabilité des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

## 2) Maintien du traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$

Le **tableau 4** montre que 16 patients (24 %) ayant reçu des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , ont arrêté définitivement le traitement biologique. La durée de traitement avant l'interruption est en moyenne de 12,7 mois. Les motifs d'arrêt sont mentionnés dans le tableau 5.

Sur les 66 patients 10 (15%) ont changé d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$  et 8 (12%) patients ont interrompu de manière momentanée le traitement.

Sur la **figure 12**, on examine le pourcentage de patients conservant leurs traitements en fonction du temps. Après 38 mois de traitement, 24 % des patients interrompent leurs traitements biologiques. Sur ces 24%, la moitié (12%) interrompt le traitement dans les 6 premiers mois.

## 3) Motifs d'arrêt et / ou changement de traitements

On observe sur le **tableau 5** que 10 patients ont interrompu définitivement leurs traitements dans le groupe etanercept et 6 dans le groupe infliximab. Dans les deux groupes la raison principale est liée à l'apparition d'effets secondaires et dans les deux groupes un patient a souhaité interrompre son traitement sans motif médical.

Dans les deux groupes de traitement (infliximab et etanercept), 10 patients ont changé de traitement. Le motif de changement n'est connu que chez 6 patients. Parmi ces 6 patients, 4 (2 etanercept, 2 infliximab) ont changé en raison d'effets secondaires et 2 (1 etanercept, 1 infliximab) pour inefficacité. Parmi les 4 patients qui ont présenté des effets secondaires nous avons l'information sur l'évolution du DAS que chez 2 patients. Une réponse thérapeutique selon le score DAS a été observée lors du changement d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$  chez ces 2 patients (1 Etanercept  $\Rightarrow$  Infliximab, 1 Infliximab  $\Rightarrow$  Etanercept). Pour les 2 patients chez qui le traitement a été inefficace, 1 patient a présenté une réponse favorable au changement d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$  (Infliximab  $\Rightarrow$  Etanercept) .

## 4) Facteurs anti-nucléaires

Chez 53 patients, soit 80 % de tous les patients, nous avons l'information avant l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$ . *Les examens immunologiques ont été pratiqués soit dans le laboratoire d'immunologie des HUG (LIAC) soit dans des laboratoires en ville (Unilabs, Riotton).* La proportion de FAN négatifs parmi ces 53 patients était de 64%. Après l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$  nous avons l'information chez 56 patients, soit chez 84% des patients. Les résultats montrent que la recherche de FAN est négative chez 24 patients et positive chez 32. La proportion de

patients avec FAN positifs passe de 36% à 57%. A signaler qu'un seul patient a présenté les manifestations cliniques d'un lupus induit (**tableau 6**).

Sur les 66 patients inclus dans l'étude, chez 42 (64%) l'information sur le FAN était connue avant et après l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$ . Dans ce groupe les résultats concernant les FAN révèlent que les FAN se positivent chez 60% des patients qui avaient un FAN négatif avant l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$ . En fin d'étude, 30 patients sur les 42 ont un FAN positif ce qui correspond à 71% des patients.

Pour les patients chez lesquels la recherche de FAN devient positive, le délai entre les deux déterminations est en moyenne de 18,3 mois (extrêmes : 2 à 24 mois). Les titres du FAN ne sont pas connus.

Par ailleurs, on trouve chez 4 patients également d'autres auto-anticorps :

Patient 1 : Anti-sm (avec FAN positifs avant et après)

Patient 2 : Antinucléosome (FAN négatif avant puis positif)

Patient 3 : Anti-DNA natifs (FAN négatif avant puis positif)

Patient 4 : Anti-Chromosomes, Anti-Centromères, Anti-SSA, Anti-Jo1 (avec FAN positifs avant et après)

#### **E. Comparaison des caractéristiques entre le groupe de patients « répondeurs » et « non répondeurs »**

---

Le **tableau 7** montre les différentes caractéristiques entre deux groupes de patients. Les groupes ont été formés d'après l'évolution du score de DAS après six mois de traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Dans la figure 4 analysée précédemment, on avait noté que 40 % des patients ne répondaient pas au traitement, 40 % présentaient une bonne réponse et 20% une réponse modérée. En se basant sur ces résultats, nous avons formé deux groupes : les « répondeurs » comprenant les patients avec bonne réponse et réponse modérée, ce qui correspond à 35 patients (61 %), et les non répondeurs, ce qui correspond à 22 patients (39%).

Il faut signaler que 9 patients n'ont pas pu être évalués. Il s'agit de 3 patients qui ont interrompu leurs traitements très tôt (moins de 6 mois) et de 6 patients qui n'ont pas procédé à l'évaluation du score de DAS à 6 mois.

Du point de vue statistique les deux caractéristiques significativement différentes sont, le nombre de traitements de fond et la VS qui est plus élevé chez les non répondeurs qui est plus basse chez les non répondeurs.

## V. DISCUSSION

---

---

### DEMOGRAPHIE

Les 66 patients inclus dans cette étude avaient des caractéristiques démographiques qui correspondaient parfaitement aux données que l'on trouve dans la littérature [53]. La moyenne de l'âge au moment du diagnostic était d'environ 48 ans, le pourcentage de femmes était de 65%, le FR était positif chez 82%. C'est un groupe de patients chez qui le diagnostic de PR a été posé il y a environ 12 ans et donc ce sont des patients qui ont déjà bénéficié de plusieurs traitements de fond différents en moyenne 3,9 avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

### RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Dans ce groupe de patients avec PR de longue durée et résistants à plusieurs traitements de fond différents, 60 % des patients présentent une amélioration clinique après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , avec une diminution significative de l'index DAS sur un suivi de 6 à plus de 20 mois. Les marqueurs biologiques de l'inflammation confirment ces résultats avec une diminution significative de la VS et de la CRP. Toutefois même si on observe que 60% des patients diminuent leurs scores de DAS de façon significative, l'amélioration clinique n'est pas spectaculaire : La diminution moyenne reste dans des valeurs correspondant à une activité de la maladie dite modérée (cf. supra). Le score de HAQ reste inchangé au terme de la période d'évaluation probablement lié au fait que la valeur de départ est élevée et dans un contexte de PR avancée avec handicaps sont importants et irréversibles.

Tous les travaux publiés ou communiqués depuis 1997 concluent à une efficacité supérieure des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  à celle du placebo après 6 mois et à un an d'observation [54-57]. L'efficacité du traitement par **infiximab** a été confirmée par une étude multicentrique de quatre semaines, en double-aveugle, contrôlée contre placebo. 73 patients avec PR ont reçu une injection unique d'infiximab (1 ou 10 mg/kg) ou un placebo. A la fin de l'étude, une réponse clinique (avec un Paulus de 20%) été observé chez 44% et 70% des patients qui ont reçu respectivement 1mg/kg et 10 mg/kg d'infiximab. Au contraire, seulement 8 % des patients du groupe placebo ont présenté une réponse clinique [58]. Malheureusement, les anticorps monoclonaux avec séquences murines sont immunogéniques surtout après utilisation répétée. L'apparition d'anticorps humains antichimériques (HACA) a été observée chez les patients avec PR traités avec infiximab. Ces HACA peuvent réduire à long terme, l'efficacité du traitement, et peuvent être associés à des réactions allergiques. C'est pourquoi il a été proposé de combiner l'utilisation de l'infiximab, avec un traitement

immunosuppresseur. Une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, a démontré que la combinaison d'infliximab et de méthotrexate, diminue significativement l'apparition des HACA et augmente l'effet de l'infliximab [59]. L'association de l'infliximab et du méthotrexate a été encore une fois évaluée dans une étude internationale de phase III (Etude ATTRACT). 428 patients avec PR active, malgré un traitement avec méthotrexate durant au moins 3 mois, ont été randomisés dans 5 groupes différents. Un groupe placebo contrôle, deux groupes infliximab recevant soit 3mg/kg soit 10 mg/kg chaque 4 semaines, et deux groupes avec des doses similaires d'infliximab chaque 8 semaines. Après 54 et 102 semaines, la réponse clinique était significativement meilleure chez les patients recevant une combinaison d'infliximab et de méthotrexate en comparaison au groupe qui a reçu le méthotrexate seul. De plus, l'évolution radiologique montre que le traitement combiné empêche la progression des dommages articulaires de façon significative. Cet effet était présent aussi bien chez les patients avec une réponse clinique que chez ceux qui n'avaient pas de réponse clinique [60, 61]

L'efficacité de l'**adalimumab** a d'abord été évaluée dans une étude randomisée contre placebo chez 120 patients avec PR d'une durée moyenne de 11,5 ans et réfractaires. A la dose de 3 mg/kg, 60 % des PR remplissent les critères ACR 20 % [62]. Les résultats d'une étude européenne multicentrique contrôlée contre placebo chez 284 patient avec PR d'une durée moyenne de 8,3 ans montrent qu'à 3 mois, les résultats de l'adalimumab sont supérieurs à ceux du placebo: 50 % ont répondu aux critères ACR 20 et 20 % ont répondu aux critères ACR 50 % sans différence selon la dose (20, 40 ou 80 mg/semaine) [63].

En 1996, une étude clinique menée par Moreland, L.W. et al a montré que l'**etanercept** est efficace et sûr pour le traitement des patients avec PR [54]. Une étude de trois mois, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec des patients avec PR sévère et réfractaire aux traitements de fond, confirme ces résultats [55]. Dans une étude en double aveugle, après 6 mois de traitement, 59 % des patients du groupe etanercept et 23 % du groupe placebo atteignent une réponse ACR 20. En utilisant des critères plus sévères, 40% des patients dans le groupe etanercept et 5% des patients du groupe placebo atteignent une réponse ACR 50 [56].

L'efficacité de l'etanercept a été comparée à l'efficacité du méthotrexate chez les patients avec PR d'une durée d'évolution de moins de trois ans. Les résultats montrent que l'etanercept est légèrement mais significativement plus efficace que le méthotrexate et que la réponse clinique avec l'etanercept est plus rapide. De plus, l'etanercept est également plus efficace dans la prévention des lésions articulaires radiologiques [64]. Une étude récente (TEMPO) montre que la combinaison de l'etanercept et du méthotrexate est plus efficace que l'etanercept ou le méthotrexate seuls en ce qui concerne la réponse clinique et radiologique [65].

D'autres inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , incluant des récepteurs solubles et des anticorps sont actuellement à l'étude. Les effets semblent comparables aux traitements déjà disponibles. Il est possible et souhaitable que la mise sur le marché de ces nouvelles molécules avec des propriétés comparables influence vers la baisse le prix de ces médicaments.

## **RÉSULTATS RADIOLOGIQUES**

Les études récentes montrent qu'il est possible de ralentir la progression des lésions articulaires radiologiques avec des traitements de fond. Actuellement l'un de buts principaux, lors de l'introduction d'un traitement de fond, est le ralentissement de la progression du score radiologique afin de maintenir la fonction articulaire [66].

Dans cette étude, chez 43 patients on a pu confronter la progression du score radiologique avant et après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . On observe un ralentissement significatif de la vitesse de progression du score radiologique après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Sur les 43 patients, 30 (70%) présentent une diminution de la progression du score radiologique et 12 (28%) une augmentation. La proportion de patient avec une réponse clinique favorable (selon DAS) dans ce groupe de 43 patients était de 55 %. Dans le groupe de 30 patients qui ont présenté une amélioration du score radiologique, la proportion des patients présentant une réponse favorable selon le DAS était de 66%. On peut noter que dans ce groupe de 30 patients 13, ont inversé la vitesse de progression du score radiologique.

**L'infliximab**, dans l'étude ATTRACT a permis d'observer à un an un ralentissement de la progression du score de Sharp modifié à la fois pour les scores d'érosion et de pincement articulaire dans tous les groupes traités par la combinaison de l'infliximab et du méthotrexate par rapport au groupe méthotrexate seul [61]. Ce ralentissement s'observe aussi dans les formes récentes de la maladie et même en l'absence de réponse clinique selon les critères ACR 20.

**L'adalimumab** semble arrêter la progression des lésions à un an dans un petit groupe de malades avec PR très évolutifs [62].

**L'etanercept**, dans l'étude de Bathon et al [64], a permis d'observer à deux ans un ralentissement de l'évolution radiologique dans le groupe etanercept par rapport au groupe méthotrexate. De plus, 75 % des malades sous etanercept ne développaient pas de nouvelles érosions. L'etanercept continu à être efficace lors du contrôle radiologique à 5 ans [67]. Dans l'étude TEMPO, 80 % des patients recevant un traitement d'association n'ont pas montré de progression du score radiologique, certains ont même présenté une amélioration radiologique laissant suspecter des signes de « cicatrisation » [65].

En conclusion 30 (70%) patients présentent un ralentissement de la progression du score radiologique, ce qui correspond aux résultats que l'on

trouve dans la littérature. La réponse clinique de ces 30 patients n'est pas différente de la réponse globale.

Cependant 12 (28%) patients présentent un accroissement de la progression du score radiologique, ce chiffre élevé n'est pas décrit dans la littérature, hormis une étude Suisse qui a comparé l'efficacité de l'etanercept et de l'infliximab dans la prévention des lésions radiologiques. Cette étude a montré que les deux traitements protégeaient les patients, cependant après un suivi de 1,3 an, environ 1/3 des patients montraient une progression persistante du score radiologique [68].

### **FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPOSE CLINIQUE**

Les dommages structurales articulaires irréversibles peuvent apparaître tôt dans la maladie. Il est fréquent d'observer des lésions radiologiques dans les deux premières années de la maladie. C'est pourquoi, l'introduction d'un traitement de fond plus agressif et plus précoce est nécessaire dans le but de prévenir les lésions articulaires [69, 70]. Etant donné les résultats favorables sur les lésions radiologiques, les traitements biologiques ont le potentiel pour bouleverser le traitement de la PR. Cependant l'utilisation des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  doit pour l'instant être limitée car ces traitements sont onéreux, le recul est relativement limité en ce qui concerne les effets secondaires [71].

Dans cette étude on observe une contradiction entre un mauvais score de DAS (40%) et le maintien du traitement (75%). On peut expliquer ce phénomène par le fait que les patients répondent au traitement de façon subjective (non mis en évidence par des index notamment le DAS) et par conséquent les traitements biologiques restent satisfaisants. En outre les patients inclus dans cette étude ont bénéficié en moyenne de 3,9 traitements de fond différents. Or, on sait que les patients répondent davantage aux premiers traitements de fond en comparaison des suivants [72], le nombre de traitements de fond réputé efficaces étant relativement restreint, les patients sous traitements biologiques même avec une mauvaise réponse se contentent du dernier traitement.

Sur le tableau 7 qui compare le groupe répondeur au groupe non répondeur il ressort que les deux groupes diffèrent significativement par le nombre de traitement de fond et la durée de la maladie. On peut se poser la question est-ce qu'il ne faudrait pas commencer les traitements de fond biologiques plus tôt. Bien entendu il faut tenir compte du prix élevé des traitements biologiques, c'est pourquoi jusqu'à présent ce traitement est réservé aux patients qui ne répondent plus au traitement de fond classique.

La PR est une maladie qui est génétiquement complexe et où la réponse aux différents traitements de fond varie grandement entre différents patients. C'est le cas avec les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , où entre 20 à 40 % des patients sont décrits comme des non répondeurs. Une étude suggère que la population de patient qui ne répond pas au traitement par etanercept est la

conséquence d'un polymorphisme génétique qui influence l'équilibre des cytokines pro et anti-inflammatoire [73].

### **VS CRP**

En comparant le groupe répondeur au non répondeur on s'aperçoit que les non répondeurs ont une VS significativement plus basse. Il est difficile de trouver une explication dans la littérature. On peut émettre l'hypothèse que les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  agissant directement sur l'inflammation seraient plus efficaces chez les patients avec un état inflammatoire élevé. Chez les patients avec une spondylarthrite ankylosante, ceux qui présentent des valeurs de CRP augmentées répondent d'avantage à l'infliximab que les patients avec CRP basse [74].

### **EFFETS SECONDAIRES**

Sur les 43 patients qui ont reçu au moins une fois de l'etanercept, 17 (40%) ont eu au moins un effet secondaire. Dans le groupe infliximab, 10 patients (32%) ont eu au moins un effet secondaire. La plupart des effets secondaires étaient de nature infectieuse (13 cas) suivis par des réactions allergiques (9 cas). En ce qui concerne les autres effets secondaires potentiels, on a observé : un syndrome de Felty, un malaise, un cas de myalgie et polyarthralgie, un cas de vasculite cutanée et rénale, un lupus induit, deux cas d'infarctus du myocarde et deux cas de néoplasies.

Le TNF- $\alpha$  participe à la réponse immune innée et influence le développement de la réponse immune acquise. Il n'est pas donc pas étonnant de retrouver une augmentation du taux d'infections bactériennes, virales ou fongiques chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Les résultats des études cliniques avec l'infliximab et l'etanercept montrent une augmentation du taux d'infections des voies respiratoires supérieures chez les patients traités par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  en comparaison au groupe contrôle placebo. Cependant, lorsque l'on ajuste en fonction de la durée du traitement par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Une étude à long terme chez 628 patients traités par etanercept pour une période médiane de 25 mois (maximum 43 mois), montre que la plupart des infections sont bactériennes. Il y avait 53 infections potentiellement sérieuses, chez 43 patients. Après traitement antibiotique, 79% des patients ont pu reprendre les traitement par etanercept. Un patient est décédé de septicémie et un autre est décédé suite à une infection présumée [75].

Une étude multicentrique Suisse analysant 624 patients a permis d'établir les facteurs prédictifs d'une infection sévère. L'utilisation concomitant d'un traitement par corticostéroïdes, un âge avancé, une maladie à un stade avancé reflétée par un FR positif et des nodules rhumatoïdes, une activité de la maladie élevée ainsi qu'une impotence

fonctionnelle sont des facteurs qui doivent être pris en compte avant d'initier un traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  [76].

Malgré les données rassurantes concernant les surinfections, le risque de développer une tuberculose ou une infection fongique ou une surinfection opportuniste nécessitent une surveillance rapprochée. En effet, une étude récente montre que la fréquence de la tuberculose est au moins quatre fois supérieure chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par infliximab comparé à un groupe contrôle de patients avec polyarthrite rhumatoïde [77]. Le nombre de cas de tuberculose rapportés était nettement plus élevé dans le groupe de patients traités avec infliximab comparé au groupe de patients traités par etanercept. Cette différence peut refléter les différents mécanismes avec lesquels les deux agents neutralisent le TNF- $\alpha$ . Il faut préciser que la proportion de patients avec infliximab était supérieure en Europe en comparaison aux Etats-Unis, et la majorité des cas rapportés venait d'Europe. Ceci, ainsi que d'autres facteurs peuvent également expliquer ces différences dans le nombre de cas rapportés de tuberculose avec ces deux inhibiteurs du TNF- $\alpha$  [77]. Il est recommandé d'être très vigilant lors d'épisode infectieux chez les patients sous inhibiteurs du TNF- $\alpha$  [78, 79].

### **NEOPLASIE**

L'incidence du lymphome est supérieure chez les patients avec PR comparé à la population générale [80]. Par ailleurs il a été démontré une association entre l'activité de la maladie et le risque de développer un lymphome [81]. Une étude a analysé l'apparition des syndromes lymphoprolifératifs chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Bien que 26 cas aient été identifiés, cette étude n'a pas permis de démontrer une relation définitive avec le traitement.

Les patients avec PR ont une prédisposition aux lymphomes, on sait en outre que l'on trouve un excès de lymphome chez les patients immunosupprimés et que les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  induisent une immunosuppression. Il y a donc de bons arguments biologiques pour motiver d'autres recherches épidémiologiques à plus long terme avec un plus grand nombre de patients dans le but d'évaluer cette possible association [82].

Dans le cadre de cette étude une patiente a développé un cancer du sein et une autre s'est présentée avec une métastase dont l'origine du cancer était inconnue. En fonction des résultats connus dans la littérature, ces 2 cas semblent s'inscrire dans la survenue de cancer que l'on trouve habituellement dans une population de cet âge.

## **INDUCTION D'AUTOANTICORPS ET DE MANIFESTATIONS CLINIQUES D'AUTOIMMUNITÉ.**

Dans cette étude les résultats concernant les FAN révèlent que ceux-ci se positivent chez 60% des patients après l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$ . Un cas de lupus induit par les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  a complètement régressé (clinique et anticorps) après l'arrêt du traitement. Une augmentation du risque de développer un lupus induit a été rapportée chez les patients recevant de l'infliximab [83, 84]. Récemment, des cas similaires ont été rapportés avec l'etanercept suggérant que l'inhibition TNF- $\alpha$  peut causer le développement de réactions auto-immunes [85, 86]. L'apparition d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs a été décrite chez des patients avec PR et spondylarthropathies sous infliximab ou etanercept. Toutefois, les manifestations cliniques lupiques ne surviennent que très rarement (0,2% des cas). Les symptômes disparaissent après l'arrêt de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$ . Le risque de développer les symptômes du lupus sont plutôt faible et ne devrait pas restreindre l'utilisation de ces traitements. Par ailleurs, les manifestations sévères de lupus telles que l'atteinte rénale et cérébrale ne sont pas décrites jusqu'à présent.

## **MAINTIEN DU TRAITEMENT**

Dans cette étude rétrospective on observe qu'à la fin de l'étude les trois quarts des patients ont maintenu leurs traitements. 10 d'entre eux (15%) ont nécessité un changement d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , le motif principal étant les effets secondaires. Deux patients ont changé pour inefficacité. Une étude a montré que les patients qui ne répondent pas à un inhibiteur du TNF- $\alpha$  peuvent répondre à un autre inhibiteur du TNF- $\alpha$  [87]. Dans le cadre de cette thèse 2 patients sur 4 ont présenté une amélioration du score de DAS en changeant d'inhibiteur du TNF- $\alpha$ .

Il apparaît qu'il n'est pas contradictoire de changer d'inhibiteur du TNF- $\alpha$  chez les patients qui ont développé un effet secondaire. Cependant les anémies secondaires à un type d'inhibiteur du TNF- $\alpha$  semblent récidiver lors du changement d'inhibiteurs [87].

Sur les 66 patients, 16 patients (24%) ont interrompu définitivement leurs traitements essentiellement en raison des effets secondaires. Aucun patient n'a arrêté définitivement son traitement pour inefficacité. Une étude multicentrique a montré que 79% des patients sous etanercept et 75% sous infliximab continuent leurs traitements après un suivi de 20 mois, ces chiffres correspondent à ceux que l'on observe dans notre étude [88]

## **CONCLUSION**

Cette étude rétrospective incluant 66 patients avec PR de longue durée et résistant à plusieurs traitements de fond a permis d'analyser les réponses cliniques, biologiques et radiologiques en réponse aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . De nombreuses études ont déjà permis d'attester l'efficacité et la

bonne tolérance de ces traitements. Cette étude offre l'avantage d'analyser de nombreux paramètres cliniques (DAS, RADA1, HAQ, Douleurs), biologiques (VS, CRP) ainsi que l'évolution radiologique dans une population non sélectionnée.

Les résultats obtenus corroborent les données de la littérature. Après introduction des traitements par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , les index cliniques, biologiques et radiologiques s'améliorent significativement à 6, 12 et à plus de 20 mois de suivi.

Deux paramètres ne soutiennent toutefois pas complètement ces résultats positifs: le score de HAQ reste inchangé au terme de la période d'évaluation; on observe également une augmentation de la vitesse de progression du score radiologique chez 28% (12/43) des patients, cette valeur élevée n'est pas retrouvée dans la littérature. Cependant sur 43 patients la moyenne de la progression du score radiologique présente un ralentissement significatif.

En ce qui concerne le maintien du traitement jusqu'au terme de l'étude et ses effets secondaires, nos résultats sont comparables aux données de la littérature.

## VI. RÉFÉRENCES

---

---

1. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1988. **31**(3): p. 315-24.
2. Arend, W.P. and J.M. Dayer, *Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(2): p. 151-60.
3. Felson, D.T., et al., *American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(6): p. 727-35.
4. Chu, C.Q., et al., *Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(9): p. 1125-32.
5. Deleuran, B.W., et al., *Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. Implications for local actions of tumor necrosis factor alpha*. *Arthritis Rheum*, 1992. **35**(10): p. 1170-8.
6. Tartaglia, L.A., et al., *A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death*. *Cell*, 1993. **74**(5): p. 845-53.
7. Gabay, C., et al., *Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in polymyositis/dermatomyositis. A biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute-phase protein response*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(12): p. 1744-51.
8. Gabay, C., et al., *Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(2): p. 303-8.
9. Roux-Lombard, P., et al., *Soluble tumor necrosis factor receptors in human inflammatory synovial fluids*. *Arthritis Rheum*, 1993. **36**(4): p. 485-9.
10. Lesslauer, W., et al., *Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor proteins protect mice from lipopolysaccharide-induced lethality*. *Eur J Immunol*, 1991. **21**(11): p. 2883-6.
11. Dayer, J.M., B. Beutler, and A. Cerami, *Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts*. *J Exp Med*, 1985. **162**(6): p. 2163-8.
12. Williams, R.O., M. Feldmann, and R.N. Maini, *Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(20): p. 9784-8.
13. Lacey, D.L., et al., *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation*. *Cell*, 1998. **93**(2): p. 165-76.
14. Hofbauer, L.C. and A.E. Heufelder, *The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(2): p. 253-9.

15. Kong, Y.Y., et al., *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. Nature, 1999. **402**(6759): p. 304-9.
16. Pettipher, E.R., G.A. Higgs, and B. Henderson, *Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(22): p. 8749-53.
17. Guerne, P.A., et al., *Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis*. J Clin Invest, 1989. **83**(2): p. 585-92.
18. Haworth, C., et al., *Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor-alpha*. Eur J Immunol, 1991. **21**(10): p. 2575-9.
19. Brennan, F.M., et al., *Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis*. Lancet, 1989. **2**(8657): p. 244-7.
20. Berg, V.d., *Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled*. Spriger Semin Immunopathol., 1998. **20** (1-2): p. 149-64.
21. Wooley, P.H., et al., *Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice*. J Immunol, 1993. **151**(11): p. 6602-7.
22. Neale, M.L., B.D. Williams, and N. Matthews, *Tumour necrosis factor activity in joint fluids from rheumatoid arthritis patients*. Br J Rheumatol, 1989. **28**(2): p. 104-8.
23. Di Giovine, F.S., G. Nuki, and G.W. Duff, *Tumour necrosis factor in synovial exudates*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**(9): p. 768-72.
24. Cope, A.P., et al., *Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(10): p. 1160-9.
25. Yocum, D.E., et al., *Characteristics of tumor necrosis factor production in rheumatoid arthritis*. Cell Immunol, 1989. **122**(1): p. 131-45.
26. Probert, L., et al., *The type I interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF-transgenic mice*. Eur J Immunol, 1995. **25**(6): p. 1794-7.
27. Elliott, M.J., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha*. Arthritis Rheum, 1993. **36**(12): p. 1681-90.
28. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
29. Prevoo, M.L., et al., *Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(11): p. 1101-5.
30. van der Heijde, D.M., et al., *Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(11): p. 916-20.
31. van der Heijde, D.M., et al., *Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(2): p. 177-81.

32. van Gestel, A.M., et al., *Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(1): p. 34-40.
33. van Riel, P.L., *Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis*. *Br J Rheumatol*, 1992. **31**(12): p. 793-4.
34. van Leeuwen, M.A., et al., *Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(1): p. 20-7.
35. van Gestel, A.M., C.J. Haagsma, and P.L. van Riel, *Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(10): p. 1845-50.
36. Jaeschke, R., J. Singer, and G.H. Guyatt, *Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference*. *Control Clin Trials*, 1989. **10**(4): p. 407-15.
37. Gallagher, E.J., M. Liebman, and P.E. Bijur, *Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale*. *Ann Emerg Med*, 2001. **38**(6): p. 633-8.
38. Ramey, D.R., J.P. Raynauld, and J.F. Fries, *The health assessment questionnaire 1992: status and review*. *Arthritis Care Res*, 1992. **5**(3): p. 119-29.
39. Bruhlmann, P., G. Stucki, and B.A. Michel, *Evaluation of a German version of the physical dimensions of the Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1994. **21**(7): p. 1245-9.
40. Jacobs, J.W., et al., *Opinions of patients with rheumatoid arthritis about their own functional capacity: how valid is it?* *Ann Rheum Dis*, 1992. **51**(6): p. 765-8.
41. Redelmeier, D.A. and K. Lorig, *Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology*. *Arch Intern Med*, 1993. **153**(11): p. 1337-42.
42. Larsen, A., K. Dale, and M. Eek, *Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films*. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1977. **18**(4): p. 481-91.
43. Rau, R., et al., *A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(11): p. 2094-107.
44. Otterness, I.G., *The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 1994. **24**(2): p. 91-104.
45. Donald, F. and M.M. Ward, *Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(4): p. 725-9.
46. Larsen, A., *The relation of radiographic changes to serum acute-phase proteins and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis*. *Scand J Rheumatol*, 1988. **17**(2): p. 123-9.
47. Cush, J.J., et al., *Correlation of serologic indicators of inflammation with effectiveness of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(1): p. 19-28.

48. Amos, R.S., et al., *Rheumatoid arthritis: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate during initial treatment*. Br Med J, 1978. **1**(6124): p. 1396.
49. Coste, J., et al., *Prediction of articular destruction in rheumatoid arthritis: disease activity markers revisited*. J Rheumatol, 1997. **24**(1): p. 28-34.
50. Matsuda, Y., et al., *Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1998. **25**(3): p. 427-32.
51. Wolfe, F. and J.T. Sharp, *Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1571-82.
52. Plant, M.J., et al., *Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study*. J Rheumatol, 1998. **25**(3): p. 417-26.
53. Alarcon, G.S., *Epidemiology of rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 1995. **21**(3): p. 589-604.
54. Moreland, L.W., et al., *Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1996. **23**(11): p. 1849-55.
55. Moreland, L.W., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein*. N Engl J Med, 1997. **337**(3): p. 141-7.
56. Moreland, L.W., et al., *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 478-86.
57. Weinblatt, M.E., et al., *A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate*. N Engl J Med, 1999. **340**(4): p. 253-9.
58. Elliott, M.J., et al., *Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis*. Lancet, 1994. **344**(8930): p. 1125-7.
59. Maini, R.N., et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1552-63.
60. Lipsky, P.E., et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1594-602.
61. Maini, R., Van der Heijde, D, *102-wk clinical & radiologic results from the ATTRACT trial: a 2 year randomized, controlled, phase 3 trial of infliximab (Remicade) in patients with active RA despite MTX*. Ann Rheum Dis, 2001. **60** (supplement 1): p. 169.
62. Breedveld FC, A.C., Rau, R et al, *The fully human anti-TNF antibody adalimumab (d2E7) in combination with methotrexate (MTX) in the treatment of active rheumatoid arthritis. Results of a two-year study*. Ann Rheum Dis, 2001. **60** (suppl 1): p. 60.
63. van de Putte, L.B., et al., *Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(12): p. 1168-77.

64. Bathon, J.M., et al., *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1586-93.
65. Klareskog, L., et al., *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9410): p. 675-81.
66. Pincus, T., et al., *Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(12): p. 1346-56.
67. Mark, C., *Etanercept (Enbrel®) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA trial): clinical and radiographic data*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(9): p. S122.
68. Finckh, A., *Are the differences in the ability of infliximab and etanercept to prevent structural joint damage in rheumatoid arthritis?* Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**: p. S333.
69. Costello, J.C. and P.B. Halverson, *A new era in rheumatoid arthritis treatment*. Wmj, 2003. **102**(7): p. 29-33.
70. Finesilver, A.G., *Newer approaches to the treatment of rheumatoid arthritis*. Wmj, 2003. **102**(7): p. 34-7.
71. Fantini, F., *[New drugs and treatment strategies for rheumatoid arthritis]*. Recenti Prog Med, 2003. **94**(9): p. 361-79.
72. Aletaha, D. and J.S. Smolen, *The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(12): p. 1367-74.
73. Padyukov, L., et al., *Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(6): p. 526-9.
74. Braun, J., et al., *Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2224-33.
75. Moreland, L.W., et al., *Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2001. **28**(6): p. 1238-44.
76. Forster, A., *Serious infections and their predictors in a swiss cohort of rheumatoid arthritis (RA) patients treated with TNF inhibitors*. ACR 2003, 2003: p. 10.
77. Keane, J., et al., *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent*. N Engl J Med, 2001. **345**(15): p. 1098-104.
78. Kroesen, S., et al., *Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(5): p. 617-21.
79. Hamilton, C.D., *Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2085-91.
80. Symmons, D.P., *Neoplasms of the immune system in rheumatoid arthritis*. Am J Med, 1985. **78**(1A): p. 22-8.

81. Baecklund, E., et al., *Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study*. *Bmj*, 1998. **317**(7152): p. 180-1.
82. Brown, S.L., et al., *Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(12): p. 3151-8.
83. Debandt, M., et al., *Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome*. *Clin Rheumatol*, 2003. **22**(1): p. 56-61.
84. Favalli, E.G., et al., *Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis*. *Lupus*, 2002. **11**(11): p. 753-5.
85. Shakoor, N., et al., *Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy*. *Lancet*, 2002. **359**(9306): p. 579-80.
86. Swale, V.J., et al., *Etanercept-induced systemic lupus erythematosus*. *Clin Exp Dermatol*, 2003. **28**(6): p. 604-7.
87. Ang, H.T. and S. Helfgott, *Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis?* *J Rheumatol*, 2003. **30**(11): p. 2315-8.
88. Geborek, P., et al., *Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(9): p. 793-8.

## VII. TABLEAUX ET FIGURES

**Tableau 1**

| <b>Age actuel (années)</b>  |                        |               |               |         |          |
|---|------------------------|---------------|---------------|---------|----------|
| Moyenne ( $\pm$ ET)   | 60,5 ( $\pm$ 13)       | Médiane (IQR) | 60,4 (53;70)  | Min/Max | 33 / 89  |
| <b>Sexe</b>   |                        |               |               |         |          |
|   | Homme                  | 23            | 35%           |         |          |
|   | Femme                  | 43            | 65%           |         |          |
| <b>Durée de la maladie avant l'introduction des inhibiteurs du TNF-<math>\alpha</math> (années)</b> |                        |               |               |         |          |
| Moyenne ( $\pm$ ET)   | 12,5 ( $\pm$ 8,9)      | Médiane (IQR) | 11,1 (4,8;17) | Min/Max | 1 / 39,6 |
| <b>Activité professionnelle actuelle</b>  |                        |               |               |         |          |
|   | Actif                  |               | 13            | 20%     |          |
|   | Femme au foyer         |               | 11            | 17%     |          |
|   | AI                     |               | 17            | 26%     |          |
|   | AVS                    |               | 25            | 38%     |          |
| <b>Inhibiteurs du TNF-<math>\alpha</math> reçus initialement</b>                                    |                        |               |               |         |          |
|   | Etanercept (Enbrel®)   |               | 38            | 58%     |          |
|   | Infliximab (Remicade®) |               | 26            | 39%     |          |
|   | Adalimumab (Humira®)   |               | 2             | 3%      |          |
| <b>FR</b>   |                        |               |               |         |          |
|   | Positif                |               | 54            | 82%     |          |
|   | Négatif                |               | 12            | 18%     |          |

ET: Ecart-type; IQR : Inter quartiles range de 25% et 75 %; FR: facteurs rhumatoïdes; AI: Assurance invalidité

Ce tableau présente les données démographiques avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  des 66 patients inclus dans l'étude.

**Tableau 2**

|  | <b>TTT avant l'introduction de l'inhib. du TNF-<math>\alpha</math></b> |   | <b>TTT avec l'inhib. du TNF-<math>\alpha</math></b> |   | <b>Si abandon définitif des inhib. du TNF-<math>\alpha</math></b> |   |
|--|--|---|---|---|---|---|
| Nb. de patients pour lesquels l'information est disponible | 62 / 66  |   | 62 / 66   |   | 15 / 16   |   |
| Nb. de patients ayant reçu un traitement de fond           | 62 (100%)  |   | 51 (82%)  |   | 15 (100%)   |   |
| <b>Traitements de fond différents (moyenne)</b>            | <b>3,9</b>   |   | <b>1,1</b>  |   | <b>1,9</b>  |   |
|  | <i>Moyenne des mois de ttt</i>   | <b>Nombre de patients ayant pris ce ttt</b> | <i>Moyenne des mois de ttt</i>                      | <b>Nombre de patients ayant pris ce ttt</b> | <i>Moyenne des mois de ttt</i>                                    | <b>Nombre de patients ayant pris ce ttt</b> |
| Méthotrexate p.o./i.m./i.v./s.c.                           | 52.4   | <b>58</b>                                   | 9.9   | <b>37</b>                                   | 12.1  | <b>8</b>                                    |
| Azathioprine (Imurek®)                                     | 39.1   | <b>13</b>                                   | 15.0  | <b>4</b>                                    | 9.0   | <b>2</b>                                    |
| Antimalarique (Plaquenil®, Resoschin®)                     | 27.4   | <b>31</b>                                   | 13.6  | <b>8</b>                                    | 8.6   | <b>5</b>                                    |
| Cyclosporine A (Sandimmun Neoral®)                         | 28.1   | <b>28</b>                                   | 10.4  | <b>5</b>                                    | 6.3   | <b>3</b>                                    |
| Cyclophosphamide (Endoxan®)                                | 8.0  | <b>2</b>                                    |   |   | 3.0   | <b>1</b>                                    |
| Sels d'or, p.o. (Ridaura®)                                 | 35.6   | <b>8</b>                                    | 5.0   | <b>1</b>                                    |   |   |
| Sels d'or, i.m. (Tauredon®, Allochrisine®)                 | 38.5   | <b>26</b>                                   |   |   |   |   |
| D-Pénicillamine (Mercaptyl®, Artamin®)                     | 24.8   | <b>16</b>                                   |   |   |   |   |
| Sulfasalazine (Salazopyrine®)                              | 18.3   | <b>39</b>                                   | 14.0  | <b>8</b>                                    | 6.0   | <b>2</b>                                    |
| Leflunomide (Arava®)                                       | 7.3  | <b>20</b>                                   | 11.1  | <b>7</b>                                    | 12.0  | <b>5</b>                                    |
| Anakinra (Kineret®)  |  |   |   |   | 3.0   | <b>1</b>                                    |
| <b>Glucocorticoïdes (Prednisone)</b>                       |  |   |   |   |   |   |
| Patients ayant pris des corticoïdes                        |  | <b>51 (82%)</b>                             |   | <b>31 (50%)</b>                             |   | <b>8 (53%)</b>                              |
| >10 au moins une fois                                      |  | <b>27 (44%)</b>                             |   | <b>4 (6%)</b>                               |   | <b>3 (20%)</b>                              |
| Uniquement < 10 mg   |  | <b>23 (37%)</b>                             |   | <b>26 (42%)</b>                             |   | <b>5 (33%)</b>                              |

ttt: traitement; Inhib.: inhibiteur.

Ce tableau montre les différents traitements de fond ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes dans trois différentes périodes : avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ ; sous inhibiteurs du TNF- $\alpha$  ; et par la suite en cas d'abandon définitif des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

**Tableau 3**

**Effets secondaires**

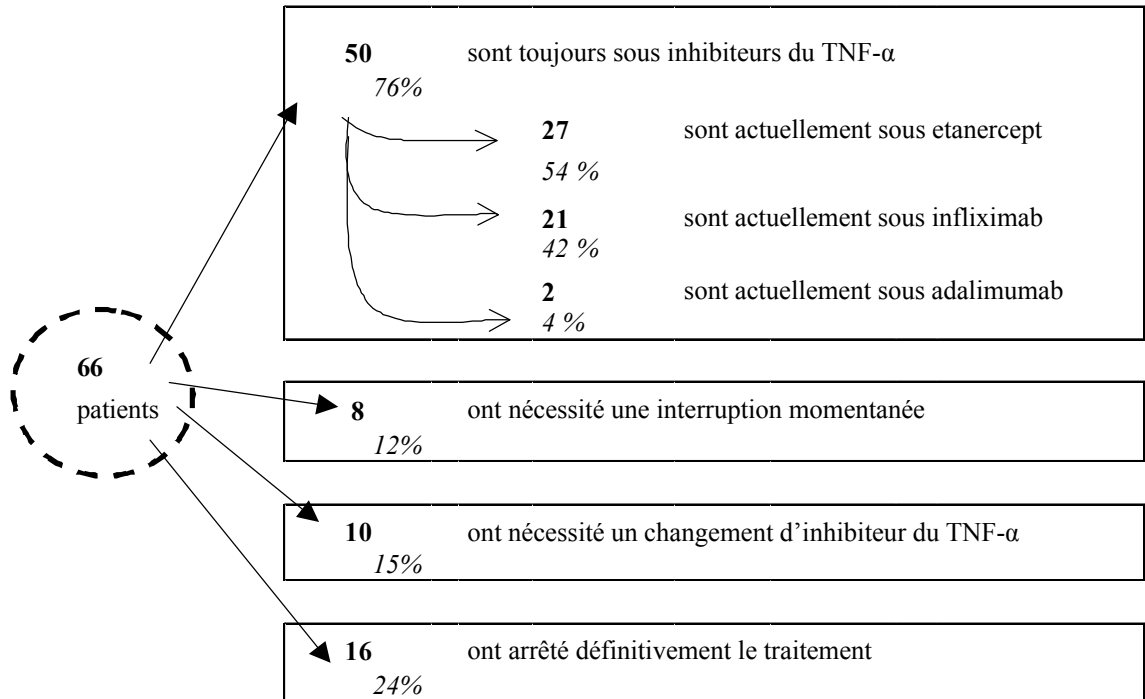
|  | Etanercept                              | Infliximab                 |
|--|---|----------------------------|
| Nombre de patients ayant eu au moins un effet secondaire | 17/43 (40%)                             | 10/31 (32%)                |
| Nombre d'effets secondaires                              | 20/43                                   | 11/31                      |
| <b>Allergies n = 9</b>                                   | n = 6                                   | n = 3                      |
|  | Exanthème, choc (1x)                    | Asthme (1 x)               |
|  | Eruption cutanée (3x)                   | Prurit (1x)                |
|  | Leucopénie (1x)                         | Eruption cutanée (1x)      |
|  | Prurit (1x)                             |                            |
| <b>Infections n = 13</b>                                 | n = 8                                   | n = 5                      |
|  | Varicelle (1x)                          | Sinusite (2x)              |
|  | Sinusite (1 x)                          | Bronchite (1x)             |
|  | Arthrite septique (4x)                  | Infection cutanée (1x)     |
|  | Infection ORL (1x)                      | Vaginite (1x)              |
|  | Cellulite (1x)                          |                            |
| <b>Autres n = 9</b>                                      | n = 6                                   | n = 3                      |
|  | Infarctus du myocarde (1x)              | Infarctus du myocarde (1x) |
|  | Syndrome de Felty (1x)                  | Malaise, nausée (1x)       |
|  | Vasculite cutanée et rénale (1 x)       | Lupus induit (1x)          |
|  | Cancer du sein (1x)                     |                            |
|  | Métastase (Cancer primaire inconnu)(1x) |                            |

IVRS: Infection des voies respiratoires supérieures ; N : Nombre

Ce tableau répertorie les effets secondaires présentés par les patients selon le type d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$  utilisé.

**Tableau 4**

**Maintien du traitement par des inhibiteurs du TNF- $\alpha$**



Nombre de mois de traitement avant interruption.

Moyenne: 12.7 Médiane: 6.0 Min / Max: 0,7 / 33,6

Ce tableau détaille les différentes prises en charges thérapeutiques

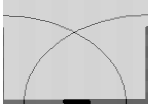
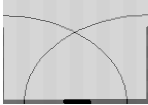
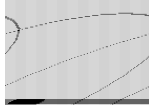
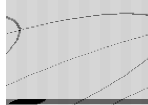
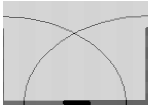
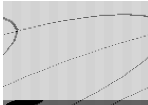
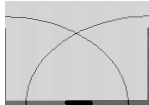
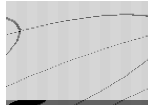
**Tableau 5****Motifs d'arrêt et/ou changement de traitements**

| <b>Arrêt définitif</b>   |                                     | <b>Etanercept</b> | <b>Infliximab</b>     |
|--|-------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Nombre de patients   |                                     | 10                | 6                     |
| <b>Motifs</b>  |                                     |                   |                       |
|  | Souhait du patient                  |                   | Souhait du patient    |
|  | Infarctus du myocarde               |                   | Infarctus du myocarde |
|  | Syndrome de Felty                   |                   | Malaise, nausée       |
|  | Myalgie, polyarthralgie             |                   | Prurit                |
|  | Éruption cutanée                    |                   | Sinusite              |
|  | Varicelle                           |                   | Lupus induit          |
|  | Sinusite                            |                   |                       |
|  | Cancer du sein                      |                   |                       |
|  | Métastase (cancer primaire inconnu) |                   |                       |
|  | Exanthème, choc, nausée, alopecie   |                   |                       |
| <b>Changement pour un autre inhibiteur TNF-<math>\alpha</math></b> |                                     |                   |                       |
| Nombre de patients   |                                     | 5                 | 5                     |
| <b>Motifs</b>  |                                     |                   |                       |
|  | Inefficacité (1)                    |                   | Inefficacité (1)      |
|  | Prurit (1)                          |                   | Prurit (1)            |
|  | Réaction au site d'injection (1)    |                   | Sinusite (1)          |

Ce tableau répertorie les motifs d'arrêt et les motifs de changement de molécule, selon le type d'inhibiteurs du TNF- $\alpha$  utilisé.

**Tableau 6**

Evolution du FAN sous inhibiteurs du TNF- $\alpha$

|                    |   |   |  |   |
|--------------------|---|---|--|---|
| Avant              |  |  |  |  |
| Après              |  |  |  |  |
| Nombre de patients | 15  | 2   | 15   | 10  |
|                    | 36%   | 5%  | 36%  | 24%   |

Résultats chez 42 patients examinés avant et après l'introduction de l'inhibiteur du TNF- $\alpha$

Ce tableau présente l'évolution du FAN chez 42 patients avant et après l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

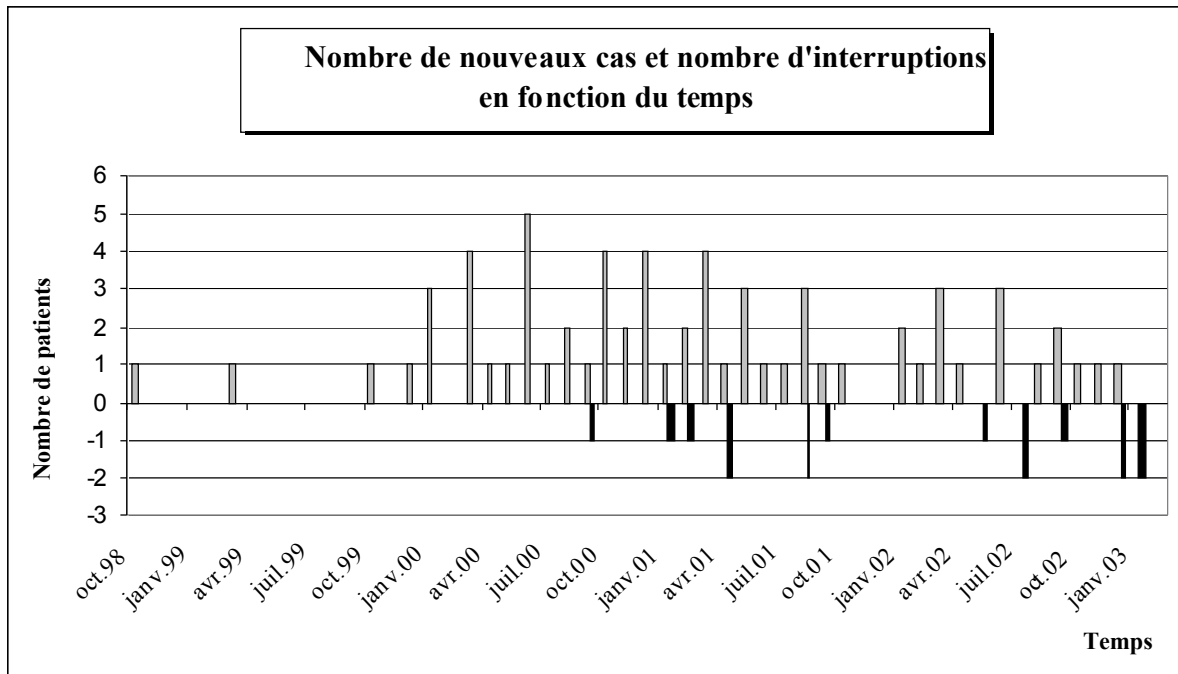
**Tableau 7****Comparaison des caractéristiques entre le groupe de patients répondeurs et non répondeurs.**

|  | <b>Répondeurs<br/>35 (61%)</b> | <b>Non répondeurs<br/>22 (39%)</b> |
|--|--------------------------------|------------------------------------|
| Age (Moyenne années (IC95%))   | 60,3 (55,3 ; 65,3)             | 62,5 (57 ; 67,9)                   |
| Sexe féminin   | 24 (69%)                       | 13 (59%)                           |
| Durée de la maladie (Moyenne années (IC 95%))                                | 11,9 (8,7 ; 15,2)              | 14,7 (11 ; 18,4)                   |
| FR positif   | 29 (83%)                       | 17 (73%)                           |
| FAN positif  | 11 (32%)                       | 6 (27%)                            |
| Inhib. TNF- $\alpha$ reçus initialement                                      |                                |                                    |
| • Etanercept (Enbrel®)   | 18 (51%)                       | 16 (73%)                           |
| • Infliximab (Remicade®)   | 16 (46%)                       | 5 (23%)                            |
| • Adalimumab (Humira®)   | 1 (3%)                         | 1 (5%)                             |
| Ttt de fond reçus en combinaison avec inhib. du TNF- $\alpha$ (Méthotrexate) | 13 (8)                         | 9 (6)                              |
| Nb. ttt de fond différents (moyenne)   | 3,9 (3,2 ; 4,6)                | 5,2 (4,1 ; 6,3)*                   |
| CRP (mg/dl) (moyenne (IC 95%))   | 17,4 (8,6 ; 26,2)              | 21,8 (10,8 ; 32,3)                 |
| VS (mm/h) (moyenne (IC 95%))   | 41,3 (30,9 ; 51,6)             | 22,6 (15,7 ; 29,6)*                |
| Progression du score radiologique (moyenne (IC 95%))                         | 0,16 (0,1 ; 0,22)              | 0,18 (0,09 ; 0,27)                 |
| Arrêts définitifs  | 23%                            | 23%                                |

IC : Intervalles confiance ; FR: facteurs rhumatoïdes FAN : Facteurs anti-nucléaires; Inhib. : Inhibiteur ; ttt : traitement ; CRP : Protéine C réactive ; VS : Vitesse de sédimentation \* p < 0,05

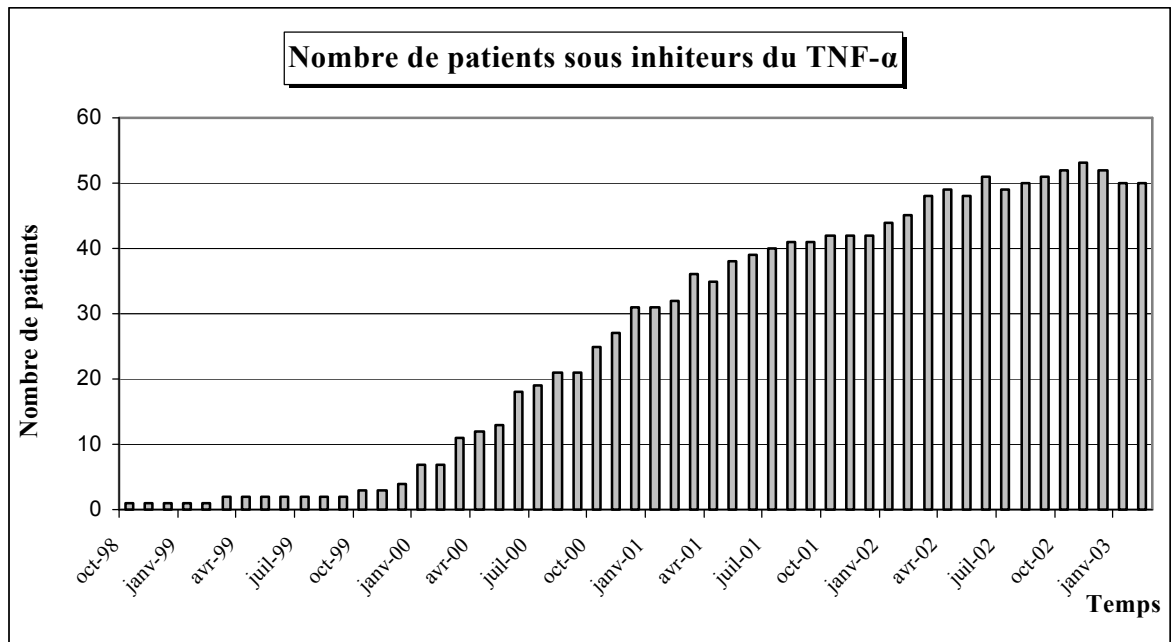
Ce tableau compare les différentes caractéristiques entre le groupe de patient répondeur et le groupe non répondeur.

**Figure 1**



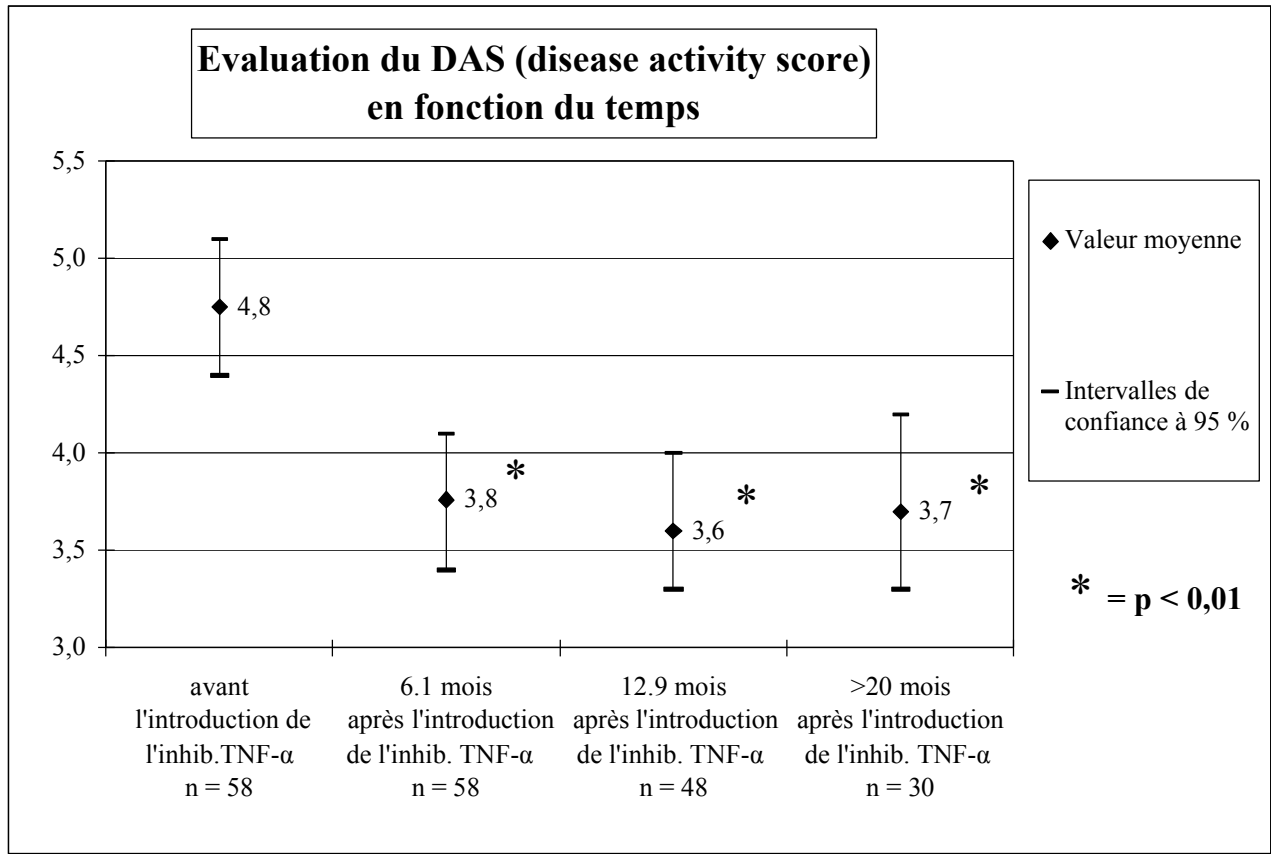
Cette figure représente au-dessus de l'abscisse le nombre de nouveaux cas et en dessous le nombre d'interruptions en fonction du temps.

**Figure 2**



Cette figure représente le nombre de patients sous inhibiteurs du TNF- $\alpha$  en fonction du temps.

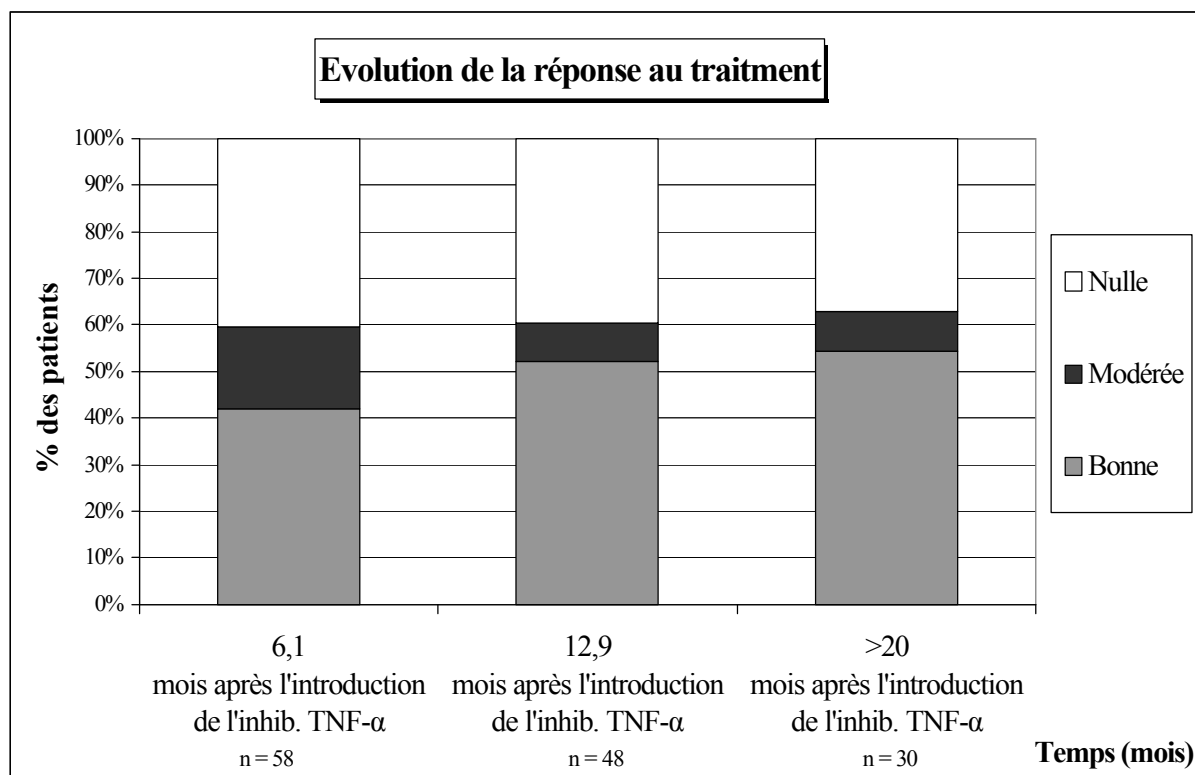
**Figure 3**



Cette figure représente l'évolution de la moyenne du score de DAS avec les intervalles de confiances à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

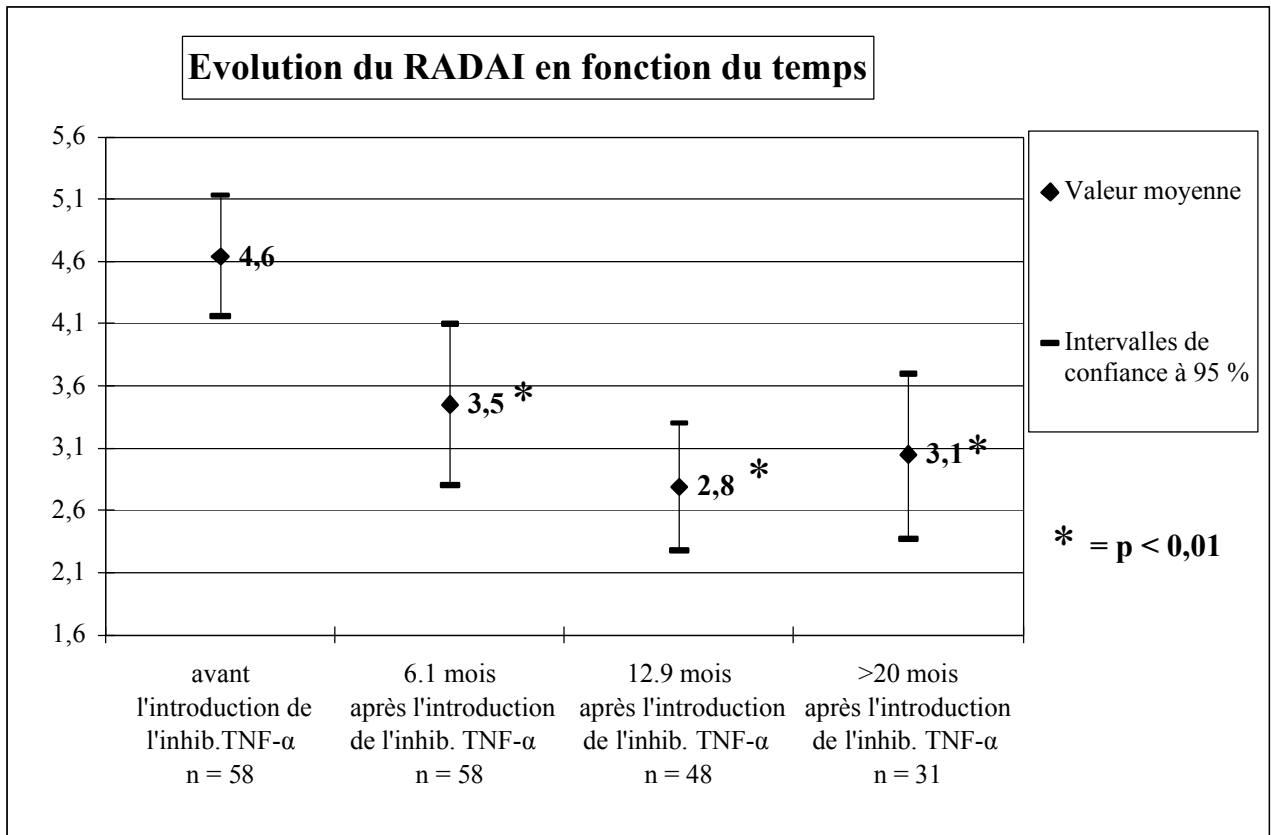
**Figure 4**



Cette figure représente la répartition en pourcentage de la réponse au traitement (diminution du DAS) en comparant chaque période à la période avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

n : Nombre de patients par période de temps

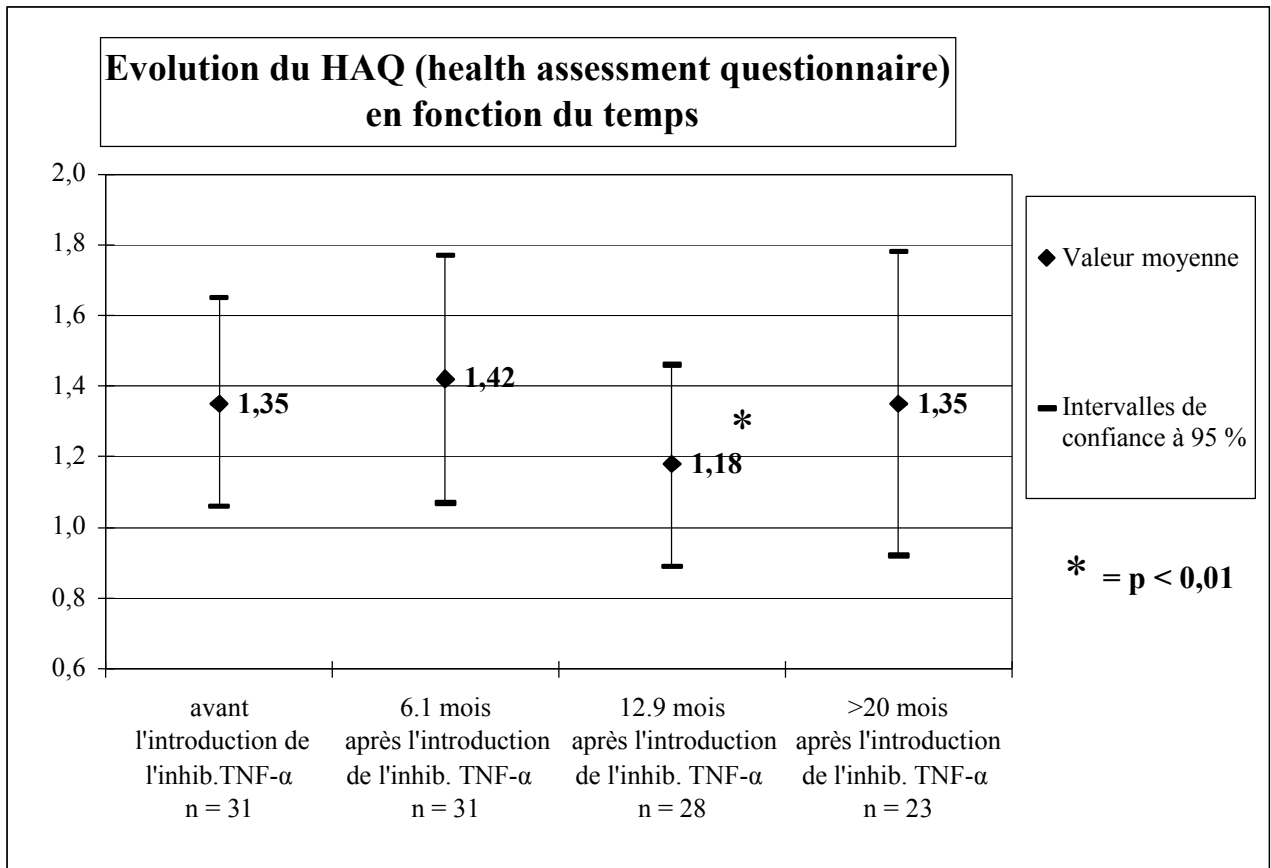
Figure 5



Cette figure représente l'évolution de la moyenne du score de RADAI avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

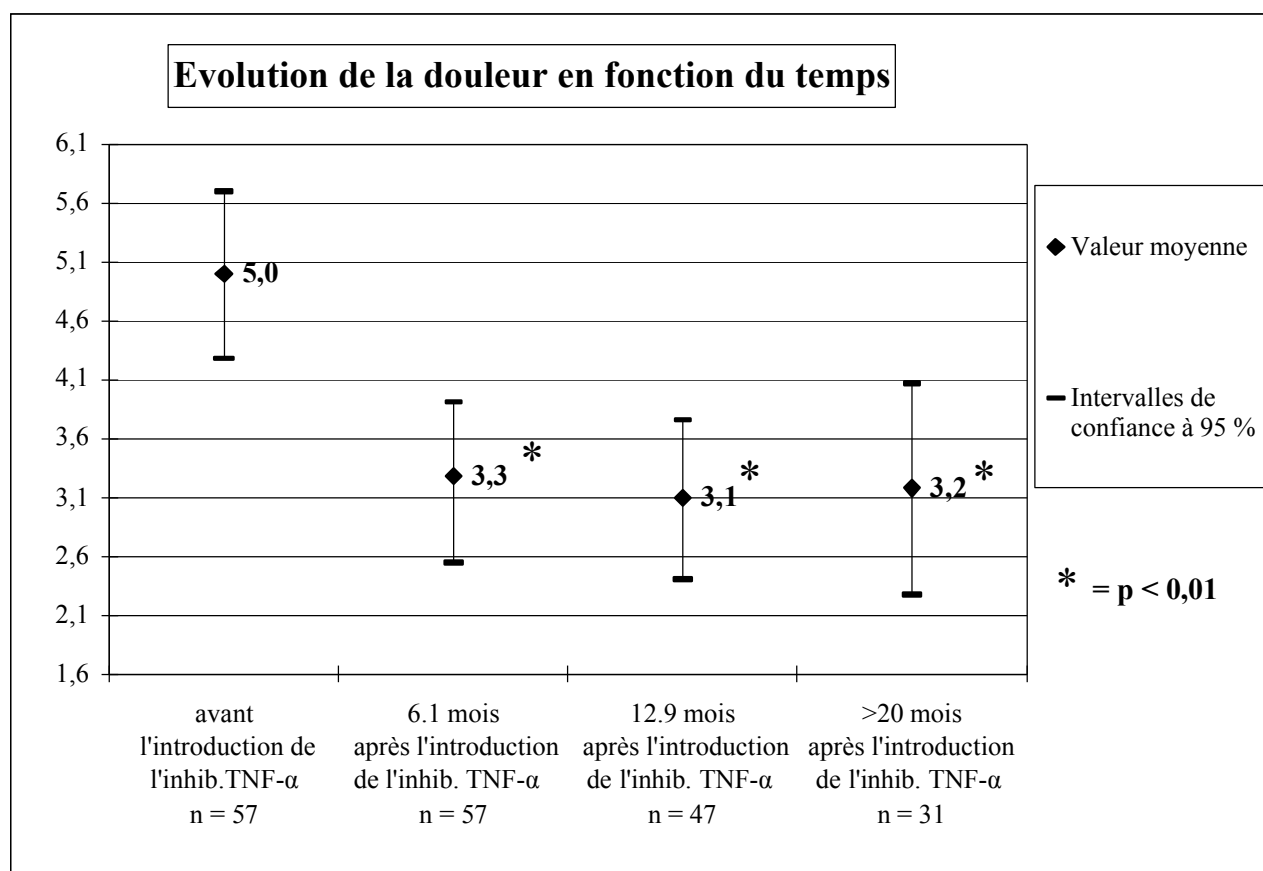
Figure 6



Cette figure représente l'évolution de la moyenne du score de HAQ avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

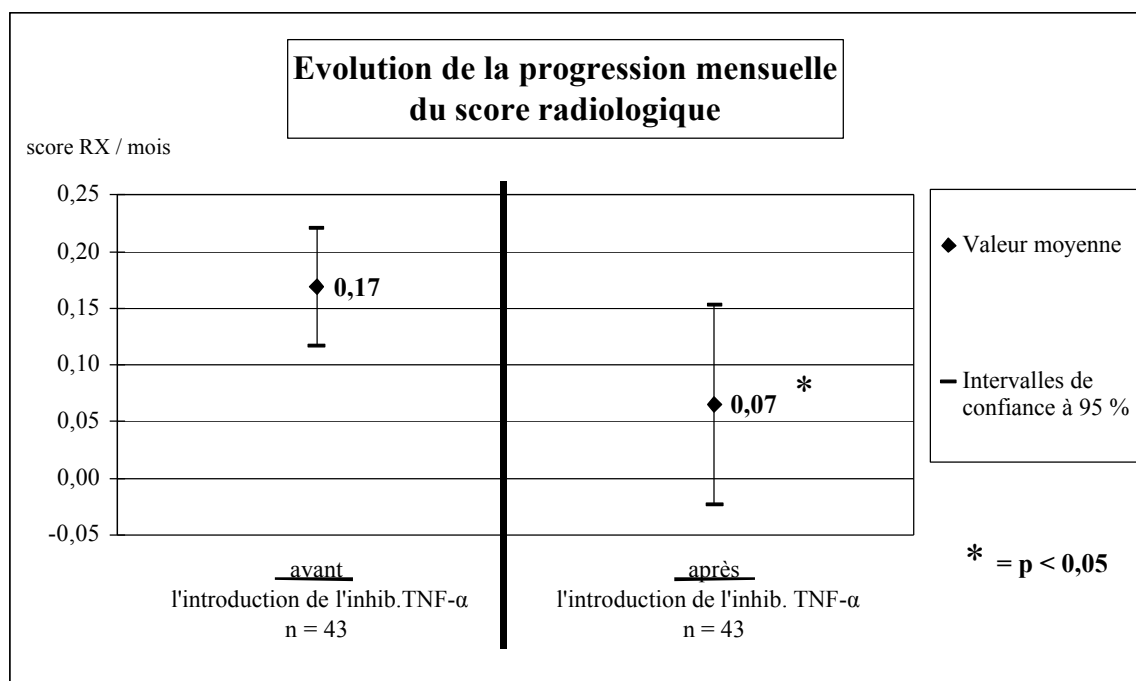
Figure 7



Cette figure représente l'évolution de la moyenne de la douleur avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

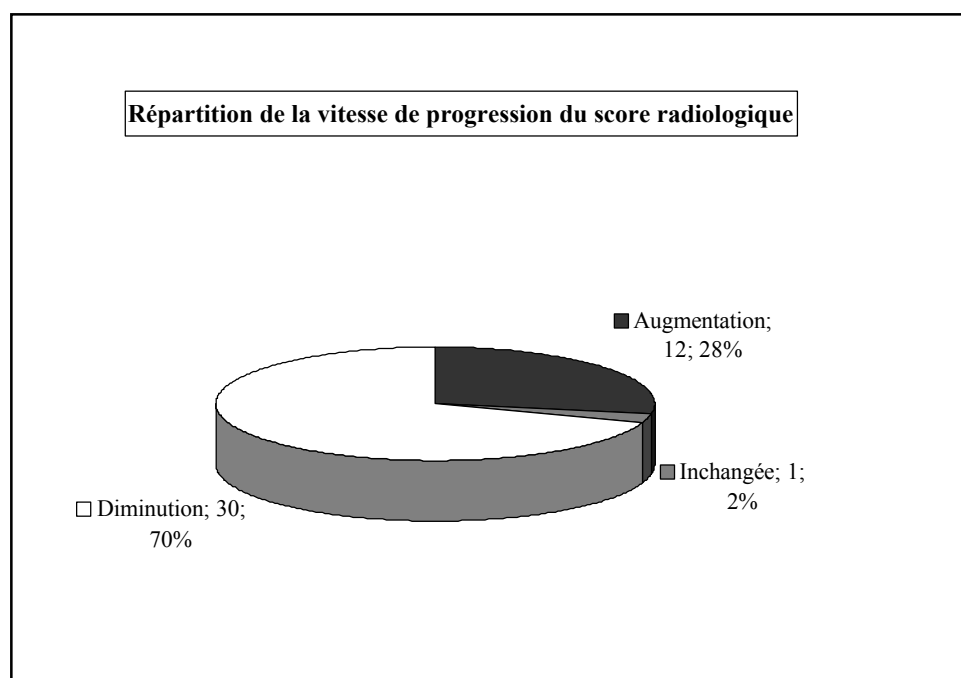
**Figure 8**



Cette figure compare la progression mensuelle moyenne du score radiologique de la période avant à la période après (12 mois) l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

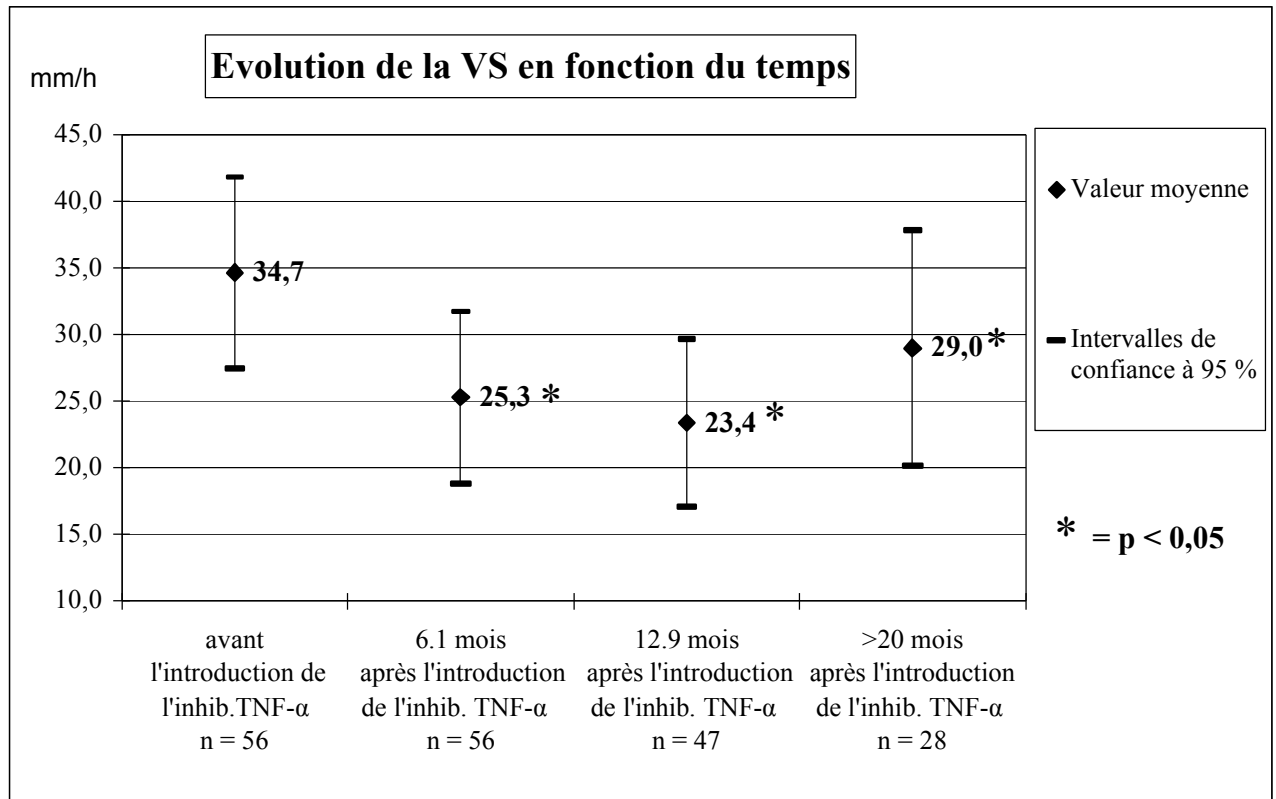
n : Nombre de patients par période de temps

**Figure 9**



Ce tableau représente la répartition des patients en fonction de la vitesse de progression du score radiologique en comparaison à la vitesse de progression avant l'introduction des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

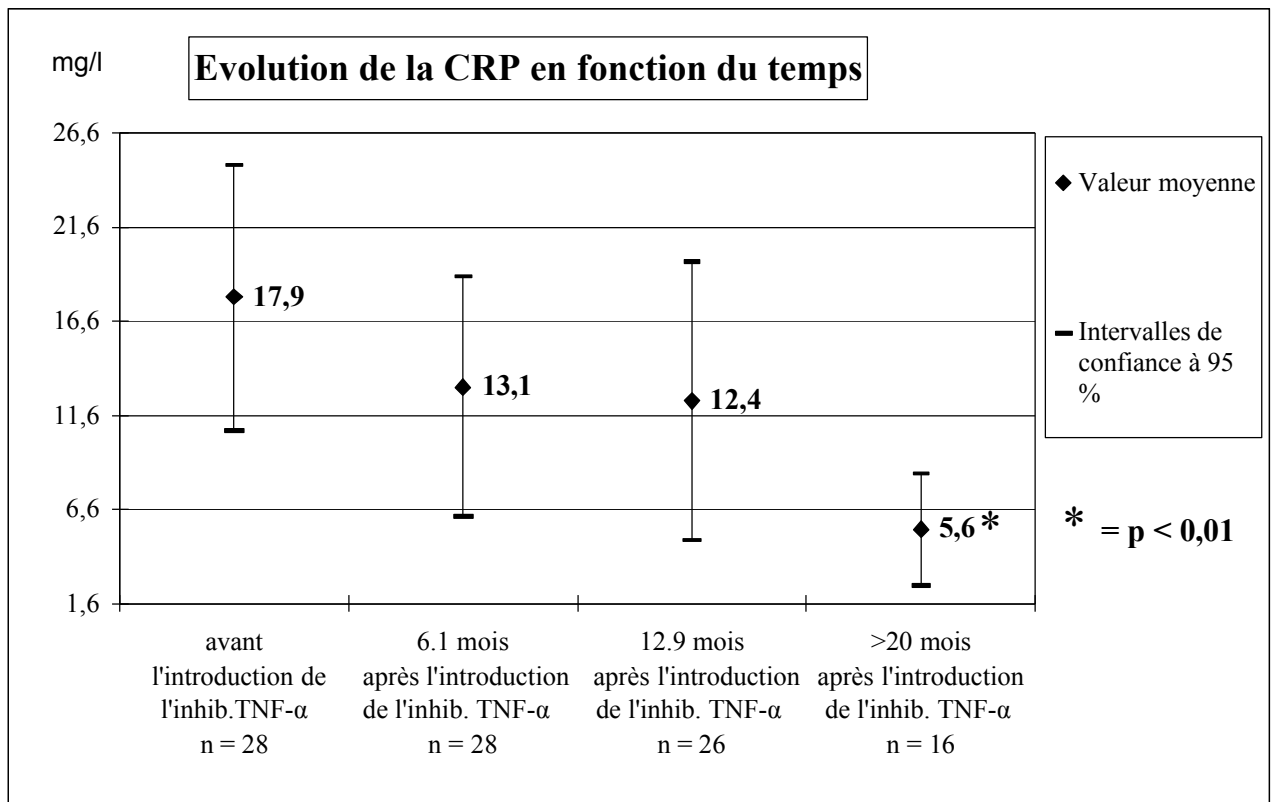
**Figure 10**



Cette figure représente l'évolution de la moyenne de la VS avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

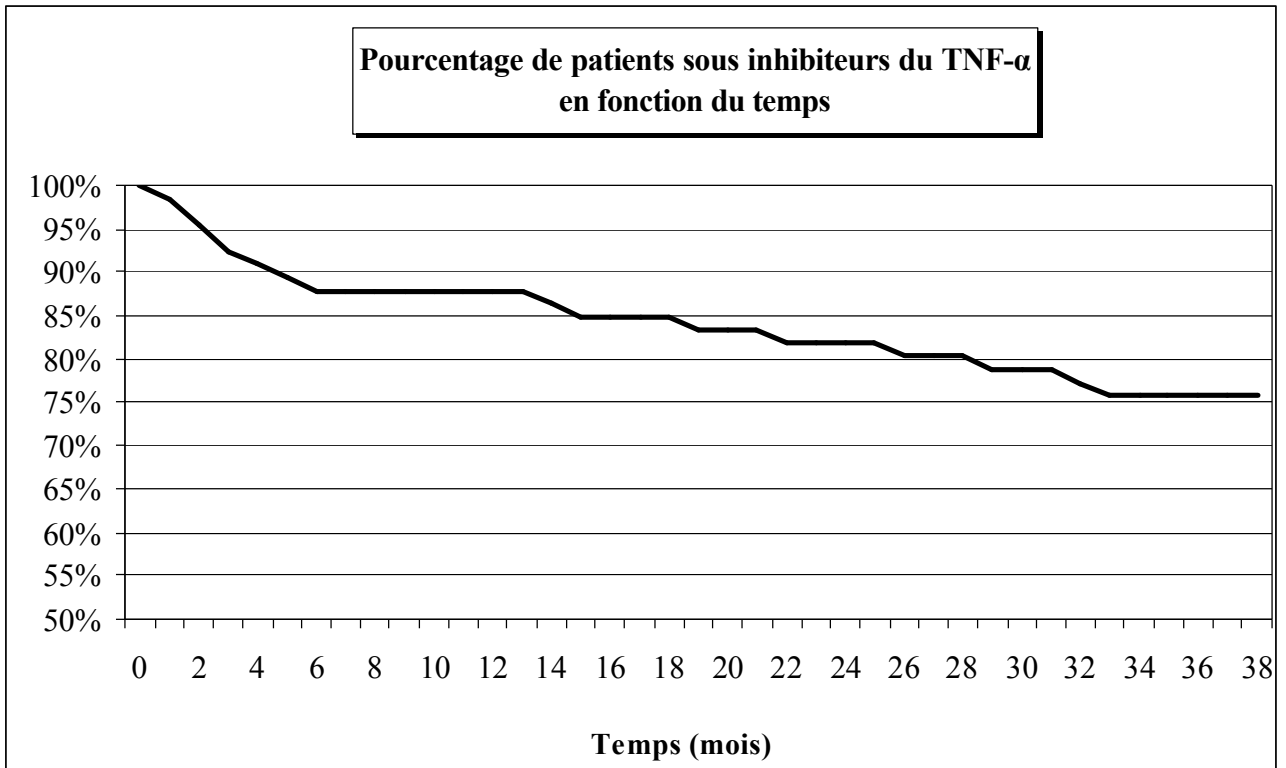
**Figure 11**



Cette figure représente l'évolution de la moyenne de la CRP avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps

**Figure 12**



Cette figure représente le pourcentage de patients conservant leurs traitements en fonction du temps.

n : Nombre de patients par période de temps