



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2003

N° 131.

THESE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée en vue d'obtention du
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

par

Nathalie KLEMMER

le 14 octobre 2003



ETUDE DES CONSEQUENCES DE L'APPARITION D'ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ET ANTI-ADN LORS DU TRAITEMENT DE POLYARTHRITES RHUMATOÏDES PAR INFLIXIMAB *A PROPOS D'UNE COHORTE DE 104 PATIENTS*

Examineurs de la thèse :

Monsieur J. POUREL, Professeur

Président

Monsieur G. FAURE, Professeur

Juge

Monsieur F. GUILLEMIN, Professeur

Juge

Madame I. CHARY-VALCKENAERE, Professeur

Juge

Monsieur D. LOEUILLE, Maître de Conférence Universitaire

Juge



THESE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de

Médecine Spécialisée en vue d'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

par

Nathalie KLEMMER

le 14 octobre 2003



**ETUDE DES CONSEQUENCES DE L'APPARITION
D'ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ET ANTI-ADN
LORS DU TRAITEMENT DE POLYARTHRITES
RHUMATOÏDES PAR INFLIXIMAB
*A PROPOS D'UNE COHORTE DE 104 PATIENTS***

Examineurs de la thèse :

Monsieur J. POUREL, Professeur

Président

Monsieur G. FAURE, Professeur

Juge

Monsieur F. GUILLEMIN, Professeur

Juge

Madame I. CHARY-VALCKENAERE, Professeur

Juge

Monsieur D. LOEUILLE, Maître de Conférence Universitaire

Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	

***A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jacques Pourel,
Professeur de Rhumatologie,***

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Recevez toute ma gratitude pour la confiance et l'honnêteté dont vous m'avez toujours honorée. Permettez- moi de vous faire part de mon profond respect pour vos qualités professionnelles mais également pour vos grandes qualités humaines.

***A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Gilbert Faure,
Professeur d'Immunologie (option biologique),***

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir ici tous mes respects.

***A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Francis Guillemin,
Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention,***

Votre emploi de temps chargé n'a en rien altéré votre disponibilité et gentillesse. Je vous suis très reconnaissante du soutien dont vous m'avez honorée et vous prie d'accepter mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré de mes sentiments les plus respectueux.

***A notre Maître et Juge,
Madame le Professeur Isabelle Chary-Valckenaere,
Professeur de Rhumatologie,***

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger cette thèse. Votre disponibilité et gentillesse m'ont permis de mener à bien ce travail. Votre enseignement m'a été précieux. Soyez assurée de toute mon admiration et de ma sympathie.

***A notre Juge,
Docteur Damien Loeuille,
Maître de Conférence Universitaire,***

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Permets-moi de te faire part de tout mon respect pour tes qualités professionnelles mais également, et surtout, pour tes qualités humaines.

A Monsieur le Docteur Péré,

Votre disponibilité pour les patients et vos immenses connaissances en Rhumatologie m'ont profondément touchée. Permettez-moi de vous faire part de toute ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Sibilia,

Si je suis ici aujourd'hui, c'est bien grâce à votre enthousiasme, dynamisme et passion communicative de la Rhumatologie. Soyez assuré de mes sentiments les plus respectueux.

A Messieurs les Professeurs Sany et Jörgensen,

L'étendue de vos connaissances m'a été très profitable lors de mon passage dans votre service. Soyez assurés de mes sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Le Loët,

Merci pour la confiance dont vous me témoignez pour la suite...

A Messieurs les Docteurs Tamisier et Thomas,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude pour votre enseignement durant ma première année de formation en tant qu'interne. Soyez assurés de toute ma sympathie.

A Anna, Frédéric, Sybille, Sophie, Firielle, et Isabelle,

Merci pour ces semestres pleins d'entrain, de rigolades et de travail partagé. Soyez assurés de ma chaleureuse reconnaissance.

A Christine Prin-Mathieu et Francis Daniellou,

Tous mes remerciements pour votre participation à ce travail.

A Jérôme,

Mon wistiti adoré, ma planète, mon soleil. Je T'aime.

A mes parents,

Merci pour votre amour et soutien infailible. Papi, j'aurais tant aimé t'avoir à mes côtés; j'espère que tu es fier de moi de là-haut... Mami, je t'admire pour ton courage et ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi... Je vous aime !!

A Isabelle et Olivier,

Plus on grandit, moins on se voit, mais malgré les distances, l'Amour est intacte. Je vous aime très fort tous les deux.

A ma grand-mère Maisy,

Ton écoute patiente et tes sages conseils me sont plus que précieux. Merci d'être là.

A toute ma famille,

Trouvez ici le témoignage de toute mon affection.

A tous mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

INTRODUCTION	<i>p.20</i>
<u>I. GENERALITES</u>	<i>p.23</i>
I.1. Rôle du TNFα dans l'immuno-pathologie de la PR	<i>p.23</i>
I.1.1. Synthèse et activité du TNF α	<i>p.23</i>
I.1.2. Rôle physiologique du TNF α	<i>p.26</i>
I.2. Inhibiteurs biologiques du TNFα	<i>p.28</i>
I.2.1. Inhibiteurs non spécifiques	<i>p.28</i>
I.2.2. Anticorps monoclonaux	<i>p.28</i>
I.2.3. Récepteurs solubles	<i>p.30</i>
I.2.4. Autres voies d'inhibition du TNF α : Oligonucléotides anti-gènes	<i>p.30</i>
<u>II. TRAITEMENT DE LA PR PAR INFLIXIMAB</u>	<i>p.31</i>
II.1. Pharmacologie de l'infliximab	<i>p.31</i>
II.1.1. Description de la molécule	<i>p.31</i>
II.1.2. Pharmacodynamie	<i>p.32</i>
II.1.3. Pharmacocinétique	<i>p.33</i>
II.1.4. Indications	<i>p.33</i>
II.1.5. Contre-indications	<i>p.35</i>
II.2. Efficacité thérapeutique de l'infliximab dans la PR	<i>p.37</i>
II.2.1. Données de la littérature chez l'animal	<i>p.38</i>
II.2.2. Données de la littérature chez l'homme	<i>p.39</i>
II.3. Tolérance de l'infliximab	<i>p.43</i>
II.3.1. Réactions à la perfusion	<i>p.43</i>
II.3.2. Auto-anticorps et affections auto-immunes	<i>p.45</i>
➤ ACAN, anti-ADN, syndrome lupique	<i>p.45</i>
➤ Vascularites, maladies neurologiques démyélinisantes, hépatites	<i>p.50</i>
II.3.3. Anticorps spécifiques anti-infliximab	<i>p.55</i>
II.3.4. Infections	<i>p.59</i>

II.3.5. Autres événements indésirables	p.63
➤ Malignité	p.63
➤ Insuffisance cardiaque	p.64

III. ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

III.1. Historique, Définition

III.2. Lupus médicamenteux

III.3. Dosage des Anticorps anti-nucléaires

III.3.1. Immunofluorescence (IF)

III. 3.2. Etude immuno-enzymatique (EIA)

IV. ETUDE PERSONELLE

IV.1. Patients et Méthodes

IV.1.1. Population étudiée

IV.1.2. Critères d'évaluation clinique

IV.1.3. Critères biologiques

- Dosage des facteurs rhumatoïdes p.77
- Dosage des anticorps anti-nucléaires (ACAN) p.78
- Dosage des anticorps anti-ADN (anti-ADN) p.78

IV.1.4. Statistiques

- Description p.79
- Valeur prédictive de l'apparition des anticorps par rapport à l'arrêt du traitement p.79

IV.2. Résultats

IV.2.1. Caractéristiques démographiques

IV.2.2. Efficacité clinique

IV.2.2.1. Evolution des paramètres cliniques

- Evaluation de la douleur par le patient p.83
- Dérouillage matinal p.84
- HAQ p.85
- Nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées (NAD, NAT) p.85

IV.2.2.2. Epargne thérapeutique	p.86
➤ Consommation en antalgiques	p.86
➤ Consommation en anti-inflammatoires	p.88
➤ Consommation en methotrexate	p.90
IV.2.3. Efficacité biologique	p.90
IV.2.3.1. Evolution des paramètres inflammatoires	p.91
➤ Vitesse de sédimentation (VS)	p.91
➤ Protéine C-réactive (PCR)	p.91
IV.2.3.2. Evolution des auto-anticorps	p.92
➤ Anticorps anti-nucléaires	p.92
➤ Anticorps anti-ADN	p.93
IV.2.4. Corrélation clinique/biologie – auto-anticorps	p.93
➤ Evolution du NAD chez les patients anti-ADN+ et anti-ADN-	p.94
➤ Evolution du NAT chez les patients anti-ADN+ et anti-ADN-	p.95
➤ Evolution de la VS chez les patients anti-ADN+ et anti-ADN-	p.95
➤ Evolution de la PCR chez les patients anti-ADN+ et anti-ADN-	p.96
➤ Caractéristiques générales de la population anti-ADN+ et –	p.97
IV.2.5. Corrélation auto-anticorps – arrêt du traitement	p.98
➤ Analyse en ne tenant pas compte du moment auquel le seuil ACAN est dépassé	p.98
➤ Analyse en ne tenant pas compte du moment auquel le seuil anti-ADN est dépassé	p.99
➤ Analyse en tenant compte du moment auquel les seuil ACAN et anti-ADN sont dépassés	p.100
IV.2.6. Effets indésirables et échappement thérapeutique	p.102
➤ Arrêts définitifs du traitement par infliximab	p.102
➤ Autres effets indésirables	p.105

V. DISCUSSION p.107

V.I. Population étudiée p.107

- Caractéristiques générales de la population lors de l'inclusion p.107
- Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion p.108

V.2. Résultats p.110

➤ Efficacité clinique	<i>p.110</i>
➤ Efficacité biologique	<i>p.112</i>
➤ Corrélation efficacité/tolérance de l'infliximab – auto-anticorps	<i>p.114</i>
➤ Effets indésirables et échappement thérapeutique	<i>p.115</i>

CONCLUSION	<i>p.118</i>
-------------------	--------------

BIBLIOGRAPHIE	<i>p.119</i>
----------------------	--------------

ANNEXES	<i>p.130</i>
----------------	--------------



INTRODUCTION

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques [1]. Elle débute le plus souvent chez la femme entre 45-54 ou 65-74 ans. Sa prévalence en France est estimée à 0,31% (0,20-0,45%) de la population adulte, avec une prédominance féminine (0,44% chez les femmes et 0,11% chez les hommes) [2]. Du fait de sa chronicité, de ses répercussions fonctionnelles, psychiques et des manifestations extra-articulaires parfois sévères, cette maladie pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle moins de 5 ans après le début de la PR et dans 10% des cas, celle-ci engendre une invalidité grave en moins de 2 ans [3]. Les coûts engagés sont donc élevés. Les sujets atteints de PR ont plus fréquemment recours au système de soins [4]. Plus d'un tiers des patients est en arrêt de maladie ou en invalidité. Le coût annuel direct par patient s'élève à plus de 4000 euros [5]. L'augmentation de la mortalité est multipliée par 2,6 par rapport à la population témoin du même âge. La PR réduit en moyenne l'espérance de vie des patients atteints de formes graves de 5 à 10 ans [1]. Des études récentes ont montré que la prise en charge précoce de cette maladie est un facteur majeur d'amélioration du pronostic [6]. Dans l'arsenal thérapeutique actuel, les anti-cytokines jouent un rôle phare [7].

Pour mieux comprendre leur intérêt il faut se rappeler la physiopathologie de la PR.

Différentes étapes immuno-pathologiques successives conduisent à la destruction ostéo-cartilagineuse :

- Présentation d'un antigène inconnu par les cellules présentatrices d'antigène (souvent les macrophages) portant une molécule HLA de classe II aux lymphocytes TCD4.
- Initiation du processus inflammatoire avec activation de nombreux types cellulaires, notamment les macrophages qui induisent la production de nombreuses cytokines comme l'interleukine-1 (IL-1) et le tumor necrosis factor alpha (TNF α).
- Le TNF α est la cytokine pro-inflammatoire centrale dans la pathogénie de la PR, responsable d'une hyperplasie synoviale, d'une prolifération des cellules

T, d'une infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires et d'une destruction cartilagineuse par stimulation de la synthèse de métalloprotéases. Le $\text{TNF}\alpha$ a un rôle clé parmi les autres cytokines en raison de son caractère très proximal dans la cascade des phénomènes inflammatoires [8]. La connaissance des mécanismes immunopathologiques impliqués dans la PR a permis le développement de nouvelles thérapeutiques « ciblées » de cette maladie, notamment anti- $\text{TNF}\alpha$ [9].

Parmi ces voies thérapeutiques bloquant le $\text{TNF}\alpha$, certaines sont déjà utilisées dans la PR avec un franc succès : anticorps monoclonaux anti- $\text{TNF}\alpha$ (anticorps cA2, anticorps CDP571, anticorps D2E7), récepteurs bloquant du $\text{TNF}\alpha$ (TNFp55R-IgG1 , TNFp75R-IgG1). L'anticorps cA2 ou infliximab (IFX) (REMICADE®) est indiqué en clinique dans les PR sévères, évolutives sous méthotrexate (MTX) seul et résistant aux autres principaux traitements de fond [10].

L'IFX a été développé en 1993 par l'équipe du Kennedy Institute of Rheumatology à Londres [11]. C'est un anticorps monoclonal chimérique (75% humain, 25% murin) dirigé spécifiquement contre le $\text{TNF}\alpha$. Afin de potentialiser son effet et de diminuer son immunogénicité, il est généralement administré en association avec le MTX. Plusieurs équipes dont celle de MAINI et coll [12] ont montré son efficacité clinique, biologique et même structurale.

Cependant, du fait de la modulation du système immunitaire, le traitement par IFX induit un certain nombre d'effets indésirables. Ces effets secondaires sont le plus souvent de sévérité faible à modérée (ex. céphalées, nausées, douleurs abdominales, toux, infections des voies respiratoires supérieures). Dans l'étude ATTRACT [12], le pourcentage de patients ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables sérieux est comparable chez ceux traités par IFX+MTX et ceux traités par MTX seul. Cette même étude n'a pas non plus montré d'augmentation significative du risque néoplasique par rapport à la population témoin de PR non traitée par IFX mais le recul est insuffisant pour évaluer ce risque correctement. L'apparition d'auto-anticorps sous IFX est signalée à plusieurs reprises dans la littérature mais leur signification clinique n'est pas claire [13].

Dans le suivi d'une cohorte de 104 patients traités par IFX pour PR de mars 2000 à avril 2003 nous évaluons le lien entre l'apparition d'auto-anticorps et l'arrêt thérapeutique pour survenue d'effets indésirables et/ou échappement thérapeutique.

I. GENERALITES

I.1. Rôle du $\text{TNF}\alpha$ dans le processus immunopathologique de la PR

Les progrès récents dans la compréhension de la pathogénie de la PR permettent de distinguer plusieurs phases dans le processus immunopathologique impliqué : une phase d'initiation, une phase de recrutement et d'inflammation, une phase de prolifération synoviale et destruction articulaire et une phase de réparation.

Lors de la phase d'initiation, un antigène extérieur ou un auto-antigène est reconnu par les lymphocytes T CD4 en présence de macrophages et du système HLA de classe II. Cette reconnaissance provoque l'activation de nombreux types cellulaires, notamment les macrophages qui induisent la production de cytokines pro-inflammatoires.

Parmi ces cytokines, le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-1 semblent jouer un rôle capital dans la pathogenèse de la PR [14].

I.1.1. Synthèse et activité du $\text{TNF}\alpha$

Le $\text{TNF}\alpha$ est une puissante cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires et aussi les lymphocytes B et T. Le terme $\text{TNF}\alpha$ signifie « Tumor Necrosis Factor » ou facteur de nécrose tumoral. En effet, l'injection de ce facteur dans certaines tumeurs provoque une nécrose locale. Le TNF a également été nommé « Differentiation Inducing Factor » (DIF) ou « cachectine » dans un modèle expérimental de lapin injecté de *trypanosoma brucei* [15].

Le $\text{TNF}\alpha$ se lie à ses récepteurs membranaires p55 ou p75 pour déclencher son action biologique et activer la cellule cible. Son action est naturellement régulée par des récepteurs solubles p55 ou p75 qui le bloquent et l'empêchent ainsi d'agir sur ses récepteurs membranaires [16].

Plusieurs travaux se sont penchés sur la distribution cellulaire et la régulation de ces récepteurs [17]. Utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de chacun d'entre

eux, ces travaux ont mis en évidence que les cellules de la lignée des monocytes et des macrophages, ainsi que les cellules NK expriment les deux récepteurs, que les fibroblastes et les cellules épithéliales expriment surtout le récepteur p55, alors que les lymphocytes T et B expriment un peu de chaque récepteur mais, après activation, expriment surtout le récepteur p75. Ces études ont également montré que, si le TNF α lie de façon indifférente l'un ou l'autre des récepteurs, la régulation de ces deux récepteurs se fait de manière indépendante. Le récepteur p55 intervient plutôt dans la cytotoxicité, l'activité antivirale, la prolifération fibroblastique et l'induction de NF κ B, alors que le récepteur p75 est associé à la prolifération des thymocytes et des lignées de cellules T cytotoxiques. La liaison du TNF α à son récepteur membranaire va aboutir soit à l'activation des voies d'apoptose, soit à l'activation des voies de la transcription des gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation.

Le TNF α provient d'un précurseur constitué par une molécule transmembranaire de 26kd. Celle-ci est clivée par une enzyme, la TACE (TNF α converting enzyme) en un fragment sécrété de 17kd [18]. Pour être actifs, les fragments de 17kd vont s'assembler en trimères circulants (3 monomères de 17kd) ; ainsi le TNF α peut exercer sa fonction soit à distance par la forme soluble, soit lors de contacts intercellulaires par la forme transmembranaire [19].

Les facteurs qui induisent la synthèse du TNF α sont essentiellement des facteurs bactériens et des stimuli immunologiques qui agissent via les voies de signalisation intracellulaires de NF κ B (nuclear factor- κ B) et des MAPK (mitogen activated protein kinases) [20,21].

Le NF κ B libre exerce un rôle d'activateur de la transcription de nombreux gènes, notamment ceux de la sélectine, de l'ICAM, du VCAM, de l'IL-8, de la Cox-2, de l'IL-1 et du TNF α .

L'activation de kinases en cascade mène à la synthèse d'un facteur de transcription, l'AP-1. Ce facteur AP-1 induit la transcription de nombreux gènes, notamment ceux des cytokines pro-inflammatoires (dont le TNF α) et des métalloprotéases [21].

La régulation de la synthèse du TNF α se fait également au niveau du promoteur de son gène d'environ 5kd situé sur le chromosome 6. Ce promoteur du TNF α possède des sites de fixation pour divers facteurs de transcription, en particulier pour NF κ B et AP-1, mais aussi pour d'autres facteurs comme l'AP-2, le NF-AT, Ets, FP-1, C/EBP bêta et CRE (cyclic adenosine monophosphate response element).

La régulation de la synthèse du TNF α se fait au niveau post-transcriptionnel de l'ARN messager (ARNm) [22]. Parmi les séquences régulatrices d'ARNm, la séquence « AURE » (Adenosine-Uridine-Rich-Element) semble particulièrement importante comme on l'a constaté dans un modèle de souris transgénique [23] dont l'ARNm du TNF α n'a pas de séquence « AURE » : ces souris sécrètent des quantités trop importantes de TNF α et développent des arthrites chroniques ainsi qu'une maladie inflammatoire digestive. La séquence « AURE » diminue donc la transduction de l'ARN du TNF α .

La synthèse du TNF α est encore régulée par divers mécanismes non spécifiques, dont la synthèse de nucléotides cycliques qui interfèrent avec les facteurs de transcription du TNF α . Ainsi, l'AMPc inhibe la synthèse de TNF α alors que la GMPc va l'augmenter. Des prostanoïdes tels que la PGE2 et la PG12 inhibent la synthèse de TNF α en augmentant la concentration intracellulaire en AMPc.

En connaissant les différentes étapes de la synthèse, libération et action du TNF α on peut imaginer des possibilités de blocage de cette cytokine : régulation de l'action cellulaire du TNF α membranaire et soluble par inhibition des formes biologiquement actives par des anticorps monoclonaux anti-TNF α ou des récepteurs solubles TNF α , inhibition des voies de signalisation de NF κ B et MAPK, inhibition de la libération protéolytique du TNF α par la métalloprotéinase TACE en bloquant celle-ci, action sur la régulation post-transcriptionnelle de la production du TNF α via les protéines AURE [24].

Actuellement sont commercialisés des anticorps monoclonaux anti-TNF α et des récepteurs solubles TNF α . Des travaux intéressants sur l'inhibition de la TACE sont en cours de développement [25].

I.1.2. Rôle physiologique du TNF α

Cette cytokine joue un rôle important dans le développement du système immunitaire, l'organisation du système lymphoïde et la régulation de la fonction lymphocytaire. C'est un médiateur précoce de l'inflammation [15]. Ses principaux effets sont les suivants:

- Sur les médiateurs solubles :
Il induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1, -6, -8, et de chémokines pro-inflammatoires comme le RANTES, le MIP1 α , le MCP1 et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation comme les PGE2, les leucotriènes, le PAF, l'oxyde nitrique, les ions O²⁻. Le TNF α joue un rôle dans l'induction de la douleur, de la fièvre, de la cachexie et de l'asthénie.
- Cellulaire :
Il active les lymphocytes, les neutrophiles et les macrophages. Il induit la prolifération des fibroblastes et des synoviocytes qui vont constituer le panus, et fait sécréter des métalloprotéases (collagénases, gélatinases, stromélysines) qui sont responsables en partie de la destruction ostéo-cartilagineuse. Il agit également sur les ostéoclastes dont il stimule le recrutement et l'activation via le système RANK/ RANKL. Par ailleurs il diminue l'activité des ostéoblastes. Il est donc partiellement responsable des lésions destructrices observées au cours de la PR.
- Sur l'apoptose :
Il est susceptible d'induire l'apoptose.
- Sur l'hématopoïèse :
Son inhibition entraîne une augmentation de l'hémoglobine (Hb) et une diminution du nombre de plaquettes, de monocytes et de polynucléaires circulants.
- Sur les vaisseaux :

Il augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (ICAM1, VCAM1, E-selectine) et stimule l'angiogenèse.

Il semble actuellement que le $\text{TNF}\alpha$ joue un rôle plutôt systémique et pro-inflammatoire alors que l'IL-1 a des actions plutôt locales et destructrices sur l'os et le cartilage [24].

Parmi les actions systémiques du $\text{TNF}\alpha$ on peut citer :

- ✓ La fièvre et l'asthénie par effet hypothalamique
- ✓ L'hyper leucocytose et la thrombocytose par effet médullaire
- ✓ Le syndrome inflammatoire biologique par effet hépatique
- ✓ L'amaigrissement et la raideur par effet musculaire

Les actions locales se traduisent par :

- ✓ La néovascularisation et l'augmentation des molécules d'adhésion par effet vasculaire
- ✓ Les interactions cellulaires par effet migratoire
- ✓ Les proliférations et sécrétions cellulaires par effet sur la synoviale
- ✓ La dégradation matricielle par effet ostéo-cartilagineux

Le $\text{TNF}\alpha$ interagit avec les autres cytokines monocytaires pro-inflammatoires, notamment l'IL-1, -12, -15, -18, et anti-inflammatoires, notamment l'IL-10, mais aussi avec les cytokines lymphocytaires T.

Par simplification, on sépare les lymphocytes T en cellules Th1 qui produisent classiquement l'IL-2, l'IL-17, l'IFN δ et le $\text{TNF}\alpha$, cytokine pro-inflammatoires et les cellules Th2 qui produisent l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 qui ont une action anti-inflammatoire. Les lymphocytes T qui représentent la population cellulaire majoritaire infiltrant la synoviale rhumatoïde sont principalement de type Th1.

Au cours de la PR il existe un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8) et le système anti-inflammatoire (IL-4, IL-10, IL-

13, récepteurs solubles du $\text{TNF}\alpha$, antagoniste du récepteur de l'IL-1) en faveur des cytokines pro-inflammatoires.

Le $\text{TNF}\alpha$ occupe une place majeure parmi les cytokines pro-inflammatoires.

Son rôle central dans la PR a été décrit initialement en 1990 par l'équipe de MAINI au Kennedy Institute of Rheumatology à Londres qui a trouvé une élévation de sa production dans le liquide synovial et le sérum de PR actives. Le $\text{TNF}\alpha$ joue un rôle clé car il régule l'expression de nombreuses autres cytokines. Il est ainsi une cible thérapeutique intéressante dans la PR [25].

I.2. Inhibiteurs biologiques du $\text{TNF}\alpha$

I.2.1 Inhibiteurs non spécifiques

Le $\text{TNF}\alpha$ peut être modulé de manière non spécifique par les corticoïdes, le methotrexate, le thalidomide ou la pentoxifylline.

Ces deux dernières molécules ont fait l'objet d'études ouvertes au cours de PR sévères ou de maladies de Crohn [26-28].

Il existe encore certaines cytokines dits « cytokines anti-inflammatoires » comme l'IL-4, l'IL-10, et l'IL-13 qui exercent une régulation négative sur le $\text{TNF}\alpha$ [24].

I.2.2 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux anti- $\text{TNF}\alpha$ agissent en bloquant les molécules libres du $\text{TNF}\alpha$. Ils ont de plus un effet cytotoxique sur les cellules activées car ils se fixent sur les molécules transmembranaires du $\text{TNF}\alpha$ et inhibent certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6. Ces anticorps inhibent aussi la sécrétion des métalloprotéases, ont une action anti-angiogénique et diminuent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales ce qui réduit la migration des cellules sanguines vers la membrane synoviale.

Actuellement quatre anticorps monoclonaux anti-TNF α sont connus : le cA2, le CDP571, le CDP870 et le D2E7 [29]. Les trois premiers sont de composition chimérique (origine humaine et murine) alors que le troisième est totalement humanisé et produit par génie génétique.

- Le cA2 ou infliximab (REMICADE®) est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1998 et en France depuis le 01/08/2000 par le laboratoire Schering-Plough [30]. C'est un anticorps monoclonal chimérique construit par fusion des régions antigéniques variables d'un anticorps monoclonal murin avec les régions conservées d'une immunoglobuline humaine IgG1K. Ce produit est à 75% humain. Il a l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la PR et la spondylarthrite ankylosante.
- Le CDP571 n'a pas reçu l'AMM. Il est construit par fusion des régions antigéniques variables d'un anticorps monoclonal murin avec les régions conservées d'une immunoglobuline humaine IgG4K. Ce produit est à 95% humain. Il fixe le TNF α soluble avec une affinité comparable à celle du cA2 mais le cA2 semble 10 fois plus efficace sur les paramètres cliniques de la PR. Ceci pourrait être lié à la nature de l'isotope de l'agent utilisé.
- Le CDP870 a été développé par les laboratoires Pharmacia. Il s'agit d'un fragment Fab humanisé de TNF α -pegylé. L'administration se fait par voie sous-cutanée en une injection mensuelle. La posologie recommandée n'est pas encore déterminée définitivement.
- Le D2E7 ou adalimumab (HUMIRA®) est disponible actuellement en France, pour le traitement de la PR [31,32]. Depuis le 22 septembre 2003, il est disponible sans ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) à l'hôpital. Il est commercialisé par le laboratoire Abbott. C'est un anticorps monoclonal anti-TNF α entièrement humanisé produit par génie génétique. Sa demi-vie est de 12 jours. Il est utilisé sous forme d'injections sous-cutanées tous les 15 jours, à raison de 40 mg par injection.

I.2.3 Récepteurs solubles

Les deux récepteurs solubles du $\text{TNF}\alpha$, p55 et p75, ont été développés comme cibles thérapeutiques sous forme de protéines de fusion associant deux molécules du récepteur soluble du $\text{TNF}\alpha$ et le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1.

- Le récepteur soluble p55 (lenercept) issu des laboratoires Roche n'a pas poursuivi son développement.
- Le récepteur soluble p75 (etanercept) est commercialisé aux Etats-Unis depuis novembre 1998 par les laboratoires Wyeth-Lederle sous le nom d'ENBREL® dans l'indication PR et l'arthrite chronique juvénile (ACJ). Il a également l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le rhumatisme psoriasique, avec une disponibilité actuellement hospitalière [33]. En France, il vient d'être disponible en officine de ville pour la PR et l'ACJ depuis le 05/09/2003. Cette molécule agit par inhibition compétitive du $\text{TNF}\alpha$ sur les récepteurs de surface de cette cytokine. C'est une protéine de fusion du récepteur p75 Fc du $\text{TNF}\alpha$ produite entièrement par génie génétique (protéine de fusion comportant d'une part le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 et d'autre part deux molécules de récepteurs solubles p75 du $\text{TNF}\alpha$).

Il s'utilise par voie sous-cutanée à raison de 2 injections de 25 mg/semaine chez l'adulte. Sa demi-vie est de 115 heures.

I.2.4 Autres voies d'inhibition du $\text{TNF}\alpha$: oligonucléotides anti-gènes, inhibiteurs chimiques de la TACE, anti-HLA DR4

Mise à part les anticorps et récepteurs soluble anti- $\text{TNF}\alpha$, d'autres thérapeutiques visant à inhiber le $\text{TNF}\alpha$ sont en voie de développement. Ainsi, les oligonucléotides antigènes [34], les inhibiteurs chimiques de la TACE [35,36], et les anti-HLA DR4 [37] paraissent prometteurs.

II. TRAITEMENT DE LA PR PAR INFLIXIMAB

Nous développerons dans ce travail uniquement les données concernant l'IFX.

II.1. Pharmacologie de l'infliximab

II.1.1. Description de la molécule

Le cA2 ou infliximab (REMICADE®) est un anticorps monoclonal chimérique construit par fusion des régions antigéniques variables d'un anticorps monoclonal murin, dirigé spécifiquement contre le $\text{TNF}\alpha$ humain, avec les régions conservées d'une immunoglobuline humaine IgG1K [30].

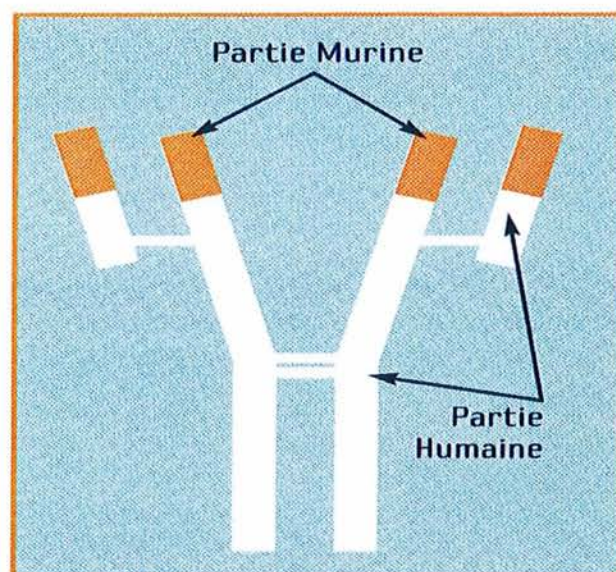


Schéma 1 : Description de la molécule
(Reproduit de : REMICADE®. Monographie.)

Il se lie avec une forte affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du $\text{TNF}\alpha$ mais pas à la lymphotoxine α ($\text{TNF}\beta$).

Son poids moléculaire est d'environ 149100 daltons.

REMICADE® se présente sous forme d'une poudre stérile, blanche et lyophilisée pour perfusions intraveineuses. Chaque flacon à usage unique contient 100mg d'infliximab, du saccharose, du polysorbate 80, du phosphate monosodique et du phosphate disodique. Il n'y a pas d'agent conservateur.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à T° ambiante (+25C°). Il est recommandé de l'administrer dès que possible après la restitution et dilution (dans les 3 heures) vu l'absence de conservateur.

L'administration se fait en perfusion intraveineuse sur au moins 2 heures (à une vitesse maximale de 2 ml/min). Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 2 heures après la perfusion en raison du risque d'effets indésirables.

II.1.2 Pharmacodynamie

L'infliximab est classé parmi les agents immunosuppresseurs sélectifs.

Il inhibe la fonction du TNF α et diminue ainsi l'expression de chémokines (MCP1, MIP2, RANTES), de molécules d'adhésion endothéliales (ICAM-1, VCAM-1) et d'autres cytokines (IL-1, IL-6), diminue le recrutement et l'activation leucocytaire et la production de protéines de l'inflammation.

Il a démontré son efficacité *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, l'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans une grande variété de tests biologiques. Il prévient la polyarthrite rhumatoïde chez des souris transgéniques et permet aux articulations lésées de cicatriser.

In vivo, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF α humain, ce qui conduit à la perte de bio activité du TNF α . Des concentrations élevées de TNF α ont été trouvées dans les articulations des patients atteints de PR active. L'infliximab diminue l'infiltration de cellules inflammatoires dans l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Après traitement par cet anti-TNF α les patients présentent des taux sériques diminués d'IL-6 et de CRP par rapport aux valeurs de base.

La sécurité et l'efficacité de l'infliximab ont été évaluées au cours de l'essai ATTRACT [12].

II.1.3. Pharmacocinétique

Des perfusions intraveineuses uniques de 1, 3, 5, 10, ou 20 mg/kg d'infliximab produisent des augmentations linéaires proportionnelles à la dose de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est indépendant de la dose administrée ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire (V_d médian= 3-4,1l).

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas temps dépendants.

Les voies d'élimination de l'infliximab ne sont pas identifiées.

A la dose unique de 3 mg/kg la valeur médiane de C_{max}= 77 µg/ml.

La demi-vie d'élimination terminale moyenne de cette dose est de 8 jours.

	3 mg/kg
Concentration sérique maximale (C _{max})	77 µg/ml
Volume de distribution (V _d)	3 litres
Demi-vie (T _{1/2})	8 jours

Tableau 1 : Paramètres pharmacodynamiques médians

Chez la plupart des patients l'infliximab peut être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après une perfusion à la dose recommandée de 3 mg/kg pour la PR.

L'administration répétée d'infliximab conduit à une légère accumulation dans le sérum après la 2^e dose. Le profil de concentration sérique après la 3^e perfusion est pratiquement superposable à celui observé après une seule perfusion d'une même dose.

II.1.4. Indications

- Selon les RCP, l'IFX « est indiqué pour réduire les signes et les symptômes chez les patients présentant une **polyarthrite rhumatoïde** active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ».

Selon les recommandations de l'EULAR, l'IFX est indiqué pour le traitement de la PR active (DAS28 >3,2 ou association de 5 articulations gonflées, douloureuses à la pression et de paramètres biologiques anormaux : VS $\geq$ 28mm1eh, CRP $\geq$ 20 mg/l), résistant à un traitement de fond bien conduit comportant du methotrexate (à une posologie de 20mg/semaine pendant au moins 3 mois).

L'infliximab est donc réservé aux PR ayant eu un échec d'au moins un traitement de fond dont le methotrexate utilisé suffisamment longtemps aux doses maximales autorisées et tolérées et ce en dehors de réactions d'intolérance et de contre indications au methotrexate. En cas de rechute à la suite d'une rémission prolongée il est recommandé de ne pas considérer celle-ci comme un échec thérapeutique et de reprendre le traitement ayant induit la rémission avant de discuter de l'indication d'un anti-TNF α [38,39].

L'utilisation des agents modulant le TNF α dans les PR débutantes est actuellement discutable. La recommandation est d'utiliser le methotrexate injectable à dose suffisante et, en cas d'échec ou de résultat insuffisant, d'envisager un traitement par infliximab [40].

L'infliximab doit être prescrit en coadministration avec un immunosuppresseur, généralement le methotrexate, pour diminuer les réactions d'hypersensibilité retardée et l'échappement thérapeutique progressif sous infliximab seul, possiblement lié à la formation d'anticorps dirigés contre la partie chimérique de l'anticorps monoclonal [41].

Dans la PR, la posologie d'infliximab est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 2 heures suivie de perfusions supplémentaires aux semaines 2 et 6 après la 1^e perfusion, puis toutes les 8 semaines.

En cas de non réponse au traitement 8-16 semaines après son début il convient de l'arrêter.

- Traitement de la **maladie de Crohn** [42] active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué ou non toléré.

La posologie est de 5 mg/kg d'infliximab administré en perfusion unique d'une durée de 2 heures.

Traitement de la maladie de Crohn fistulisée chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive.

On réalise une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la 1^e perfusion.

- Traitement de la **spondylarthrite ankylosante** [43] chez les patients ayant des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

La posologie est de 5 mg/kg à S0, S2, S6, puis ensuite toutes les 6 à 8 semaines. Si un patient ne répond pas à S6, aucun traitement supplémentaire par IFX ne doit être administré.

II.1.5. Contre indications

Il convient d'être vigilant quant à la survenue d'effets indésirables infectieux, tumoraux ou auto-immuns sous infliximab [44].

Toute **tuberculose** active est une contre indication pour l'utilisation de l'infliximab. En cas de tuberculose inactive, latente, un traitement prophylactique anti-tuberculeux doit être mis en oeuvre avant initiation de l'infliximab, en accord avec les recommandations nationales. Il faut évaluer le rapport bénéfice/ risque du traitement anti-TNFα car jusqu'à fin octobre 2001 environ 130 cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par infliximab. Avant tout début de traitement il

faut une anamnèse détaillée à la recherche de facteurs de risque tuberculeux et réaliser une intra-dermo-réaction et une radiographie pulmonaire.

D'autres **infections** telles que sepsis, abcès et infections opportunistes contre indiquent un traitement par infliximab. Depuis sa mise sur le marché les cas d'infection sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec environ 100 décès au milieu de l'année 2001.

Toute **néoplasie** ou **hémopathie** récente (<5ans) contre indique l'utilisation de l'infliximab même si les taux et incidences de tumeurs cancéreuses et troubles lymphoprolifératifs observés sous anti-TNF α sont similaires à ceux de la population générale. D'août 1998 à août 2001, 139 cas de tumeurs cancéreuses ont été signalées chez les patients traités.

L'infliximab est contre indiqué dans les **maladies neurologiques démyélinisantes**. Des cas d'aggravation de sclérose en plaques ont été rapportés.

La **grossesse** et l'**allaitement** sont une contre indication à l'infliximab. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée pendant le traitement et au moins 6 mois après.

L'**hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients contre indique l'utilisation de l'infliximab. Des réactions allergiques graves ont été décrites sous ce traitement.

L'**insuffisance cardiaque** modérée à sévère (classe III-IV de la NYHA) doit faire renoncer à l'emploi de l'infliximab. Des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance cardiaque légère (classe I-II). Pendant le traitement il faut régulièrement surveiller la fonction cardiaque du patient.

Les manifestations cliniques de type **lupiques** doivent faire arrêter le traitement.

Il convient d'éviter de traiter les **enfants** de moins de 17 ans par manque de données de sécurité et d'efficacité. De même il faut rester prudent durant l'utilisation de l'infliximab chez le **sujet âgé**.

Si le traitement ne peut être interrompu avant une **intervention chirurgicale** il faut surveiller le patient étroitement vis à vis de la survenue d'infections.

II.2. Efficacité thérapeutique de l'infliximab dans la PR

Il faut régulièrement évaluer la réponse thérapeutique à l'infliximab et se rappeler qu'il est inutile et coûteux de poursuivre ce traitement chez un patient non répondeur. La réponse thérapeutique est classiquement évaluée par les critères de l'ACR (American College of Rheumatology) ou le DAS (Disease Activity Score).

Les critères de réponse recommandés sont :

- Une amélioration du $DAS_{28} \geq 1,2$ [Tableau 2]
- Un DAS_{28} dont la valeur absolue est $\leq 3,2$
- Une amélioration des critères de réponse de l'ACR d'au moins 20% [Tableau 2']

Le score DAS est un indice d'origine statistique combinant articulations douloureuses (AD), articulations gonflées (AG), vitesse de sédimentation (VS) et, éventuellement, l'état général (EG).

Score DAS^*_{28} (4 variables) :

$$0,56 \sqrt{AD_{28}} + 0,28 \sqrt{AG_{28}} + 0,70 \ln (VS) + 0,014 (EG)$$

Score DAS^*_{28} (3 variables) :

$$0,56 \sqrt{AD_{28}} + 0,28 \sqrt{AG_{28}} + 0,70 \ln (VS) + 0,016$$

* Score calculé sur 28 articulations

Tableau 2 : Le score DAS_{28}

Un patient est considéré comme ayant répondu favorablement à un traitement si, sous l'effet du traitement, il répond aux critères suivants :

Amélioration de la douleur évaluée par un indice articulaire d'au moins 20%

ET

Amélioration du nombre de synovites d'au moins 20%

ET

Amélioration d'au moins 20% dans 3 des 5 paramètres suivants :

1. douleur évaluée par le patient
2. appréciation globale du patient
3. appréciation globale du médecin
4. impotence fonctionnelle appréciée par le patient
5. inflammation biologique (VS ou PCR)

Tableau 2' : Critères de réponse thérapeutique de l'ACR.

(Selon : Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. Arthritis Rheum 1995 ;38 :727-735.)

II.2.1. Données de la littérature

II.2.1. Chez l'animal

Un modèle classique de PR chez l'animal est celui d'arthrite induite au collagène chez la souris (CIA). L'injection de collagène de type II en intradermique chez des souris provoque une arthrite.

Une des études de WILLIAMS [45] porte sur des souris mâles DBA/1 auxquelles on injecte du collagène bovin. On observe alors l'apparition d'érythème et/ou de gonflement articulaire sur 10 jours. Après administration d'un anti-TNF α à l'animal, on observe une diminution du nombre d'arthrites. Cette amélioration clinique est encore plus spectaculaire lors de l'association d'un anti-IL1 à l'anti-TNF α [46]. D'autres études chez l'animal montrent l'efficacité thérapeutique de l'infliximab [47,48].

II.2.2. Chez l'homme

- La première étude évaluant l'efficacité de l'infliximab chez l'homme est celle rapportée par ELLIOTT en 1993 [11]. Il s'agit d'une étude ouverte de phase I/II sur 20 PR suivies durant 8 semaines.

On constate une efficacité clinique et biologique (PCR, VS, FR) de l'infliximab administré à raison de 20 mg/kg en perfusion intraveineuse. Ainsi on note une amélioration significative de l'index articulaire de Ritchie qui baisse de 28 à 6 entre le début de l'étude et 6 semaines après. De la même manière diminue le nombre d'articulations tuméfiées de 18 à 5 et la PCR chute de 39,5 mg/l à 8 mg/l. On observe encore une réduction significative du taux sérique d'amyloïde A et d'IL-6.

La tolérance du traitement est bonne avec toutefois deux épisodes infectieux mineurs et l'apparition d'anti-ADN à des taux élevées chez deux patients, sans manifestations cliniques lupiques.

- L'étude randomisée en double aveugle versus placebo (PCB) du même auteur en 1994 [49,50], portant sur 73 PR actives, confirme ces données. Les patients sont répartis en 3 groupes : un groupe PCB (n=24), un groupe recevant l'infliximab à 1 mg/kg (n=25) et un groupe recevant l'infliximab à 10 mg/kg (n=24).

Quatre semaines après le début de l'étude, seulement 2 des 24 patients du groupe PCB atteignent les critères de réponse de Paulus 20% contre 19 des 24 patients sous infliximab 10 mg/kg et 11 des 25 patients traités par infliximab 1 mg/kg. Plus de la moitié des patients sous infliximab 10 mg/kg répondent à l'index Paulus 50%.

On observe une chute significative de la PCR, VS et du taux des plaquettes. Le taux d'hémoglobine est amélioré, surtout sous fortes doses d'infliximab, et on note une tendance à l'abaissement du taux de leucocytes.

Deux effets indésirables majeurs sont rapportés : un patient sous infliximab 1 mg/kg développe une broncho-pneumopathie possiblement liée au traitement et un patient sous infliximab 10 mg/kg présente une fracture pathologique de la clavicule probablement sans rapport avec le traitement.

- En 1998, MAINI [51] publie une étude évaluant l'efficacité de l'infliximab (IFX) en association avec le methotrexate (MTX). Il s'agit d'une étude en double

aveugle contre PCB chez 101 PR actives malgré un traitement bien conduit par MTX. Les patients sont répartis en sept groupes et suivis sur 26 semaines avec administration du traitement à S0, S2, S6, S10 et S14.

Groupe 1 : PCB + MTX 7,5 mg	(n=14)
Groupe 2 : IFX 1 mg/kg + MTX 7,5 mg	(n=14)
Groupe 3 : IFX 1 mg/kg sans MTX	(n=15)
Groupe 4 : IFX 3 mg/kg + MTX 7,5 mg	(n=15)
Groupe 5 : IFX 3 mg/kg sans MTX	(n=14)
Groupe 6 : IFX 10 mg/kg + MTX 7,5 mg	(n=14)
Groupe 7 : IFX 10 mg/kg sans MTX	(n=15)

Environ 60% des patients sous infliximab 3 ou 10 mg/kg, avec ou sans MTX, atteignent l'index Paulus 20%. Le MTX semble avoir une action synergique avec l'IFX car il prolonge la réponse Paulus 20% chez plus de 60% des patients du groupe IFX à 1 mg/kg.

La durée moyenne de la réponse Paulus 20% est de 16,5 semaines dans le groupe 4 et de 17,2 semaines dans le groupe 5 (IFX à 3 mg/kg, avec ou sans MTX).

La durée de cette réponse est de plus de 18 semaines dans le groupe 6 contre 10,4 semaines dans le groupe 7 (IFX à 10 mg/kg, avec ou sans MTX).

En ce qui concerne la réponse Paulus 50%, la durée de la réponse est plus longue lors de l'administration concomitante de l'IFX et du MTX que lors de l'administration de l'IFX seul. Sous IFX 3 ou 10 mg/kg, avec ou sans MTX, le taux de réponse Paulus 50% est d'environ 60%, ce qui est considérablement plus que le taux de réponse sous PCB + MTX. Cette réponse se maintient chez les 60% de patients jusqu'à la 16^e semaine et chez ceux des groupes 4 et 6 même jusqu'à la 26^e semaine.

On constate un échappement thérapeutique dans les groupes 1 et 3 (57% et 33% respectivement) par rapport aux groupes 2, 4, 5, 6, et 7 (0%, 0%, 7%, 7%, et 13% respectivement).

La réduction de 70-90% du nombre d'articulations douloureuses, tuméfiées, et de la PCR est maintenue pendant les 26 semaines chez les patients du groupe 6.

Le traitement a été bien toléré même si l'on note plus d'effets indésirables mineurs dans le groupe IFX (82,8%) que dans le groupe PCB (57,1%). 7 patients ont arrêté l'étude pour cause d'effet adverse sévère : 5 pour urticaire, prurit ou frissons, 1 pour

éruption érythémateuse diffuse une semaine après la 4^e perfusion et 1 pour infection urogénitale.

- La plus grande étude évaluant l'efficacité de l'IFX chez l'homme est l'étude internationale ATTRACT qui a été publiée en 1999 [12]. C'est une étude de phase III, en double aveugle, contre PCB, portant sur 428 PR actives malgré un traitement par MTX. Les patients sont répartis en un groupe PCB et un groupe recevant l'IFX. Le traitement est administré à S0, S2, S6, puis toutes les 4 ou 8 semaines pendant 30 semaines.

Groupe 1 : PCB (n=88)

Groupe 2 : IFX (n=340) gr.2.1. : IFX 3 mg/kg/ 8 semaines (n=86)

2.2. : IFX 3 mg/kg/ 4 semaines (n=86)

2.3. : IFX 10 mg/kg/ 8 semaines (n=87)

2.4. : IFX 10 mg/kg/ 4 semaines (n=81)

La réponse ACR 20% est obtenue rapidement dans tous les groupes avec plus de la moitié de répondeurs dans le groupe 2 à la 2^e semaine et environ 90% de répondeurs dans le groupe 2 à la 6^e semaine. A la 30^e semaine, 50-60% des patients sous IFX répondent aux critères ACR 20%.

On constate également une nette amélioration clinique selon les critères ACR 50% et 70% dans le groupe 2 par rapport au groupe 1.

Le taux de FR baisse dans le groupe 2 mais pas dans le groupe 1.

On note une chute de la PCR de 60-70% sous IFX (contre 9% sous PCB) entre le début et la fin de l'étude.

Il y a moins de patients qui arrêtent l'étude pour inefficacité du traitement dans le groupe IFX que dans le groupe PCB (3% versus 8%).

L'efficacité et la sécurité d'utilisation semblent optimales lors de l'administration de l'IFX toutes les 8 semaines à la posologie de 3 mg/kg.

Le taux d'infections est plus élevé dans le groupe IFX 10 mg/kg (gr.2.3. :64%, gr.2.4. :73%) que dans les autres (gr.1. :40%, gr.2.1. :53%, gr.2.2. :47%) mais le nombre d'effets indésirables sévères n'est pas plus élevé sous IFX que sous PCB (9-13% versus 16%).

Cette étude montre qu'à 30 semaines, les patients bénéficiant d'une association MTX-IFX présentent une amélioration supérieure à ceux traités par MTX seul. Ceci se retrouve également lorsqu'on prolonge l'étude jusqu'à 54 semaines.

D'après Lipsky [52], à la 54^e semaine, 26% des patients sous IFX 3 mg/kg toutes les 8 semaines, ont des taux sériques d'IFX indétectables. Or, l'obtention d'une réponse ACR 20% et d'une chute de la PCR, se voit plus fréquemment chez les patients ayant des taux sériques d'IFX élevés. Les modèles pharmacocinétiques laissent présager une augmentation du taux sérique d'IFX lors du raccourcissement de l'intervalle entre deux perfusions ou de l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF α . Ceci pourrait servir lors de certaines PR qui répondent insuffisamment au traitement.

L'extension de cette étude à 102 semaines [53,54] a montré aussi bien l'efficacité clinique et biologique de l'IFX que son effet structural. En effet, les lésions radiologiques sont stabilisées par cet anti-TNF α .

- D'autres auteurs, comme KAVANAUGH [55], rapportent l'efficacité de l'IFX dans les PR résistant à un traitement par MTX seul à 10 mg/semaine. Lors de la première phase de cette étude, 28 PR reçoivent une perfusion unique, en aveugle, soit d'un PCB, soit d'IFX à 5, 10, ou 20 mg/kg. L'efficacité du traitement est évaluée à J0, J3, S1, S2, S4, S6, S8, S10, et S12. Les patients qui tolèrent bien cette 1^e perfusion (23/28) rentrent alors dans la 2^e phase de cette étude où ils reçoivent trois perfusions d'IFX à 10 mg/kg à S12, S20, et S28. L'efficacité thérapeutique est évaluée à S16, puis toutes les 2 semaines jusqu'à S40.

Phase 1 (n=28) : Groupe 1 : PCB (n=7)

Groupe 2 : IFX 5mg/kg (n=7)

Groupe 3 : IFX 10 mg/kg (n=7)

Groupe 4 : IFX 20 mg/kg (n=7)

Phase 2 (n=23) : IFX 10 mg/kg

Quatre vingt un pourcent des patients sous IFX répondent aux critères ACR 20% à un moment quelconque de la phase 1, contre 14% des patients sous PCB. La plupart des patients répondent au traitement dès la 1^e ou 2^e se et signalent une amélioration

tout au long des 12 semaines. Le taux de réponses ACR 20% est identique entre les trois groupes traités par IFX. A la 12^e semaine, les critères ACR 20% sont encore atteints par 52% des PR sous IFX.

Vingt trois patients (4 PCB et 19 IFX) rentrent dans la phase 2 de l'étude. 3 de ces patients arrêtent l'étude en raison d'effets indésirables : un pour cellulite du membre supérieur du côté de la perfusion, un pour troubles de la vigilance, céphalées, et un pour rash vasculaire. 10 patients présentent un ou plusieurs épisodes infectieux nécessitant une antibiothérapie.

Parmi les 19 PR sous IFX, 11 (58%) répondent aux critères ACR 20% jusqu'à la 40^e semaine et 7 (37%) aux critères ACR 50%. On note une amélioration durable de la douleur et tuméfaction articulaire, du score HAQ, de l'évaluation de la douleur par le patient, de l'appréciation globale de la maladie par le patient et le médecin, de la CRP et de la VS.

Toutes ces études montrent donc bien l'efficacité thérapeutique de l'IFX dans les PR résistant au MTX.

II.3. Tolérance de l'IFX

II.3.1. Réactions à la perfusion

Une réaction aiguë à la perfusion est définie comme un événement indésirable se produisant pendant la perfusion ou au cours des 2 heures suivantes ce qui justifie de garder le patient en surveillance à l'hôpital.

Dans la base de données de sécurité d'emploi [56] concernant 913 patients (771 traités par IFX, dont 660 PR et 192 traités par PCB), on note 17% de réactions à la perfusion sous IFX versus 7% sous PCB. Les réactions les plus fréquemment signalées sont des symptômes non spécifiques tels que céphalées, nausées, fièvre ou frissons, des réactions allergiques à type de prurit ou d'urticaire, des réactions cardio-pulmonaires telles que douleur thoracique, hypo- ou hyper-tension artérielle ou dyspnée. 2% de l'ensemble des patients arrêtent le traitement pour réaction à la perfusion.

Le résumé des caractéristiques de l'IFX [44] signale des pourcentages de réaction à la perfusion similaires : 19% des patients sous IFX présentent une réaction aiguë à la perfusion versus 8% des patients sous PCB. Environ 3% des perfusions d'IFX s'accompagnent de symptômes non spécifiques, 0,7% de prurit ou d'urticaire, et 1% de réactions cardio-pulmonaires. 1,9% des patients arrêtent le traitement. Les effets adverses observés pendant ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion, surviennent plus fréquemment au cours de la 1^e perfusion (8%) puis diminuent (7% lors de la 2^e perfusion, 6% lors de la 3^e, 4% lors de la 4^e, etc.).

Les réactions d'hypersensibilité sont moins fréquentes si l'on ralentit le débit de la perfusion. Les symptômes régressent rapidement après ralentissement de la perfusion ou après administration d'un anti-histaminique [57].

Dans l'étude ATTRACT en phase III [12] sur 428 PR et 88 PCB, la plupart des réactions à la perfusion sont des réactions peu sévères et transitoires. Seulement deux patients sous IFX arrêtent le traitement (un pour urticaire, un pour dyspnée). 2,3% des patients sous IFX présentent une hypotension artérielle (versus 2,3% des patients sous PCB), 1,2% des patients sous IFX font un urticaire (versus 0% sous PCB) et 0,6% des patients sous IFX signalent une dyspnée (versus 0% sous PCB).

MORENO [58], dans son étude récente portant sur 72 PR, dont 53 traitées par Infliximab + methotrexate et 19 par etanercept (dont 3 en association avec le methotrexate), signale la survenue de réactions à la perfusion d'IFX chez 9 patients (12,5%).

SHERGY [59] relève un plus grand nombre d'arrêts liés à une réaction à la perfusion lors de l'administration de l'IFX sur 1 heure (4/197 patients càd 2%) par rapport à l'administration de l'IFX sur 2 heures (6/553 patients càd 1%). Les réactions les plus fréquemment rencontrées sont des céphalées, un prurit, un urticaire, un flush, une dyspnée, une toux, et une hypertension artérielle. Ces symptômes régressent rapidement sous anti-histaminiques et/ou corticoïdes.

L'incidence des réactions à la perfusion est positivement corrélée avec le nombre de perfusions administrées et la présence de HACA et négativement corrélée avec les traitements immunosuppresseurs adjuvants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le MTX et les corticoïdes.

Des réactions d'hypersensibilité retardée à la perfusion d'IFX ont été signalées après un intervalle plus ou moins long sans IFX [60]. Ainsi, chez 40 patients bénéficiant

d'une réintroduction de l'IFX après 2-4 ans sans traitement, 10 patients présentent des effets indésirables 3-12 jours après la perfusion. Parmi les symptômes rencontrés on note des arthralgies, myalgies, de la fièvre, un rash, du prurit, un oedème facial, une urticaire, une dysphagie et des céphalées. Chez 6 de ces patients, les effets adverses sont considérés comme graves.

La plupart des réactions à la perfusion sont donc « bénignes » et réversibles suite au ralentissement de la perfusion ou à l'administration d'anti-histaminiques et/ou de corticoïdes. Des réactions sévères de type choc anaphylactique sont rares et doivent faire arrêter immédiatement le traitement.

En cas de réintroduction du traitement après une longue période sans IFX, il faut guetter l'apparition de signes d'hypersensibilité retardée.

II.3.2. Auto-anticorps et affections auto-immunes

➤ ACAN, anti-ADN, syndrome lupique

Tout comme chez l'animal, le déficit ou l'inhibition du $TNF\alpha$, peut provoquer l'apparition d'anticorps anti-nucléaires (ACAN) et d'anticorps anti-ADN natif (anti-ADN) chez l'homme.

CENTOCOR [61], signale l'apparition d'ACAN sous IFX chez 36% (128/357) des patients à la fin de l'étude versus 24% (85/357) à l'entrée de l'étude. 9% des patients développent des anti-ADN. Il n'y a pas d'anticorps anti-RNP, -Sm, -Ro, et -La.

3/771 (0,39%) patients [56,60] présentent des symptômes en faveur d'un lupus induit par le médicament : 1 sujet atteint de MC présente une arthrite migratoire, 1 patient atteint de PR présente une pleuro-péricardite et 1 autre patient atteint de PR développe un rash facial en ailes de papillon ainsi qu'un rash localisé aux avant-bras. Une atteinte rénale ou du système nerveux n'est constatée chez aucun de ces patients. Les symptômes disparaissent à l'arrêt de l'IFX et sous traitement médical de courte durée.

Dans la lettre d'information aux prescripteurs de 2002 [44], le laboratoire signale que le nombre de patients ACAN+, traités par IFX, est passé de 43% avant le traitement

à 57% lors de la dernière évaluation. Des anti-ADN apparaissent chez environ 17% des patients sous IFX.

L'étude de MAINI [51] portant sur 101 PR recevant soit l'IFX (87), soit un PCB (14), montre que 7 patients sous IFX (8%) développent des anti-ADN de type IgM.

Un patient recevant de l'IFX à 3 mg/kg en association avec le MTX présente un syndrome lupique clinique à la 17^e semaine (3 semaine après la dernière perfusion d'IFX) avec accentuation des arthralgies, fièvre, dyspnée, et douleur thoracique liées à une pleuro-péricardite. Ce patient n'a pas d'ACAN, ni d'anti-ADN avant le traitement mais présente des taux d'anti-ADN de type IgG élevés (174 UI/ml au test de Farr) à la 14^e semaine de l'étude. Les symptômes régressent sous corticoïdes et les taux d'anti-ADN se normalisent en 8-10 semaines.

L'étude du même auteur parue en 1999 [12], portant sur 428 PR, dont 240 traités par IFX et 88 par PCB, retrouve la présence d'anti-ADN chez 54 patients (16%) sous IFX. Ces anticorps ont été détectés par le test de Farr selon un seuil de positivité à 10 UI/ml. Seulement 15 patients (4%) ont des titres d'anticorps ≥ 25 UI/ml. Aucun des patients ne présente d'anti-ADN à l'entrée dans l'étude.

Seulement 1 des 340 patients traités par IFX présente un syndrome lupique clinique après la 2^e perfusion d'IFX à 10 mg/kg. L'expression clinique se résume à un rash facial et une éruption érythémateuse au niveau des mains et des avant-bras. Le titre d'ACAN passe de 1/40 à l'entrée de l'étude, à 1/80 au moment des manifestations cutanées ; il n'y a pas d'anti-ADN. Après arrêt du traitement, les lésions régressent.

En 2000, KAVANAUGH [55], dans son étude portant sur 28 PR, retrouve des anti-ADN chez 4/25 des patients sous IFX.

Un patient présente un rash pouvant témoigner d'un syndrome lupique clinique. Le taux d'anti-ADN est de 73 UI/ml à la 20^e semaine et indétectable trois mois après, lorsque la symptomatologie a disparu.

CHARLES [62] compare l'incidence des ACAN des patients sous IFX à celle des patients sous PCB lors d'une étude ouverte, randomisée, parue en novembre 2000. Cette étude portant sur 193 PR (156 sous IFX, 37 sous PCB) montre que l'incidence des ACAN dans le groupe IFX augmente de 29% avant le début du traitement à 53%

après le traitement. Dans le groupe PCB, seulement 1/37 (3%) des patients présentent des ACAN après le traitement.

Chez 22/156 (14%) des PR sous IFX, on retrouve des anti-ADN au Clift test, avec un délai moyen d'apparition de ces anticorps de 6,3 semaines (4-10 semaines). Il s'agit d'anticorps de type IgM, sauf pour un patient chez lequel il s'agit d'IgM, G, et A. Ces 22 patients bénéficient d'une autre technique de dosage des anti-ADN (orthoRIA) qui montre une positivité d'anti-ADN chez 11/22 patients. Si on prend donc comme définition de l'apparition d'anti-ADN leur positivité à la fois au Clift test et en orthoRIA, l'incidence de ces anticorps sous IFX est de 7% (11/156).

Des anticorps anti-chromatine sont retrouvés chez 22/22 patients, des anti-histone chez 2/22 patients.

Seulement 1/156 (0,6%) des PR sous IFX développe un syndrome lupique clinique sous forme de fièvre, toux sèche, et éruption au niveau des pieds 11 semaines après le début du traitement, qui se complète 5 semaines plus tard par des sueurs, une douleur thoracique et une dyspnée entrant dans le cadre d'une pleuro-péricardite. Les symptômes régressent en 8 semaines sous corticoïdes (17,5 mg de prednisolone). La patiente présente des anti-ADN de type IgG, A, et M.

SELLAM [63], dans son étude portant sur 56 PR traitées par IFX, 71% développent des ACAN à S22, versus 24% à S0 ($p < 0,001$). Vingt neuf pour cent des patients présentent également des anticorps anti-ADN à S22 (versus zéro patients avant début du traitement).

Récemment, VERMEIRE [64] a présenté les résultats de son analyse sur l'incidence des ACAN et leur signification clinique chez 125 maladies de Crohn. Après deux ans de traitement par IFX, on retrouve des ACAN chez 71/125 patients (56,8%). Plus de la moitié de ces patients ont vu apparaître les ACAN après la première perfusion et plus de trois quart étaient ACAN positifs après trois perfusions. Des anti-ADN ont été détectés chez 32,6% des patients. Deux malades présentent un lupus clinique et une anémie hémolytique.

Une équipe belge [65,66] a étudié 62 PR sous IFX et a constaté également l'induction d'ACAN par le traitement : 51/62 (82%) des patients développent des ACAN à S30 versus 32/62 (52%) à S0. Sept patients (11%) présentent des anti-ADN et cinq (8%) des anti-nucléosomes. Il n'y a pas de cas de syndrome lupique clinique. Cette même équipe a constaté une induction d'anti-ADN chez des

spondylarthropathies traitées par IFX : 6/35 (17%) des patients développent des anti-ADN à S34 versus zéro patients avant le début du traitement. Les anti-ADN induits par l'IFX sont de type IgM ou IgA, avec une apparition plus précoce des IgM que des IgA. Il n'y a pas eu de cas de lupus clinique.

Etude : auteur, année	PR (n)	IFX (n)	PCB (n)	ACAN (%)	Anti-ADN (%)	Lupus clinique
CENTOCOR, 1998	771	357		36%	9%	0,39%
CENTOCOR, 2002				57%	17%	/
MAINI, 1998	101	87	14		8%	1%
MAINI, 1999	428	340	88		16%	0,2%
KAVANAUGH, 2000	28	25			16%	4%
CHARLES, 2000	193	156	37	53%	7% (Clift + orthoRIA) 14% (clift)	0,6%
DE RYCKE, 2002		62		82%	11%	0%
SELLAM, 2003	56	56	0	71%	29%	/

Tableau 3 : Résumé de l'incidence des ACAN + anti-ADN dans la littérature.

D'autres cas isolés de lupus cliniques induits par l'IFX ont été publiés depuis 2002. FAVALLI [67] rapporte notamment le cas d'une femme de 69 ans qui, avant sa 6^e perfusion d'IFX, présente une fièvre >38°C, une synovite active, des myalgies, un rash érythémateux et une sensation de malaise générale. La symptomatologie clinique s'accompagne de la présence d'ACAN à 1 :160, d'anti-ADN, d'une baisse du complément, d'une hypergammaglobulinémie et d'une augmentation de la VS. La symptomatologie est régressive en 8 semaines après arrêt de l'IFX et sous corticothérapie orale.

L'équipe de rhumatologie de Rouen rapporte également un cas de lupus induit par l'IFX [68].

L'imputabilité de l'IFX est difficile à démontrer dans ces lupus « induits » et la valeur diagnostique et pronostique des anti-ADN est controversée. Les anti-ADN observés sous IFX sont de type IgM ou IgA, alors que dans le syndrome lupique ils sont de

type IgG. Ceci, ainsi que l'absence d'induction d'autres auto-anticorps lupiques spécifiques comme les anti-nucléosomes et l'absence de manifestations cliniques évocatrices de lupus, est plutôt rassurant et laisse penser que les anti-ADN sous IFX ne sont pas pathogènes. Le mécanisme d'induction des anti-ADN par l'IFX reste inconnu à ce jour.

PAULUS [69] ne retrouve pas de différence significative entre l'apparition d'ACAN $\pm$ anti-ADN avant ou après instauration d'un traitement de fond (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, sels d'or) chez 276 PR débutantes, séropositives, suivies pendant plus de sept ans. La plupart des anticorps sont déjà présents avant l'introduction du traitement de fond ; certains patients anticorps positifs avant traitement deviennent négatifs par la suite et vice versa. Il en déduit que la présence de ces anticorps est difficilement imputable à la thérapeutique. Nous pouvons donc nous interroger de la même manière sur le rôle des ACAN survenant sous IFX.

Par ailleurs il convient de rappeler que la PR en elle-même peut s'accompagner de stigmates auto-immuns, notamment d'ACAN, avec des taux variant de 36% à 39% lors de leur recherche en immunofluorescence sur cellules Hep-2 [70,71]. C'est donc difficile de déterminer le lien entre ces anticorps et la pathologie inflammatoire sous-jacente ou le traitement par IFX.

Dans la littérature, l'induction d'auto-anticorps dans la PR est rapportée sous IFX avec des taux d'ACAN allant de 36 à 82% et des taux d'anti-ADN allant de 8 à 29%. La grande variabilité des résultats peut être expliquée par les différentes techniques de dosage utilisées pour la recherche de ces anticorps. En effet, plus de 40 ans après la découverte des ACAN, les dosages restent problématiques car il n'y a pas de sérologie ou de test standard. Chaque test ne détecte qu'une partie du spectre des ACAN ce qui explique l'hétérogénéité de la réponse des auto-anticorps dans les différentes études.

Malgré le pouvoir à priori non pathogène des ACAN $\pm$ anti-ADN observés chez les patients sous IFX, ce traitement anti-TNF α est fortement déconseillé, voire contre-indiqué en cas de lupus clinique. Certains auteurs se sont néanmoins risqués à utiliser l'IFX pour le traitement du lupus. Ainsi, FIEHN [72], a rapporté le cas d'une femme de 31 ans atteinte de lupus avec manifestations poly arthritiques sévères, résistant à différents traitements, dont l'azathioprine, le methotrexate, le mucophenolate mofetil et la prednisone, traitée avec succès par l'association IFX 3,5 mg/kg et azathioprine 100 mg/j. Après la perfusion elle a signalé une nette réduction

du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, une baisse du syndrome inflammatoire biologique et du DAS-28. Elle a pu arrêter les opioïdes et diminuer sa corticothérapie orale de 60 mg à 10 mg/j. L'efficacité se maintient à S15, avec administration des perfusions toutes les quatre semaines. Les taux d'ACAN et anti-ADN sont stables. C'est un des premiers cas publié de lupus traité avec succès par IFX.

➤ Vascularites, maladies neurologiques démyélinisantes, hépatites

Parmi les manifestations auto-immunes signalées sous IFX, nous relevons les vascularites, les maladies neurologiques démyélinisantes et les hépatites.

▪ Vascularites

Les vascularites sont des affections caractérisées par une atteinte inflammatoire systémique de la paroi vasculaire et du tissu conjonctif péri vasculaire associée à des lésions de nécrose fibrinoïde [73]. Elles peuvent toucher les vaisseaux de petit, moyen ou gros calibre ce qui explique la diversité des manifestations cliniques et la difficulté de classification de ces affections. La plupart des classifications récentes tiennent compte et du type cellulaire de l'infiltrat et du calibre des vaisseaux atteints. Les vascularites médicamenteuses sont le plus souvent de type leucocytoclasiques, touchant les petits vaisseaux [74,75]. Elles reposent sur des mécanismes d'hypersensibilité de type III de la classification de Gell et Coombs. Elles sont dues à des dépôts de complexes immuns circulants (CIC) dans la peau ou les membranes filtrantes, engendrant l'activation du complément avec libération de substances vasoactives permettant alors la migration des CIC et des polynucléaires entre les cellules endothéliales. Les polynucléaires sont responsables de la production de protéases détruisant les vaisseaux par nécrose fibrinoïde.

Dans la littérature on retrouve plusieurs cas de manifestations cutanées auto-immunes évocatrices de vascularite sous IFX.

Le premier cas rapporté par BRION [76] est celui d'une femme de 78 ans qui présente une éruption érythémato-papuleuse diffuse 4 jours après la 4^e injection d'ETC. L'analyse histologique conclut à un lupus discoïde.

Le même auteur signale un rash associé à un purpura des membres inférieurs chez une femme de 58 ans après la 7^e injection d'ETC. L'anapathologie révèle une vascularite nécrotique.

GALARIA [77] présente le cas d'un homme de 58 ans avec une réaction au site d'injection associée à un érythème extensif et des lésions purpuriques sur le tronc et les extrémités 2 semaines après le début de l'ETC. La biopsie cutanée, réalisée à deux endroits différents, est en faveur d'une vascularite leucocytoclasique.

Chez ces deux auteurs, les lésions régressent à l'arrêt du traitement anti-TNF α et sous corticothérapie à 1 mg/kg/j en 2 semaines.

McCAIN [78] rapporte le cas d'une femme de 73 ans qui signale une éruption érythémato-papuleuse et nodulaire du tronc et des extrémités après la 8^e injection d'ETC. L'étude histologique révèle un aspect typique de vascularite leucocytoclasique.

L'ETC est poursuivi dans un premier temps puis arrêté 4 mois plus tard suite à l'extension des lésions papuleuses et nodulaires et l'apparition d'une nouvelle lésion ecchymotique du coude droit. Des tentatives de réintroduction de l'ETC se solde à deux reprises par un échec : chaque réintroduction est suivie d'une nouvelle éruption.

Plusieurs mois après l'arrêt de l'ETC, une tentative de traitement par IFX provoque des lésions identiques de vascularite.

Cette observation est intéressante car elle montre une forte corrélation temporelle entre le moment d'administration de l'anti-TNF, son arrêt, sa réintroduction et la survenue des lésions cutanées, et ceci tant pour l'ETC que pour l'IFX.

Auteur, année	Sexe	âge	etanercept	clinique	histologie
BRION, 1999	femme	78 ans	4 ^e injection	Eruption érythémato- papuleuse	Lupus discoïde
BRION, 1999	femme	58 ans	7 ^e injection	purpura	Vascularite nécrotique
GALARIA, 2000	homme	58 ans	4 ^e injection	Erythème, purpura	Vascularite leucocytoclasique
McCAIN, 2002	femme	73 ans	8 ^e injection, réintroduction +IFX	Éruption érythémato- papuleuse et nodulaire	Vascularite leucocytoclasique

Tableau 4 : Résumé de quelques cas de vascularite survenus sous IFX dans la littérature.

Actuellement plus de 30 cas de vascularite sous IFX sont rapportés dans la littérature, dont 25 cas résumés dans la base de données WHO de septembre 2002 [79].

Paradoxalement, alors que l'IFX semble bien induire des vascularites, ce traitement a été utilisé pour mettre en rémission des patients atteints de vascularite réfractaire aux traitements usuels.

BOOTH [80] signale la rémission de 5 vascularites sur 6 (3 granulomatoses de Wegener et 3 polyangéites microscopiques) par une perfusion d'IFX de 200mg réalisée une fois par mois pendant trois mois. Ces patients étaient réfractaires auparavant à des corticothérapies prolongées et des immunosuppresseurs. Parallèlement à la rémission clinique, l'auteur signale une diminution du syndrome inflammatoire biologique alors que le taux d'ANCA reste inchangé.

BARTOLUCCI [81] rapporte 10 vascularites (7 granulomatoses de Wegener, 2 vascularites rhumatoïdes et 1 cryoglobulinémie) en rémission partielle voire complète sous IFX à 5mg/kg administré à J1, J14, J42, puis toutes les 8 semaines jusqu'à 6 mois. Le score d'activité de la vascularite de Birmingham (BVAS) est de 9,1 en moyenne (4-15) à l'entrée et s'abaisse à 1,9 (0-4) à J42 puis 1,3 (0-4) à M6.

D'autres auteurs [82,83] ont administré l'IFX dans le cadre de maladies de Behçet, dont une avec atteinte cérébrale [83]. Chez cette dernière patiente, âgée de 59 ans, l'IFX a été administré à raison de 5 mg/kg à S0, S2, et S6. Dès les vingt quatre premières heures elle signale une amélioration clinique et une semaine après la première perfusion est notée une normalisation des lésions décrites suite à une imagerie en résonance magnétique. Après la deuxième perfusion on assiste à une rémission complète avec maintien de l'efficacité du traitement jusqu'à huit semaines après la troisième perfusion.

UNGER [84] a récemment décrit trois cas de vascularites rhumatoïdes spectaculairement améliorés après trois perfusions d'IFX à raison de 3 mg/kg. Ces trois patients (deux hommes et une femme) résistaient au traitement habituel par bolus de corticoïdes et perfusions de cyclophosphamide.

Il faudra certainement d'autres observations pour mieux comprendre le mécanisme d'action de l'IFX dans le cadre des vascularites afin de juger si cet anti-TNF α s'avère efficace dans le traitement de ces atteints.

- Maladies neurologiques démyélinisantes

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central avec probable réaction auto-immune responsable de l'atteinte myélinique. Le TNF α semble jouer un rôle capital dans la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires observées au sein de la substance blanche [85]. Dans le modèle animal d'encéphalo-myélite expérimentale (EAE), on constate que le taux de TNF α est corrélé à l'activité de la maladie. Lors d'une poussée d'EAE, les taux de TNF α et les lymphocytes T augmentent dans le LCR. L'administration répétée de TNF α augmente la sévérité et la durée de l'EAE et peut provoquer des poussées. En culture, le TNF α et les lymphocytes T sont directement toxiques sur les oligodendrocytes, cellules formant la myéline. L'administration d'anti-TNF α chez l'animal bloque l'EAE.

Quelques études concernant l'administration d'anti-TNF α dans la SEP ont été réalisées chez l'homme.

VAN OOSTEN [86] rapporte en 1996 deux cas de SEP traités par IFX. L'IFX est ainsi utilisé à visée thérapeutique chez une femme de 26 ans présentant de nombreuses poussées invalidantes et une augmentation des lésions cérébrales malgré un traitement bien conduit par méthylprednisolone, et chez une autre femme de 25 ans présentant une aggravation de sa maladie malgré les corticoïdes. Ces deux patientes reçoivent chacune deux perfusions d'IFX à 2 semaines d'intervalle. Après la 1^{re} perfusion on note une augmentation du nombre de lésions cérébrales à l'IRM sur les séquences T1 avec injection de gadolinium. Après administration de l'IFX on note également une élévation du taux de lymphocytes, d'IgG et de VCAM-1 dans le LCR témoignant d'une activation immunitaire intrathécale. Les taux sériques de VCAM-1 et ICAM-1 ont tendance à diminuer au niveau sérique.

En 1999 [87], des observations similaires sont rapportées sous etanercept (ETC). Cette étude porte sur 167 patients atteints de SEP traités par PCB ou ETC 10, 50, ou 100 mg en intraveineux toutes les 4 semaines pendant 48 semaines. Une évaluation clinique neurologique est réalisée à J0, puis toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, puis à S36 et S48. Le contrôle IRM cérébrale est fait à J0, puis toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. On constate une augmentation des poussées de 2%, 68%, et 50% sous ETC aux doses respectives de 10, 50, ou 100 mg. La régression de la poussée dans le temps est dose dépendante c'est-à-dire la poussée sera d'autant plus courte que la posologie d'ETC est faible. Globalement on note une aggravation clinique chez 67% des patients du groupe PCB versus 77%, 90%, et 93% des patients sous ETC à 10, 50, et 100 mg. Il n'y a pas de différence significative dans l'évaluation des lésions cérébrales en IRM entre les deux groupes. Ces observations incitent à la prudence lors de l'emploi d'anti-TNF α dans la SEP même si les raisons d'aggravation de la maladie ne sont pas claires.

ROBINSON [88] émet plusieurs hypothèses concernant l'inefficacité des anti-TNF α dans la SEP contrairement à son efficacité dans la PR et la MC.

Cette discordance peut être liée à l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux anti-TNF α et donc à l'impossibilité pour le médicament de neutraliser les lésions cérébrales et d'empêcher l'apparition de nouvelles lésions.

Une autre hypothèse est celle de la majoration des phénomènes dysimmunitaires par modification des cellules présentatrices d'antigènes, augmentation de

l'expression du récepteur des cellules T et diminution de l'apoptose de cellules potentiellement auto-réactives. L'augmentation du nombre et du degré d'activation de ces cellules auto-réactives spécifiquement dirigées contre la myéline peut donc ainsi expliquer les lésions de démyélinisation.

Il convient donc de rester prudent et de ne pas utiliser les anti-TNF α chez des patients atteints de maladies neurologiques démyélinisantes.

- Hépatites

Dans la littérature, un seul cas d'hépatite aiguë, accompagnée d'une élévation des ACAN et des anti-ADN, est retrouvé [89]. Il s'agit d'une femme de 36 ans atteinte de PR fortement séropositive, qui, après la 3^e perfusion d'IFX, présente un tableau d'hépatite avec céphalées, syndrome grippal, amaigrissement, ictère cutanéomuqueux et poussée articulaire inflammatoire. Il existe une cytolyse hépatique (ALAT=448 UI/L, ASAT=1100 UI/L) et les ACAN sont à 1 :640 (versus 1 :20 avant le traitement) avec présence d'anti-ADN de type IgG, IgM, et IgA. Les sérologies de l'hépatite B et C sont négatives, il n'y a pas d'anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondries, ou anti-microsomaux. Après arrêt de l'IFX et sous corticoïdes la symptomatologie clinique régresse et les enzymes hépatiques se normalisent. Six mois plus tard les ACAN sont à 1 :160 avec persistance d'anti-ADN.

Vu la chronologie et l'absence d'argument en faveur d'une hépatite auto-immune ou d'une cholangite sclérosante à la biopsie hépatique, la présence d'une inflammation portale avec de nombreux lymphocytes, cellules plasmocytaires, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, l'hypothèse d'hépatite aiguë médicamenteuse à l'IFX paraît la plus plausible.

II.3.3. Anticorps spécifiques anti-infliximab

Malgré la bonne efficacité clinique de l'IFX, on note chez certains patients une réduction de la durée de la réponse au cours des perfusions successives, voir un échappement thérapeutique. Ceci peut être lié à l'apparition d'anticorps spécifiques anti-infliximab (HACA « human antichimeric antibodies ») dirigés contre la partie chimérique du produit. Il apparaît également que les patients développant ces

anticorps sont plus susceptibles de développer des réactions liées à la perfusion [57].

MAINI [51] signale l'apparition de HACA chez 17,4% des patients recevant l'IFX dans son étude multicentrique en double aveugle contre PCB portant sur 101 PR (14 traitées par PCB, 87 par IFX). Ces anticorps ont été dosés 12 semaines après la dernière perfusion d'IFX (S26). Le pourcentage de patients qui développent des HACA est inversement proportionnel à la posologie d'IFX administrée : 53% des patients traités par IFX 1 mg/kg développent ces anticorps, 21% des patients traités par IFX 3 mg/kg et 7% de ceux traités par 10 mg/kg. L'association de l'IFX à de faibles doses de MTX limite l'apparition de ces anticorps : présence de HACA chez 15%, 7%, et 0% des patients aux doses respectives de 1 mg/kg, 3 mg/kg, et 10 mg/kg d'IFX en association avec le MTX. Ces observations suggèrent que la tolérance immunologique de l'IFX est induite par des posologies plus fortes d'IFX et se trouve encore renforcée par l'administration simultanée de MTX.

Lors de l'étude ATTRACT [12] portant sur 428 PR, des analyses intermédiaires recherchant la présence de HACA, sont réalisées sur deux groupes de patients []. Le 1^{er} groupe (n=77) est celui des patients ayant arrêté le traitement et le 2^e (n=98) celui des patients traités toutes les 8 semaines pendant 54 semaines. Les patients reçoivent depuis le début de l'étude soit un PCB, soit l'IFX à 3 mg/kg ou 10 mg/kg à S0, S2, S6, puis toutes les 4 ou 8 semaines.

Lors de l'analyse intermédiaire, 45/77 des patients du groupe 1 sont traités par IFX. La recherche de HACA est réalisée chez 32/45 de ces patients. Seul un patient (3%) développe des HACA à de faibles concentrations de 1 :10. Il ne présente pas d'effets indésirables associés.

Dans le groupe 2, 84/98 des patients sont traités par IFX. La recherche de HACA est réalisée chez 76/84 de ces patients. Deux (2,6%) développent des anticorps dirigés contre l'IFX (un à une concentration de 1 :40, sans effets indésirables et l'autre à une concentration de 1 :320, associé à une réaction urticarienne à S54).

L'incidence de l'apparition de ces anticorps est donc faible ($\leq 3\%$) dans cette étude lors de l'administration répétée d'IFX pour PR active.

La même année, RUTGEERTS [90] publie son étude sur 73 maladies de Crohn traitées par IFX. La recherche de HACA a pu être réalisée chez 47 de ces patients (pour 24 patients les dosages ont été irréalisables du fait de la persistance d'IFX à de trop fortes concentrations sériques, et pour 2 patients il n'y a pas eu de prélèvement sanguin disponible). Sept patients (15%) développent des HACA à des taux faibles.

KAVANAUGH [55] signale également l'apparition de HACA et la difficulté de leur dosage du fait des taux résiduels d'IFX dans le sang des patients.

Seulement 8/21 sérums de patients traités par IFX lors de la phase 1 de l'étude sont analysables pour la recherche de HACA. 2/8 (25%) présentent des anticorps à des concentrations faibles de 1 :10.

En phase 2 de l'étude, 9 sérums sont testés à la recherche de HACA. 4/9 (44%) présentent ces anticorps à des taux faibles < 1 :40.

On n'observe pas de corrélation entre l'apparition de ces anticorps dirigés contre l'IFX et l'efficacité clinique ou les effets indésirables. Il apparaît donc que, même si l'IFX est immunogénique, les taux de ces anticorps anti-médicament sont bas et sans traduction clinique.

LIPSKY [13] signale également la difficulté de dosage des HACA en raison des taux résiduels d'IFX dans le sang. Il en détecte chez 5/60 (8%) des patients traités. Ces anticorps sont présents à des taux faibles.

Dans une cohorte de 199 patients atteints de MC, on recherche des HACA chez 134 sujets [56]. Ces anticorps sont présents chez 18/134 (13%) des patients à de faibles concentrations $\leq 1 :20$. Les patients qui reçoivent un traitement immunomodulateur associé développent moins d'anticorps.

Dans la Lettre d'information aux prescripteurs et pharmaciens, CENTOCOR [61], signale le développement de HACA chez 47/199 (24%) des patients traités par IFX et immunosuppresseur et chez 33/90 (37%) de ceux traités par IFX seul. Certains patients qui développent de grandes quantités d'anticorps présentent des preuves d'efficacité diminuée et sont plus susceptibles de développer des réactions à la perfusion.

L'étude récente de BAERT [91] portant sur 125 MC traitées par IFX à raison de 5 mg/kg à S0, S2, S6 $\pm$ renouvellement du traitement en cas de réponse initiale puis récursive, montre que le développement de HACA est corrélé à un risque accru de réactions à la perfusion et une durée de réponse plus courte, due à des concentrations sériques d'IFX plus basses. Sur un suivi moyen de 36 mois (25-48 mois), 76/125 (61%) de patients développent des HACA, dont 46/125 (37%) avec un taux ≥ 8 μ g/ml. Lorsque le taux de HACA est ≥ 8 μ g/ml, la durée moyenne d'efficacité du traitement est de 35 jours alors que pour des taux < 8 μ g/ml, l'efficacité est de 71 jours. Cette étude montre également que la prise concomitante d'immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, methotrexate) prévient la formation de HACA et réduit ainsi l'incidence des réactions à la perfusion et augmente la durée de réponse.

Pour vraiment déterminer la signification clinique de l'apparition des anticorps dirigés spécifiquement contre l'IFX il faudra d'autres études. Malheureusement le dosage de ces anticorps n'est pas standardisé et quasi inaccessible. En plus, en raison de problèmes méthodologiques, un résultat de dosage négatif n'exclut pas la présence d'anticorps dirigés contre l'IFX.

Il convient également d'essayer de déterminer si l'utilisation de l'un ou de l'autre immunosuppresseur offre une plus grande protection contre l'immunogénicité. Le methotrexate (MTX) paraît intéressant : bien que les concentrations sériques maximales d'IFX sont identiques avec ou sans MTX, le taux de disparition de l'IFX est plus lent dans une étude chez des patients prenant du MTX que chez ceux recevant de l'IFX seul [54].

Afin d'éviter le problème d'immunogénicité, des anticorps humanisés et humains sont actuellement produits et étudiés. Reste à montrer que ces produits sont associés à une incidence réduite de l'immunogénicité et un ratio augmenté efficacité / tolérance.

Auteur, année	Nombre de patients (n)	HACA (%)
MAINI, 1998	101	17,4
	15 (IFX 1 mg/kg)	53
	14 (IFX 3 mg/kg)	21
	15 (IFX 10 mg/kg)	7
	14 (MTX+IFX 1 mg/kg)	15
	15 (MTX+IFX 3mg/kg)	7
	14 (MTX+IFX 10 mg/kg)	0
WAGNER, 1999	32 (groupe 1)	3
RUTGEERTS, 1999	47	15
	76 (groupe2)	2,6
KAVANAUGH, 2000	8 (phase 1)	25
	9 (phase 2)	44
LIPSKY, 2000	60	8
SCHAIBLE, 2001	134	13
CENTOCOR, 2002	199 (IFX+immunosuppresseur)	24
	90 (IFX seul)	37
BAERT, 2003	125 (IFX+immunosuppresseur)	61

Tableau 5 : Résumé de l'incidence des HACA dans la littérature.

II.3.4. Infections

Le TNF α est essentiel pour lutter contre les infections à germes intracellulaires. Chez les patients sous IFX, les défenses contre l'infection sont altérées ce qui les expose à des infections opportunistes ou d'autres infections telles un sepsis. Ceci doit inciter le praticien à réaliser une surveillance clinique attentive avant, pendant et après le traitement par IFX. L'élimination du produit prenant jusqu'à six mois, la surveillance

clinique doit être maintenue pendant toute cette période. La littérature fait état principalement d'infections du tractus respiratoire et urogénital.

MAINI [51] rapporte 32,2% (28/87) d'infections nécessitant une antibiothérapie chez les patients sous IFX+MTX, versus 21,4% (3/14) chez ceux traités par PCB+MTX. La plupart des infections sont d'origine respiratoire, urinaire ou cutanée. Deux cas d'infections sévères sous IFX et MTX sont rapportés : un premier patient développe une endophtalmie bactérienne sévère après la 5^e perfusion, l'autre patient décède d'un choc septique à staphylocoque après la 3^e perfusion.

Dans l'étude ATTRACT [12] portant sur 428 PR, dont 86 traitées par PCB et 342 traitées par IFX, répartis en quatre groupes, le nombre d'effets indésirables sévères (nécessitant une hospitalisation ou mettant en jeu le pronostic vital) n'est pas plus élevé dans les différents groupes IFX (9-13%) que dans le groupe PCB (16%).

L'incidence globale des infections est significativement plus élevée chez les patients sous IFX 10 mg/kg (68%) que chez ceux sous IFX 3 mg/kg (50%) et chez ceux sous PCB (40%). Parmi ces infections sont citées celles du tractus respiratoire, les sinusites, les rhinopharyngites, les stomatites et les infections urogénitales. On dénombre 29% de sujets (124/428) présentant des infections nécessitant une antibiothérapie, avec 21% (18/86) sous PCB et 31% (106/342) sous IFX..

Chez LIPSKY [13], le nombre de patients présentant une infection nécessitant une antibiothérapie est similaire dans le groupe MTX seul (35%) et le groupe MTX+IFX (44%). Il ne semble pas exister de différence significative en terme d'infections sévères dans les deux groupes (8% versus 6%).

L'étude récente de NEVEN [92], portant sur 102 PR, retrouve également une incidence des infections identique dans le groupe de patients traités par IFX à la posologie habituelle de 3 mg/kg et celui sous PCB. Cependant, l'incidence des infections sous IFX augmente lors de posologies d'anti-TNFα plus élevées à 10 mg/kg ; il signale ainsi 43,3% d'épisodes infectieux sous IFX 10 mg/kg versus 26,3% sous IFX 3 mg/kg.

L'évaluation de la prévalence des épisodes infectieux sous anti-TNF α entre octobre 1999 et décembre 2002, chez 81 patients ayant reçus au moins un traitement anti-TNF α (dont 50/81 l'IFX et 2/81 l'association infliximab – etanercept), confirme l'absence de majoration de risque infectieux sévère sous anti-TNF α par rapport à la population normale [93]. 4/81 (5%) ont présenté des infections sévères (une septicémie à streptocoque A, une pneumonie, une pyélonéphrite à colibacille, une staphylococcie) et 28/81 (35%) des infections bénignes, notamment du tractus respiratoire et urinaire.

Même si la plupart auteurs [56,60] montrent qu'il n'y a pas de risque accru d'infections graves avec l'IFX par rapport au PCB, il convient de rester vigilant.

Il convient notamment de rechercher systématiquement une tuberculose car plusieurs observations suggèrent un rôle inducteur de l'IFX dans l'apparition ou la réactivation d'une affection à *Mycobacterium tuberculosis*. BONILLA [94] signale une incidence de tuberculose latente chez plus d'un tiers des patients sous IFX dans son étude rétrospective portant sur 66 patients.

KEANE [95] rapporte 70 cas de tuberculoses apparues pendant ou après le traitement par IFX pour PR (47), MC (18), ou autre rhumatisme inflammatoire (5). Le délai moyen entre le début du traitement et le développement de la tuberculose est de 12 semaines (1-52 semaines).

55/70 patients reçoivent simultanément un ou plusieurs autres traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes (45), le MTX (35), l'azathioprine (6) ou la ciclosporine (1).

Plus de la moitié des patients présentent une tuberculose extra-pulmonaire et un quart des patients une tuberculose disséminée. Parmi les atteintes extra-pulmonaires, on note l'atteinte lymphatique, péritonéale, pleurale, méningée, entérique, para vertébrale, osseuse, génitale et vésicale.

8/70 patients (11%) ont des antécédents de primo-infection tuberculeuse.

Dès le diagnostic, le traitement par IFX est arrêté et les anti-tuberculeux instaurés. Malgré cela, 12/70 patients (17%) décèdent.

SHERGY [59] signale le décès d'un patient âgé de 62 ans atteint de tuberculose pulmonaire.

Aux Etats-Unis, plus de 400 cas d'infections granulomateuses, dont 242 cas de tuberculose, ont été rapportés entre 1998 et 2002 [96]. Avant de débuter le traitement il faut donc systématiquement rechercher une tuberculose active ou latente.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par IFX ne doit pas être initié. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement prophylactique anti-tuberculeux doit être mis en oeuvre avant initiation de l'IFX.

Deux schémas prophylactiques sont proposés par l'AFSSAPS [97,98]:

- Soit l'association de Rifampicine 10 mg/kg/j + Pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant 2 mois
- Soit l'association de Rifampicine 10 mg/kg/j + Isoniazide 4 mg/kg/j pendant 3 mois (ou RIFINAH® 2 cp/j) ou Isoniazide seul pendant 9 mois chez les personnes âgées, les insuffisants hépatocellulaires ou les cirrhotiques

Cette prophylaxie anti-tuberculeuse doit être débutée au moins 3 semaines avant le début de l'IFX. En cas de positivité du liquide de tubage gastrique, le traitement prophylactique est remplacé par un traitement curatif.

Le traitement curatif de la tuberculose s'effectue comme suit :

- Tri thérapie par Rifampicine 10 mg/kg/j + Isoniazide 4 mg/kg/j + Pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant 2 mois puis bi thérapie (R + I)
- En cas de résistance aux antibiotiques précités, on associe de l'Ethambutol pendant les 2 premiers mois de traitement
- La durée totale de traitement est de 6-9 mois pour une tuberculose pulmonaire ou lymphatique isolée, 9 mois pour une tuberculose disséminée, et 12 mois pour une atteinte osseuse ou neuroméningée

Après traitement d'une tuberculose, l'IFX ne devrait pas être instaurée avant au moins 2 mois.

Pour FURST [99], en cas d'intradermoréaction positive et de signes cliniques évocateurs de tuberculose sous anti-TNF α , il convient de traiter le patient par isoniazide pendant neuf mois ou rifampicine pendant quatre mois. En cas de risque accru de tuberculose, on associera deux à quatre antibiotiques pendant deux à trois

mois. En cas d'intradermoréaction négative, mais de radiographie pulmonaire suspecte, il faut rechercher une histoplasmosse ou d'autres affections opportunistes.

Différentes infections opportunistes sous IFX ont été signalées, comme la pneumocystose [100], l'aspergillose [101], l'histoplasmosse [102], la listériose [103] et les infections sévères à *candida* [104].

Le patient doit être informé du risque infectieux sous IFX et le médecin soigneusement rechercher des signes révélateurs pour guider les examens complémentaires adaptés.

II.3.5. Autres événements indésirables

➤ Néoplasies

La responsabilité de l'IFX dans le développement de cancers ou lymphomes n'est pas claire. Du fait de la maladie inflammatoire sous-jacente (PR ou MC), les sujets sont plus à risque de désordres malins par rapport à la population « saine » générale. Ainsi, le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif pour un patient présentant une PR par rapport à la population générale est multiplié par huit. De même, il semble que les traitements immunosuppresseurs, comme par exemple l'azathioprine, augmentent le risque de lymphome chez les patients présentant une MC.

En 1998, CENTOCOR [61] signale la survenue de désordres lymphoprolifératifs chez 7 patients sous IFX (1 atteint de MC, 5 PR, et 1 VIH). Tous ces patients ont bénéficié d'autres immunosuppresseurs auparavant de type prednisone, methotrexate et/ou azathioprine.

5 patients développent un lymphome à cellules B, un, un lymphome de type Hodgkin et un, un myélome multiple. L'âge moyen de leur survenue est de 57 ans (36-74 ans) et la durée d'évolution de la MC est de 30 ans, celle de la PR 16 ans (5-36 ans) et celle du VIH est inconnue. Les désordres lymphoprolifératifs surviennent après une ou plusieurs perfusions d'IFX.

A noter que 3 patients ont déjà présenté des signes potentiels d'atteinte lymphatique avant le traitement par IFX : un a présenté une lymphopénie, un autre des adénopathies évoluant depuis une douzaine d'années, et le dernier une splénomégalie chronique avant le début de l'étude.

Dans les RCP de 2002 [44], CENTOCOR fait état de l'apparition de 4 cas de lymphomes et 10 autres cas de pathologies malignes sur 1385 années patient suivis sur trois ans contre 1 cas de pathologie maligne chez les 189 années patient traités par PCB. D'août 1998 à août 2001, 139 cas de tumeurs cancéreuses ont été rapportés, dont 47 chez des patients atteints de MC, 71 chez des patients atteints de PR et 21 chez des patients atteints d'autres affections. Pendant cette période on estime à 200000 le nombre de patients ayant reçu l'IFX.

L'incidence des tumeurs cancéreuses et des troubles lymphoprolifératifs sous IFX ne paraît pas plus élevée que celle de la population témoin atteinte de la même maladie inflammatoire sous-jacente [105,106]. Il faudra cependant plus de recul pour savoir si finalement l'exposition à l'IFX augmente ou non le risque néoplasique. Les effets immunosuppresseurs à long terme de l'utilisation concomitante du MTX et de l'IFX sont inconnus.

➤ Insuffisance cardiaque

Dans une étude de phase II [44] évaluant l'IFX dans l'insuffisance cardiaque congestive, une mortalité plus élevée due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été constatée chez les patients traités par IFX, notamment chez ceux traités par la dose la plus élevée de 10 mg/kg. Dans cette étude, 150 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV selon la NYHA (fraction d'éjection VG < 35%) ont été traités par 3 perfusions d'IFX à 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou par PCB pendant plus de 6 semaines. A la 38^e semaine, 8/101 patients sous IFX sont morts par rapport à 1/49 dans le groupe PCB.

Une étude récente de la FDA (Food and Drug Administration), les anti-TNF α peuvent induire des défaillances cardiaques, voire aggraver des insuffisances cardiaques préexistantes [107]. Ainsi, elle recense 38 nouvelles insuffisances cardiaques sous anti-TNF α , dont 19 (50%) surviennent chez des patients sans facteurs de risque et

10 (21,3%) chez des sujets jeunes, de moins de 50 ans. Chez ces derniers, un patient décède, six signalent une amélioration après arrêt de l'anti-TNF α et traitement cardiaque, et trois ont guéri après suspension du traitement anti-TNF α et administration de cardiotropes.

L'IFX est donc contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III-IV de la NYHA). Des précautions doivent être prises chez ceux traités par IFX présentant une insuffisance cardiaque légère (classe I-II). Il faut régulièrement surveiller la fonction cardiaque du patient pendant le traitement. L'IFX sera arrêté si le patient développe des symptômes d'insuffisance cardiaque ou s'il présente une aggravation de celle-ci.

III. ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (ACAN)

III.1. Historique, Définition

Les facteurs anti-nucléaires ont été découverts indirectement en 1948 suite à l'observation in vitro du phénomène de nucléophagocytose par HARGRAVES. La cellule de Hargraves ou cellule LE est un polynucléaire neutrophile qui a phagocyté le noyau lysé d'une autre cellule. Le cytoplasme de cette cellule comporte donc une inclusion hématoxylophile, couleur Lilas ou cyclamen, qui repousse le noyau normal en périphérie. La mise au contact du sérum du malade et de leucocytes de sujets normaux permet de reproduire le phénomène de nucléophagocytose qui traduit en fait la présence d'anticorps anti-nucléaires dans le sérum du malade.

La technique la plus couramment utilisée aujourd'hui pour détecter les ACAN est l'immunofluorescence indirecte (IFI) comme nous le verrons plus loin. Ces anticorps ont des spécificités différentes : on distingue ainsi les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN), anti-histones et les antigènes solubles du noyau.

Les ACAN ne sont spécifiques ni d'organes ni d'espèces. Ils sont dirigés contre les constituants normaux du noyau cellulaire, parfois du cytoplasme. Ils appartiennent généralement aux trois principales classes d'Immunoglobulines (Ig) : IgG, M, A. Dans la PR, il s'agit le plus souvent d'IgM et dans le lupus d'IgG. La présence d'ACAN est

presque constante lors de la maladie lupique (95-100%) mais elle n'est pas spécifique. Les ACAN sont détectés au cours de nombreuses autres maladies dysimmunitaires comme la PR, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie, la poly- et dermato-myosite, la PAN, les connectivites mixtes, la myasthénie, l'hépatite chronique active ou encore dans d'autres pathologies, inflammatoires, infectieuses ou néoplasiques comme la fibrose pulmonaire, la mononucléose infectieuse, la leucémie lymphoïde et le lymphosarcome, et chez les sujets sains [108].

Le taux d'ACAN observé chez les sujets sains varie selon le seuil de détection utilisé en immunofluorescence. A la dilution 1 :60, TAN et coll [109] signalent la présence d'ACAN chez 5% des sujets alors qu'à la dilution 1 :40, on retrouve des ACAN chez 31,7% des sujets. L'idéal est donc de rapporter les résultats de dosage d'ACAN aux deux dilutions, 1 :40 et 1 :60 (la première ayant une forte sensibilité et une faible spécificité et la deuxième ayant une forte spécificité et une faible sensibilité) et de fournir le pourcentage de sujets normaux qui présente des ACAN à ces deux dilutions.

Même si la production d'ACAN est un processus déterminé génétiquement qu'on peut rencontrer chez les sujets sains, ces anticorps peuvent servir de marqueurs diagnostiques et pronostiques dans certaines maladies auto-immunes. L'apparition d'ACAN lors de la maladie est due aux antigènes du soi qui deviennent immunogéniques quand ils sont relargués par des cellules apoptiques. Ceci provoque la production d'auto-anticorps de type gG par des mécanismes similaires à ceux responsables de la régulation des réponses T et B aux antigènes exogènes. Certains de ces auto-anticorps participent à l'inflammation et la destruction tissulaire. DARWIN [110] a constaté chez la souris arthritique une réaction croisée entre les ACAN de type IgG et les facteurs rhumatoïdes. Il suggère que certains ACAN dérivent comme composants de la réponse immunitaire liée aux facteurs rhumatoïdes.

CASPI [111] a évalué l'intérêt clinique des ACAN dans la PR débutante chez 99 patients (groupe1 :52 patients ACAN+, groupe2 :47 patients ACAN-). Il observe une corrélation positive entre la présence d'ACAN et la douleur du patient, la fréquence d'apparition d'une vascularite et la fréquence plus élevée d'effets indésirables aux traitements de fond. Dans le groupe1 il note également un taux plus élevé d'anti-ADN et de gammaglobuline et un plus grand nombre de traitements de fond utilisés

par le patient avant le diagnostic de PR. Il n'y a pas de différence en terme de déformation ostéo-articulaire ou de nombre de nodules rhumatoïdes dans les deux groupes. Le groupe2 sans ACAN semble nécessiter des traitements plus agressifs pour la PR (des associations thérapeutiques, des injections intra-articulaires ou des interventions chirurgicales).

Pour SIBILIA [112], l'intérêt des ACAN dans la PR est surtout d'éliminer d'autres affections qui peuvent se révéler par une polyarthrite comme le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la sclérodermie. Ils sont donc avant tout pour le diagnostic différentiel mais pas tellement pour le diagnostic positif ou le pronostic.

Même si la présence d'ACAN n'est pas spécifique de la maladie lupique, elle y est presque constante. Les anticorps étant utilisés comme marqueurs diagnostiques les plus fiables dans le lupus sont les anticorps anti-ADN et les anti-Sm. Il existe une corrélation positive entre le taux d'anti-ADN et l'activité de la néphrite lupique. Les lésions glomérulaires sont induites par les anticorps anti-ADN par des mécanismes variés (dépôt de complexes immuns, formation in situ de complexes immuns et liaison directe d'anti-ADN à des constituants glomérulaires).

Seuls les anti-ADN natifs (double brin) sont spécifiques de la maladie lupique mais ils ne sont pas toujours présents (55-98%). Les anti-ADN dénaturés (simple brin) ne sont pas spécifiques. Ils sont présents dans 50-87% des cas de maladie lupique et rarement dans la PR (1-3,6%) [113].

III.2. Lupus médicamenteux

De nombreux médicaments peuvent induire des signes cliniques et biologiques de lupus. Les manifestations cliniques peuvent être totalement absentes et la « maladie lupique induite » se résumer à l'apparition d'auto-anticorps dans le sérum. Ces auto-anticorps survenant au cours de la « maladie lupique induite » sont moins variés qu'au cours de la maladie lupique idiopathique : ce sont essentiellement des anticorps anti-ADN dénaturés, des anti-histone, et plus rarement des anti-RNP. Si les anti-ADN natifs sont rares, ils se voient préférentiellement avec la quinidine, la D-pénicillamine, la sulfasalazine, la chlorpromazine, la carbamazépine, l'aminogluthétimide, le captopril et la minocycline [114].

Dans le lupus médicamenteux l'atteinte rénale est beaucoup plus rare que dans la maladie spontanée. La guérison intervient généralement après arrêt du traitement.

Ce lupus induit n'entre pas dans le cadre de réactions allergiques aux médicaments mais il correspond à des phénomènes d'auto-immunisation. Plusieurs hypothèses pour le mécanisme de déclenchement sont actuellement retenues :

- Réaction croisée entre médicament et antigènes nucléaires (le médicament se comporte alors comme un haptène)
- Interaction entre le médicament et les antigènes nucléaires
- Interaction entre le médicament et les lymphocytes
- Dénaturation des nucléoprotéines par certains médicaments qui persistent anormalement longtemps dans l'organisme en raison d'une acétylation hépatique lente
- Action centrale sur le système immunitaire de certaines drogues

Les agents anti-TNF α , dont l'IFX, induisent des phénomènes d'auto-immunité, dont la production d'ACAN et/ou anti-ADN. En inhibant la réponse Th1 impliquée dans la PR, ils peuvent favoriser la réponse Th2 impliquée dans le lupus.

D'après BADOT [115], l'IFX induit la production d'anticorps anti-noyau essentiellement de type anti-ADN natif, alors que les patients auraient initialement des anticorps anti-nucléosomes. Dans cette étude portant sur 28 PR actives malgré le MTX, traitées classiquement par IFX, 28% des patients ont des anti-noyau au départ (12% des anti-ADN natifs, 25% des anti-ADN dénaturés, 62% des anti-nucléosomes). Sous IFX, 55% développent des anti-ADN natifs. Aucun n'a présenté de signe de lupus.

Une première analyse réalisée dans notre service en 2002, portant sur 91 PR traitées par IFX + MTX, a montré le développement d'ACAN $\pm$ anti-ADN sous anti-TNF α [116]. L'analyse statistique transversale montre qu'il n'y a pas d'influence significative de l'apparition de ces anticorps sur l'arrêt du traitement par IFX, que ce soit pour inefficacité ou effet indésirable grave. En calculant le risque instantané entre groupe anti-ADN positif et anti-ADN négatif en tenant compte du délai d'apparition des anti-ADN, on obtient une valeur de Hazard Ratio de 3,87 avec $p < 0,001$. Ceci signifie que le risque instantané de voir un arrêt de traitement est globalement 3,8 fois plus fort chez les patients anti-ADN positifs que chez les patients anti-ADN négatifs. Le délai moyen d'apparition des anti-ADN est de 195 jours. Ainsi on peut distinguer deux groupes de patients : groupe1=apparition d'anti-ADN avant J195, groupe2=apparition d'anti-ADN après J195. Le délai moyen

d'apparition d'anti-ADN dans le groupe1 est de 98,5 jours et celui dans le groupe2 de 304 jours. L'arrêt du traitement survient d'autant plus rapidement que l'apparition d'anti-ADN est précoce. Dans le travail présent nous cherchons à confirmer ces résultats sur une cohorte de 115 PR traitées par IFX, suivies sur trois ans.

III.3. Dosage des ACAN

Le dosage des ACAN est performant pour le diagnostic de certaines maladies comme le lupus et le syndrome de Gougerot-Sjögren, intéressant pour d'autres maladies comme la sclérodermie et la polymyosite et présente peu d'intérêt pour le diagnostic d'autres maladies inflammatoires comme la PR [112].

Plusieurs études ont montré que ce dosage est de plus en plus utilisé pour sa valeur prédictive négative afin d'éliminer un lupus au lieu d'être utilisé pour sa valeur prédictive positive. Ceci engendre un grand nombre de tests inutiles, coûteux et des faux positifs inquiétant le patient inutilement. La valeur prédictive positive de la recherche des ACAN pour le diagnostic de lupus est faible : 4% par technique d'immunofluorescence (IF) et 16% par technique Elisa [117]. Il faut donc bien cibler la population à tester et développer des techniques les plus performantes possibles pour avoir une sensibilité et une spécificité suffisante afin de les appliquer sur des grosses populations.

Une des techniques de dosage des ACAN les plus fréquemment utilisées est l'IF. Cette technique est opérateur dépendante et il serait souhaitable d'avoir des tests mieux standardisés, simples et performants. Une technique intéressante paraît être la technique immuno-enzymatique (EIA). On peut ainsi imaginer disposer de tests spécifiques pour certains auto-anticorps (p.ex. tests pour la détection spécifique d'anti-DNA natifs, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-JO1, anti-centromères, anti-SCL-70/topoisomérase1). Ceci n'est malheureusement pas encore vrai pour la plupart des kits commerciaux.

Alors, IF ou EIA ? La discussion reste ouverte.

III.3.1. IF

L'IF consiste en l'utilisation de fines coupes de tissu animal (p.ex. foi de rat, rein de souris) auxquelles on ajoute le sérum du patient à plusieurs dilutions différentes et un

anticorps anti-Ig marqué par un fluorochrome. On étudie alors au microscope, en lumière UV, la fixation de l'anticorps fluorescent sur les noyaux cellulaires (Annexe 1). La diversité d'aspects décrits en fluorescence traduit la multiplicité des ACAN détectables par cette technique. La répartition de la fluorescence donne des indications sur le type des ACAN :

- Une fluorescence *homogène* est due à des anticorps anti-désoxyribonucléoprotéines insolubles
- Une fluorescence *périphérique* est due à des anticorps anti-acide désoxyribonucléiques natifs (ADNn)
- Une fluorescence *mouchetée* est due à des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
- Une fluorescence *nucléolaire isolée* est due à des anticorps anti-acide ribonucléiques (RNA)

En pratique, on observe souvent une fluorescence mixte.

Ces dernières années les coupes de tissu animal ont été remplacées par les cellules Hep-2 (human epithelial cell line) qui contiennent plus d'antigène SSA et diminuent donc le nombre de faux négatifs (càd le nombre de patients présentant un lupus avec ACAN-). Le substrat est facile d'accès mais la technique reste opérateur dépendante. Ainsi on observe de grosses différences entre les laboratoires (variations de 42%) et à l'intérieur d'un même laboratoire (variations de 10%) [118]. Ces différences sont liées à des variations méthodologiques liées au substrat utilisé, à la manipulation par l'opérateur, à l'interprétation de l'aspect et de l'intensité de la fluorescence.

A priori, les sérums de référence sont généralement fiables. SMOLEN [119] examine 10 sérums de référence pour les ACAN de l'AF (Arthritis Foundation) et de la CDC (Disease Control and Prevention), dont 4 sont analysés par IF et 6 par Western-Blott. Les spécificités des sérums telles que présentées par la brochure de l'AF et de la CDC sont les suivantes :

- Sérum1 : aspect homogène en IF
- Sérum2 : spiculé
- Sérum3 : nucléolaire
- Sérum4 : centromérique

- Sérum5 : spécificité anti-Sm en Western-Blott
- Sérum6 : anti-RNP
- Sérum7 : anti-La
- Sérum8 : anti-Ro
- Sérum9 : anti-SCL-70
- Sérum10 : anti-JO1

L'IF est réalisée dans 6 laboratoires différents, selon la « technique maison », sur cellules Hep-2 aux dilutions 1 :40, 1 :160, et 1 :640. Les résultats montrent un consensus quant à l'aspect de la fluorescence entre les différents laboratoires confirmant la valeur des sérums testés. En ce qui concerne l'intensité de la fluorescence, on note des différences entre les laboratoires pour certains sérums, mais ceci n'est pas significatif. A priori cette étude montre donc la fiabilité des sérums de référence en IF.

Pour définir la sensibilité et la spécificité de l'IF il faut définir le titre de dilution auquel sont rapportés les résultats (seuil de positivité). TAN [109] recommande aux laboratoires d'indiquer les résultats de dosages d'ACAN aux deux dilutions 1 :40 et 1 :160 et de fournir systématiquement le pourcentage de sujets normaux qui sont positifs à ces deux dilutions. La mesure des ACAN à la dilution 1 :40 a une valeur diagnostique car elle classe quasiment tous les patients atteints de lupus, sclérodermie et syndrome de Gougerot-Sjögren en tant que ACAN+ ; elle est donc hautement sensible et peu spécifique. La mesure des ACAN à la dilution 1 :160 est utile pour confirmer la présence d'une maladie dans un nombre restreint de cas mais elle exclut 95% des sujets normaux ; elle est donc hautement spécifique mais peu sensible. Cependant il faut rappeler que l'IF ne permet en aucun cas de différencier à 100% sujets normaux et sujets « malades », même si la différence entre ces deux populations à la dilution 1 :160 est hautement significative.

NOSSENT [120] recommande de communiquer les résultats des dosages d'ACAN aux deux dilutions 1 :40 et 1 :320. En effet, la sensibilité pour le lupus de l'IF à la dilution 1 :40 est de 97,8% et la spécificité de 68,3%, alors que la sensibilité de l'IF à la dilution 1 :320 est de 86,8% et la spécificité de 96,7%. Mais, même en présentant les résultats à ces deux dilutions, l'IF ne permet pas encore de différencier le lupus clairement des autres maladies auto-immunes.

Le dosage d'ACAN par IF a donc ses limites et il faudrait des tests plus spécifiques, moins manuels et opérateur dépendant. Qu'en est-il de l'EIA ?

III.3.2. EIA

La performance du dosage des ACAN par technique EIA varie selon les kits de dosage d'un fabricant à l'autre.

TAN [121] a analysé la performance de différents kits commerciaux EIA pour la détection d'ACAN, et d'anticorps anti-ADN, anti-SSB/La, anti-Sm et anti-SCL-70 afin de savoir si ces kits sont utilisables en pratique courante. Onze fabricants de kits commerciaux EIA ont accepté de participer à l'étude. On demande à chaque fabricant de déterminer pour chaque échantillon la densité optique d'ACAN à la dilution 1 :100, 1 :400, 1 :1600 et à leur propre dilution recommandée et de signaler si le kit retrouve ou non une positivité ACAN à ces différentes dilutions. Cette étude révèle une bonne précision du dosage d'ACAN pour certains types d'anticorps mais une moins bonne précision pour d'autres. Néanmoins, si on considère la sensibilité et la spécificité des kits, ils ont tous une précision acceptable.

Une autre étude [122] arrive aux mêmes conclusions avec en plus la constatation de la variation des résultats (ACAN+, -, ou indéterminés) en fonction de la définition des taux de référence.

Le praticien doit être conscient de variations entre les différents kits commerciaux disponibles au moment de l'interprétation des résultats en fonction de la clinique et le fabricant doit rester vigilant et travailler constamment à l'amélioration de la qualité de ces kits. La technique EIA semble actuellement fiable pour certains anticorps (p.ex. anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-SCL-70, anti-centromères, anti-JO1) alors qu'elle mérite d'être encore améliorée pour d'autres (anti-ADN, anti-Sm, anti-histones) [123]. GNIWEK [124] compare la performance de l'IF et de l'EIA pour le diagnostic clinique de connectivité de type lupus, sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, connectivité mixte, poly- et dermato-myosite. Son étude porte sur 467 échantillons de patients, dont 86 atteints de connectivité (lupus=71, sclérodermie=8, syndrome de Gougerot-Sjögren=5, connectivité mixte=5, poly- et dermato-myosite=3) et 98 échantillons de donneurs de sang « sains ». Parmi les 467 échantillons de « malades », 29 sont éliminés pour manque de données. Parmi les 86 échantillons de patients atteints de connectivité, 74 sont positifs à la fois en IF ($\geq 1 :160$) et en EIA

($\geq 0,9$) et 7 sont négatifs pour ces deux méthodes. Il existe donc une bonne concordance entre ces deux méthodes chez les patients atteints de connectivite. La sensibilité de l'EIA (90,7%) est environ équivalente à la sensibilité de l'IF (87,2%) pour le dosage des ACAN mais la spécificité de l'EIA (60,2%) est supérieure à la spécificité de l'IF (48%) pour les taux de référence en EIA $< 0,9$ et en IF $< 1 : 160$. Cette étude montre donc une bonne concordance des résultats en IF et EIA, comme l'ont déjà montré d'autres études. Elle montre également une bonne corrélation entre la présence d'ACAN et l'existence d'une connectivite.

Le principal biais de cette étude est la non représentativité de la population incluse par rapport à la population générale car on a inclus un plus grand nombre d'échantillons de patients porteurs de lupus (71) que de PR (11) alors que la prévalence de la PR (300-1500/100000) est plus élevée que celle du lupus (4-250/100000). Il faudrait donc une étude analogue sur une population représentative.

Il apparaît que l'EIA est intéressante de part sa reproductibilité, son caractère objectif, moins fastidieux et plus rapide qu l'IF [128,129]. Mais il faut rester prudent et se rappeler les possibles biais liés à un défaut des kits commerciaux, l'inexpérience du technicien ou d'autres facteurs inconnus.

Dans ce travail, nous avons recherché les ACAN en IF en utilisant comme substrat des coupes de rein de souris. Les anticorps anti-ADN ont été recherchés par la technique utilisant *crithidia lucilliae* en IF (kinétoplaste de la mitochondrie du trypanosome formé d'ADN natif, sur lequel se fixent les anticorps anti-ADN présents dans le sérum du malade) [130].

IV. ETUDE PERSONELLE

IV.1. PATIENTS ET METHODES

IV.1.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective sur une cohorte de 115 patients atteints de PR sévère, résistant aux traitements de fond usuels et traités par IFX. Ces patients, suivis dans le service de Rhumatologie du Pr. Pourel à Nancy, répondent aux critères ACR pour la PR et sont tous réfractaires à au moins un traitement de fond ce qui motive leur mise sous IFX en association avec le methotrexate (n=110) ou le leflunomide (n=4). Un seul patient n'a pas de traitement de fond.

Les patients sont inclus dans l'étude entre mars 2000 et septembre 2002 avec un recueil des données jusqu'en mars 2003, c'est-à-dire un recul de traitement d'au moins six mois pour le dernier patient inclus en septembre 2002.

Tous les patients ont résisté à au moins un traitement de fond, dont obligatoirement le methotrexate parmi les suivants : anti-paludéens de synthèse, sels d'or, D-pénicillamine, tiopronine, salazopyrine, methotrexate, leflunomide, azathioprine, ciclosporine A, cyclophosphamide, chlorambucil et etanercept. Le nombre moyen de traitements de fond préalablement utilisés est de trois (extrêmes : 1-9).

Tous les patients sont traités par IFX à raison d'une perfusion intra-veineuse à S0, S2, S6, puis théoriquement toutes les 8 semaines, en association avec le methotrexate ou le leflunomide (sauf un patient qui n'a pas eu d'immunosuppresseur associé). La posologie initiale est de 3 mg/kg/perfusion. En cas d'échappement thérapeutique on rapproche les perfusions à toutes les 6 semaines et/ou on augmente la posologie à 5 mg/kg/perfusion. Le délai moyen entre les perfusions est de 52,9 jours ($\pm$ 12,3 jours), c'est-à-dire d'environ sept semaines et demi. Si malgré ces initiatives le patient ne répond pas au traitement on arrête définitivement l'anti-TNF α . L'arrêt est également définitif en cas d'apparition d'un effet indésirable sévère. Les patients restent hospitalisés au service durant la perfusion et les 2-3 heures suivantes pour juger de la tolérance immédiate du produit. En cas d'effet indésirable apparaissant ultérieurement (fièvre, éruption, ...) ils sont priés de contacter leur

médecin traitant ou de rappeler le service. Chaque effet indésirable léger ou sévère sera répertorié.

Lors de chaque hospitalisation pour perfusion d'IFX, le patient bénéficie d'un examen clinique détaillé et d'un bilan biologique. Ainsi, les données cliniques et biologiques recueillies juste avant la réalisation de la perfusion « X » reflètent en fait l'effet de la perfusion réalisée au temps « X-1 », ce qui explique le décalage entre la date de la perfusion et la date du recueil des données. Les données sont recueillies tout au long des trois ans d'étude mais, du fait de la diminution des effectifs au cours du temps, nous ne tenons pas compte dans notre évaluation des résultats obtenues au cours des six derniers mois (effectifs $\leq 20/104$). L'évaluation tient en fait compte des résultats cliniques et biologiques observés après dix huit perfusions (maximum de perfusions réalisées au cours des trois ans pour un patient = 22).

Le calcul de la moyenne des différents paramètres recueillis se fait par rapport au nombre de données renseignées et non par rapport à l'ensemble des patients présents à chaque temps en raison de données manquantes (« censurées »).

L'examen clinique s'attache à rechercher des signes infectieux qui contre indiquent la réalisation de la perfusion et à évaluer l'évolution de la PR en mesurant la douleur du patient par l'échelle visuelle analogique de la douleur (EVAD), en cotant le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations tuméfiées (NAT), le dérouillage matinal (DM) et la qualité de vie du patient (HAQ). A chaque évaluation sont relevées également la posologie de methotrexate et de prednisone prise par le patient ainsi que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'antalgiques (selon les 3 paliers de l'OMS).

Un bilan biologique est réalisé systématiquement avant chaque perfusion d'IFX à la recherche d'un syndrome inflammatoire témoignant de la persistance d'activité de la PR ou de l'existence d'un état infectieux latent. Les marqueurs de l'inflammation sont la protéine c-réactive (PCR) et la vitesse de sédimentation (VS). La recherche de facteur rhumatoïde (FR) est réalisée à l'inclusion. Chaque bilan comprend la recherche systématique d'ACAN et anti-ADN. Il s'agit de suivre l'évolution de ces anticorps au cours du temps chez ces PR traitées par IFX pour évaluer l'existence

d'une corrélation entre leur apparition et l'arrêt thérapeutique pour inefficacité ou effet indésirable sévère.

Toutes les données de suivi clinique et biologique sont reportées manuellement dans un tableau par patient [Annexes 2,3]. Les données des 115 tableaux sont ensuite saisies par informatique à l'aide du logiciel Excel, de façon à ce que chaque feuille corresponde à un numéro de perfusion d'IFX, que les lignes indiquent le nombre de patients suivis et que les colonnes renseignent sur les critères d'évaluation clinique et biologique [Annexe 4].

L'inclusion des patients s'est poursuivie tout au long de l'étude. La durée moyenne de suivi est de 583 jours (extrêmes allant de 45 à 1205 jours), ce qui correspond environ à 20 mois.

IV.1.2. Critères d'évaluation clinique

Voici les critères d'évaluation clinique utilisés dans notre étude :

- EVAD : échelle visuelle analogique de la douleur
- NAD : nombre d'articulations douloureuses à la palpation ou la mobilisation
- NAT : nombre d'articulations tuméfiées à la palpation
- DM : durée du dérouillage matinal, exprimé en minutes
- HAQ : indice de qualité de vie

Le HAQ est un indice qui explore la capacité d'effectuer les gestes de la vie quotidienne dans huit domaines d'activité différents et pour les huit derniers jours. Il existe deux à trois items pour chaque domaine (se lever, se laver, s'habiller, manger, marcher, soins d'hygiène, préhension et autres activités). La cotation se fait de zéro à trois : 0= aucune difficulté, 1= quelque difficulté, 2= beaucoup de difficulté, 3= impossible. Cette cotation est pondérée lorsque le patient est obligé d'utiliser une aide technique ou d'être aidé par une tierce personne. Le calcul du score est facile ce qui en fait un instrument d'évaluation utilisable en pratique clinique quotidienne. Une PR très active a en général un score HAQ<2.

- Pour évaluer l'activité de la PR sous IFX selon les critères ACR, certaines données comme l'appréciation globale de la maladie par le patient et par le médecin manquent. Le critère DAS, encore appelé critère de l'EULAR, n'a pas non plus pu être établi du fait du manque de précision du type d'articulation atteint (ce score est basé sur un calcul à partir de la VS, du NAD et du NAT touchant uniquement les articulations des membres supérieurs et les genoux, donc 28 articulations).
- Nous avons donc considérée qu'une PR est active du moment qu'elle répond aux critères suivants [12] :

Nombre d'articulations douloureuses ≥ 6

Nombre d'articulations tuméfiées ≥ 6

ET 2 ou plusieurs des critères suivants :

Dérouillage matinal ≥ 45 minutes

Vitesse de sédimentation ≥ 28 mm à la 1^e heure

Protéine C-réactive ≥ 2 mg/dl

- Pour apprécier l'efficacité de l'IFX dans ces PR on étudie l'épargne thérapeutique c'est-à-dire la baisse de la posologie du MTX, de la prednisone, et de la prise d'AINS ou d'antalgiques au cours du temps.

IV.1.3. Critères biologiques

Les patients bénéficient avant chaque perfusion d'un bilan biologique comprenant un hémogramme, les marqueurs de l'inflammation (VS, PCR), un bilan rénal (urée, créatinine) et hépatique (TGO, TGP) ainsi que la recherche systématique d'ACAN et anti-ADN. La biologie standard est effectuée par le laboratoire de Biochimie et d'Hématologie du CHU de Nancy Brabois. Les recherches immunologiques sont réalisées dans le laboratoire d'Immunologie du Pr. Faure à la Faculté de Nancy.

- Dosage des facteurs rhumatoïdes

Les FR sont dosés lors de la première perfusion d'IFX. Ils ont une valeur de diagnostic et de prédiction de la sévérité de la maladie mais ne sont pas utilisés pour le suivi de la PR. La technique utilisée est la néphélométrie.

➤ Dosage des ACAN

La première étape de la détection des ACAN est la recherche en immunofluorescence d'une réactivité du sérum testé. On utilise des noyaux hétérologues en se basant sur la similitude de structure nucléaire entre les espèces. Au laboratoire d'Immunologie de Nancy les examens sont réalisés sur coupes de rein de souris qui ont l'avantage de permettre l'observation d'autres spécificités anticorps comme des anticorps anti-mitochondries, anti-microsomes, anti-muscle lisse et anti-réticuline. Des coupes fines d'environ 4µm d'épaisseur sont préparées extemporanément à l'aide d'un microtome réfrigéré (cryostat) le jour du test. Le microtome coupe les cellules et expose le contenu nucléaire à la surface de la coupe. L'adhérence des coupes au verre est améliorée par l'utilisation de lames dégraissées et par une fixation de 30 à 45 secondes dans un four à micro ondes. Plusieurs dilutions de sérums sont analysées afin de repérer d'éventuels effets zones. L'anti-sérum anti-immunoglobuline humaine utilisé comme conjugué fluorescent est testé pour l'absence de réactivité non spécifique avec le substrat choisi. Les incubations sont réalisées à température ambiante en chambre humide, pendant trente minutes et sont suivies de trois lavages de dix minutes dans du PBS. Après le dernier lavage, les coupes sont montées en PBS/ glycérol pour éviter le dessèchement et sont conservées en chambre humide jusqu'à leur lecture en microscope ultra-violet dans les cinq heures suivant les manipulations.

➤ Dosage des anticorps anti-ADN double brin

L'identification de ces anticorps est réalisée en immunofluorescence sur cultures de *crithidia luciliae*. Le kinétoplaste de ce parasite des glandes salivaires des larves de mouche est constitué exclusivement d'ADN double brin. Il est inoffensif pour l'homme. Les souches de *crithidia luciliae* sont très robustes et facilement cultivables dans un bouillon cœur-cerveau additionné de sang de lapin. Leur multiplication par scissiparité aboutit en quelques jours à des concentrations importantes. Pour la préparation des lames d'immunofluorescence, la suspension de *crithidia luciliae* est lavée plusieurs fois dans un tampon isotonique pour éliminer le milieu de culture et les hématies. Après le dernier lavage, le culot cellulaire est remis en suspension dans de l'eau distillée, de manière à créer un choc hypotonique qui entraîne le gonflement des *crithidia* et à permettre un séchage des lames sans formation de cristaux de sel. La suspension est alors répartie sur les puits arrondis délimités à la

surface de lames de verre dégraissées. Après séchage, les *crithidia* sont fixés à l'éthanol. Les lames peuvent être conservées plusieurs mois à basse température (-30°C). La fluorescence des anticorps anti-ADN sur les suspensions étalées de *crithidia lucilliae* est une image caractéristique brillante du kinétoplaste, accompagnée ou non de la fluorescence du noyau du parasite.

IV.1.4. Statistiques

➤ Description

La description des caractères initiaux et au cours du suivi a utilisé les moyennes et les pourcentages des données disponibles. Le recueil des données n'ayant pu être complet à chaque temps de mesure, le nombre de sujets avec données disponibles varie au cours du suivi. A chaque temps, moyennes et pourcentages ont été calculés d'après les données disponibles.

➤ Valeur prédictive de l'apparition des anticorps par rapport à l'arrêt du traitement

L'arrêt éventuel du traitement peut survenir après un délai de traitement variable. Pour étudier l'association entre le développement des anticorps et l'arrêt du traitement, la variable d'intérêt est donc le délai de survenue de l'arrêt. Le rôle pronostique de l'apparition des anticorps est étudié de deux façons :

- Analyse dans un modèle dit de survie avec comparaison des groupes exposés (anticorps positifs) et non exposés (anticorps négatifs) par test du Log-rank.
- Analyse prenant en compte le moment de l'apparition des anticorps dans un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps.

Les résultats sont exprimés en risque relatif (hazard ratio) qui représente le rapport de l'incidence des arrêts de traitement chez ceux qui développent des anticorps positifs par rapport aux arrêts de traitement chez ceux qui ne développent pas d'anticorps positifs au cours du suivi. C'est donc l'excès de risque d'arrêter le traitement en cas d'apparition d'anticorps positifs. Les calculs ont été également réalisés pour déterminer le risque d'arrêter le traitement pour effet indésirable et le risque d'arrêter pour intolérance.

En ce qui concerne les données manquantes, nous avons exclu les patients pour lesquels plus de la moitié des données concernant les anticorps étaient indisponibles. On considère comme positif un dosage faisant apparaître des anticorps positifs suffisants quel que soit le nombre de dosages disponibles. Si tous les dosages disponibles sont négatifs, la dernière information est considérée comme donnée censurée dans le groupe non exposé et elle est prise en compte dans les modèles dits de survie. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SASV8.0. Pour toutes les analyses, le seuil de signification a été fixé à alpha 0,05.

IV.2. RESULTATS

IV.2.1. Caractéristiques démographiques

Parmi les 115 patients inclus initialement, nous ne retenons que 104 patients pour notre étude en raison d'un trop grand nombre ($\geq 50\%$) de données manquantes concernant les auto-anticorps (ACAN et anti-ADN).

L'âge moyen des patients est de 53 ans ($\pm 12,2$ ans).

Cette cohorte de PR est majoritairement féminine ($n=77\%$) et d'origine européenne (97,1%), vivant en Lorraine (51% dans le département de Meurthe et Moselle, 24% de la Moselle, 15,4% des Vosges et 4,8% de la Meuse).

Avant introduction de l'IFX, la PR évolue en moyenne depuis 11,3 ans ($\pm 8,1$ ans).

L'âge moyen de survenue de la PR est de 41,7 ans ($\pm 11,6$ ans). La plupart des patients ne présentent pas de nodules rhumatoïdes (NR) au moment de l'introduction du traitement anti-TNF α (76%).

Les caractéristiques des onze patients exclus de l'étude en raison de données manquantes, sont comparables à celles de la population étudiée sauf pour deux points : il s'agit de PR évoluant depuis moins longtemps (durée moyenne d'évolution= 8,9 ans) et ayant pris moins de traitements de fond avant introduction de l'IFX (nombre de traitements de fond= 1-4). Les caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau B.

Tableau A : Caractéristiques générales de la population étudiée

Nombre de patients	104
Sexe féminin	80 (77%)
Sexe masculin	24 (23%)
Age moyen (extrêmes)	53 ans ($\pm$ 12,2 ans)
Origine européenne	101 (97,1%)
Résidence Meurthe et Moselle	53 (51%)
Résidence Moselle	25 (24%)
Résidence Vosges	16 (15,4%)
Durée moyenne de suivi (jours)	583 (45-1205)
NR (nombre de patients)	25 (24%)
Age de survenue de la PR (extrêmes)	41,7 ans ($\pm$ 11,7 ans)
Durée de la PR lors introduction IFX (extrêmes)	11,3 ans ($\pm$ 8,1ans)
Nombre de tt de fond avant l'IFX (extrêmes)	3 (1-9)

Tableau B : Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion

	valeur	écart type ±
EVA	61,4	23,1
NAD	20,2	10,9
NAT	9,8	8,5
DM en minutes	105,4	67,3
HAQ	1,82	0,73
MTX en mg/semaine	9,6	3,3
Prednisone en mg/jour	8	6,9
AINS : % de consommateurs	77	/
Antalgiques : % de consommateurs	52,9	/
PCR en mg/l	32,4	28
VS en mm à la 1 ^e heure	31,4	21,7
FR en UI/l	132,2	172,6
ACAN + : % de patients avec taux ≥ 4096	1,92	/
Anti-ADN : % de patients qui en présentent	0	/

IV.2.2. Efficacité clinique

IV.2.2.1. Evolution des paramètres cliniques

Tout au long des trois années d'étude, nous avons suivi l'évolution au cours du temps des paramètres d'évaluation cliniques que sont l'évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique (EVAD), le dérouillage matinal (DM), un indice d'évaluation fonctionnel (HAQ), le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre d'articulations tuméfiées (NAT). Du fait du faible effectif vers la fin de l'étude ($n \leq 20$), l'évaluation des données se fait seulement sur environ deux ans et demi (18 perfusions d'IFX).

- Evaluation de la douleur par le patient :

Avant le début du traitement par IFX, l'EVAD moyenne est de 61,4/100. On note une rapide amélioration de l'indice d'évaluation de la douleur sous anti-TNF α , avec une baisse de plus de quarante cinq pour cent après deux perfusions (EVAD=32,9), qui se maintient près de quarante pour cent au bout de quatre mois de traitement ($p < 0,001$). Par la suite, l'EVAD se stabilise entre 30,9 et 36,5 jusqu'à la fin de l'étude où on note un rebond de vingt cinq pour cent après la 16^e perfusion (EVAD= 31,7→ 42,5). Malgré ce rebond, l'EVAD reste de trente pour cent plus basse que celle avant le début de l'IFX

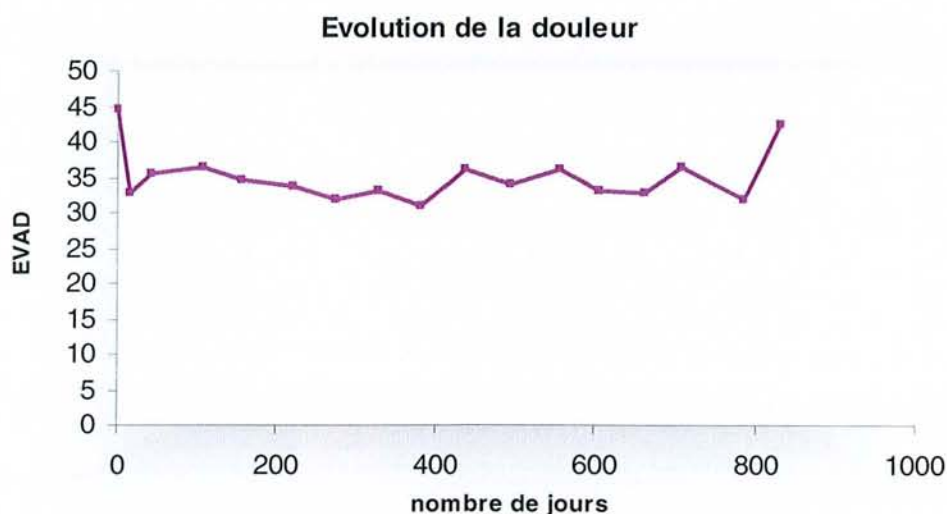


Figure 1 : Représentation graphique de l'évolution de la douleur, chiffrée par le patient d'après une échelle visuelle analogique, au cours du traitement par IFX.

- Déroutillage matinal :

Le DM évolue de façon similaire à l'EVAD avec un rapide abaissement du temps de déroutillage de plus de soixante pour cent après deux perfusions d'IFX (valeur moyenne de 105 minutes avant la 1^e perfusion, 37 minutes après la 2^e), s'abaissant encore à 34 minutes après quatre mois de traitement ($p < 0,001$). Ensuite on note une évolution plus fluctuante entre la 7^e et la 12^e perfusion pour enfin arriver à une stabilisation du temps de déroutillage autour de 36 minutes avant d'observer de nouveau un abaissement à 29 minutes à deux ans et demi de traitement (baisse du DM de plus de soixante dix pour cent par rapport au début).

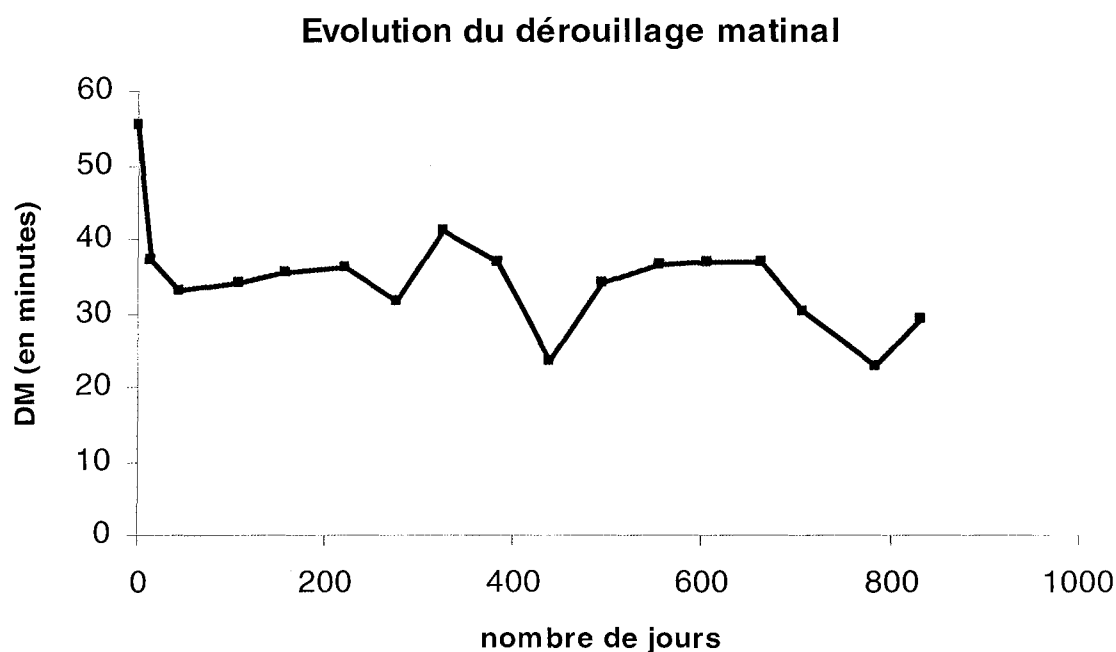


Figure 2 : Représentation graphique de l'évolution du temps de déroutillage matinal au cours du traitement par IFX.

- HAQ :

L'indice fonctionnel s'améliore de plus de vingt pour cent après six semaines de traitement (baisse du HAQ de 1,8 initialement à 1,4) pour ensuite se stabiliser tout au long de l'étude autour de 1,3 à 1,5, ce qui signifie une amélioration de la qualité de vie d'au moins seize pour cent sous IFX ($p=0,01$).

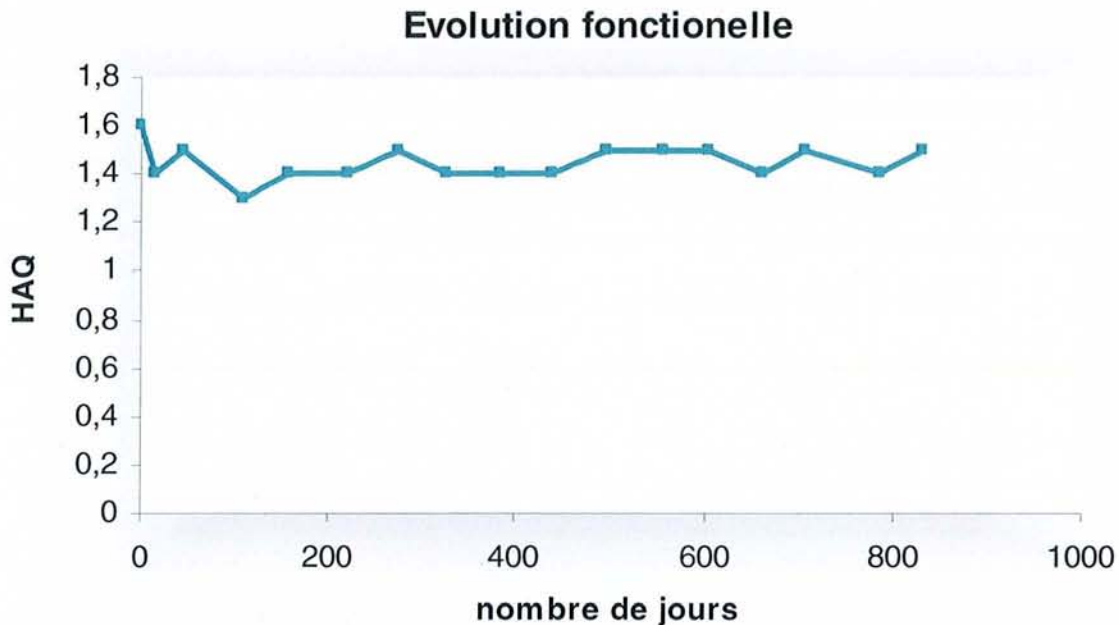


Figure 3 : Représentation graphique de l'évolution de la capacité fonctionnelle, estimée par les patients selon le HAQ, au cours du traitement par IFX.

- Nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées :

L'examen articulaire met en évidence une nette baisse du NAD et du NAT après trois perfusions d'IFX : le NAD diminue de près de cinquante pour cent (20,2 initialement → 9,9) et le NAT diminue de près de soixante dix pour cent (9,8 initialement → 3). Cette amélioration articulaire est statistiquement significative à quatre mois de traitement ($p<0,001$).

Le NAD se stabilise ensuite entre 10 et 12,4 articulations douloureuses, ce qui signifie qu'après deux ans et demi de traitement, les patients présentent une amélioration du NAD de près de quarante pour cent par rapport à l'évaluation initiale.

De même, le NAT se stabilise entre 1,5 et 3 articulations tuméfiées ce qui signifie une baisse de plus de quatre vingt pour cent des articulations tuméfiées à un moment donné sous IFX.

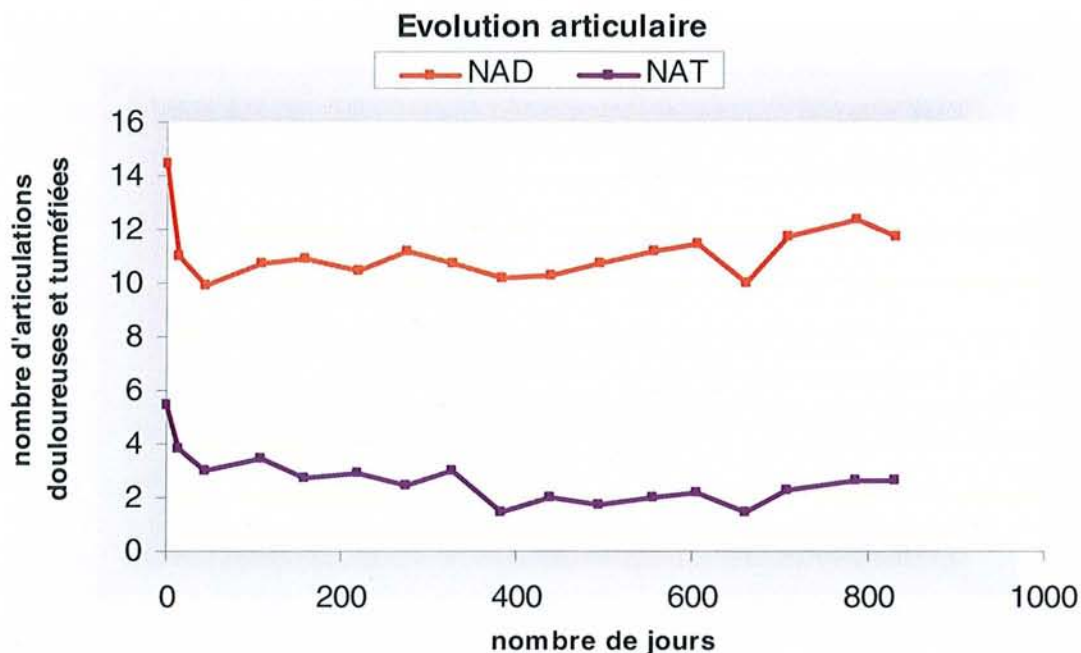


Figure 4 : Représentation graphique de l'évolution du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, recensées par le médecin au cours de l'examen clinique, au cours du traitement par IFX.

IV.2.1.2. Epargne thérapeutique

En parallèle à l'amélioration clinique des patients on peut s'attendre à une baisse de la consommation en antalgiques, anti-inflammatoires et éventuellement une diminution de la posologie du methotrexate. Qu'en est-il ?

- Consommation en antalgiques

L'évolution de l'épargne en antalgiques est très fluctuante après une baisse initiale pour les paliers 1, 2, et 3 de l'OMS.

Ainsi, le pourcentage de patients sous antalgiques de palier 1 chute de dix huit pour cent en quatre mois (de 11,5% de patients initialement sous antalgiques de palier 1 à 9,4%) pour ensuite ré augmenter jusqu'à 13,3% à un an, avant de rechuter à 8,1%

quatre mois après, puis ré augmenter jusqu'à 13,9% à deux ans avant de baisser à la fin de l'évaluation à 7,7% de patients sous antalgiques de palier 1.

Les patients sous antalgiques de palier 2 baissent de près de trente pour cent en quatre mois (de 35,6% initialement à 25,6%) puis ré augmentent, avec un maximum de 39% de patients traités à un an et demi (ce qui est plus qu'avant le début de l'IFX).

Nous observons une nette diminution des patients sous antalgiques de palier 3 à quatre mois de traitement par IFX : baisse de près de quarante cinq pour cent (de 5,8% initialement à 3,3%). Par la suite, la consommation est stable jusqu'à un an de traitement par IFX puis remonte, avec 5,1% de patients sous antalgiques de palier 3 à un an et demi, avant de rechuter et se stabiliser autour de 2 à 3,9% de patients.

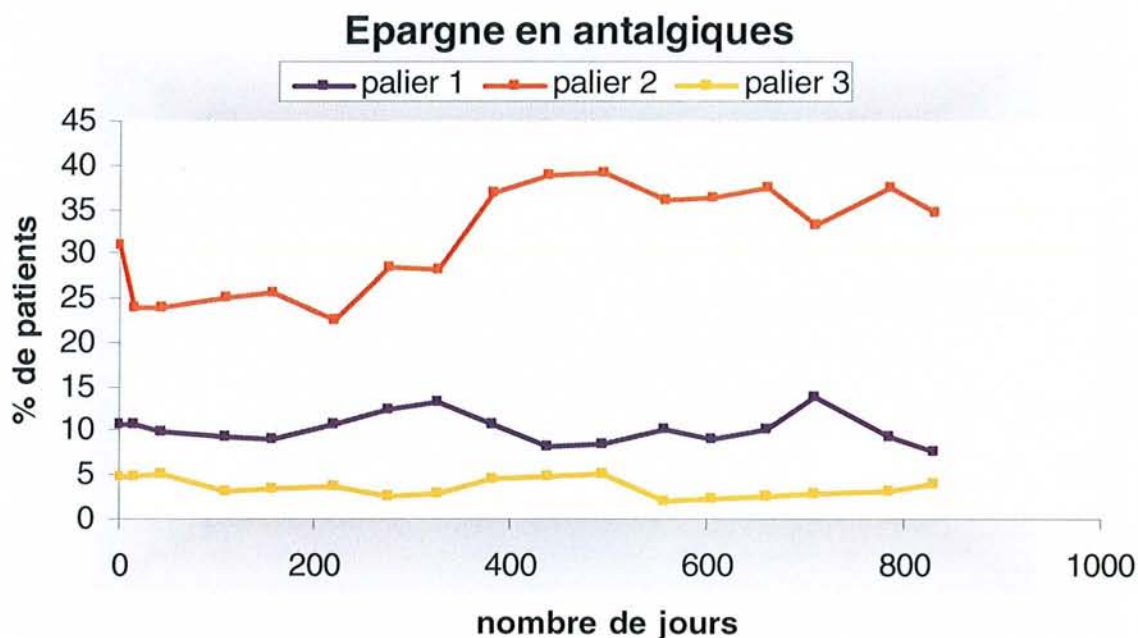


Figure 5 : Représentation graphique de l'évolution du pourcentage de patients sous antalgiques de palier 1, 2, ou 3, au cours du traitement par IFX.

Cette représentation par courbes ne tient pas compte des données manquantes. Si on inclut ces données et les patients ne consommant pas d'antalgiques, nous pouvons représenter l'évolution de l'épargne en antalgiques selon l'histogramme suivant :

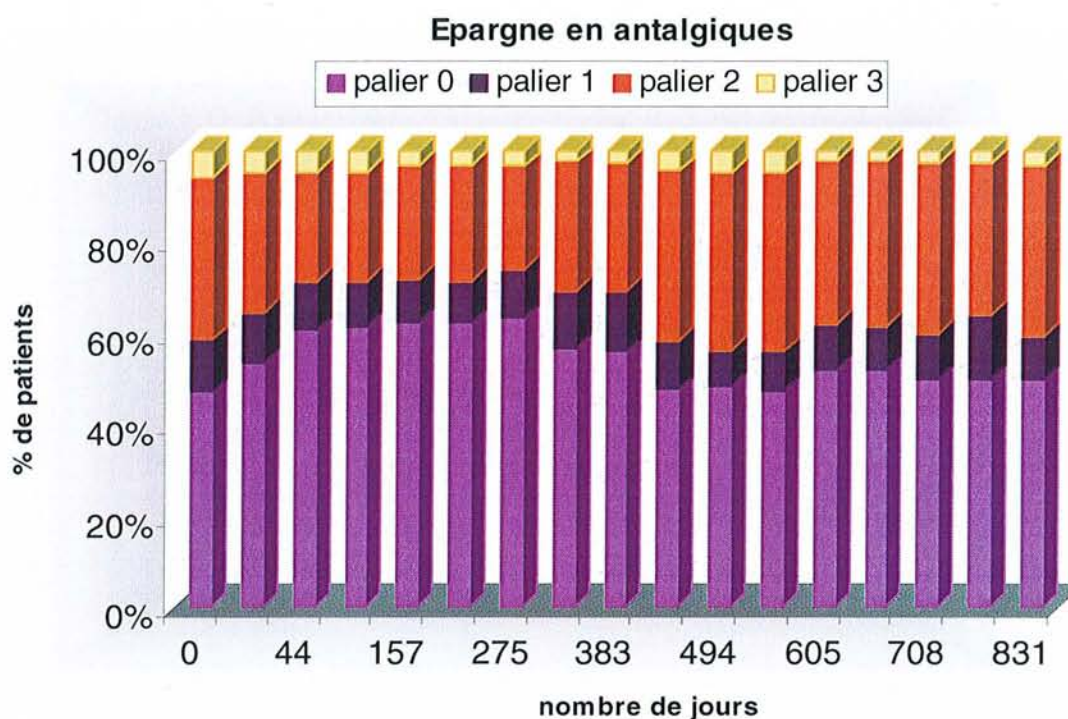


Figure 6 : Répartition des patients selon le palier d'antalgique consommé au cours du temps (palier 0= pas d'antalgique).

- Consommation en anti-inflammatoires

Le pourcentage de patients sous AINS chute de 15% après six semaines de traitement (chute de 76,9% initialement à 65,3%). Par la suite l'évolution est fluctuante avec, après six perfusions d'IFX, ré augmentation du pourcentage des patients sous AINS à 72,2% puis nouvelle chute sur neuf mois jusqu'à 62,9%. Après deux ans de traitement, on note un rebond avec 75% de consommateurs d'AINS, avant d'observer une épargne à la fin de l'étude avec 69,2% de consommateurs. L'épargne en corticoïdes est plus nette et se poursuit tout au long de l'étude. A quatre mois, on n'observe plus que 51,9% de patients sous prednisone, et à la fin de l'évaluation 14,4% (épargne d'environ quatre vingt pour cent).

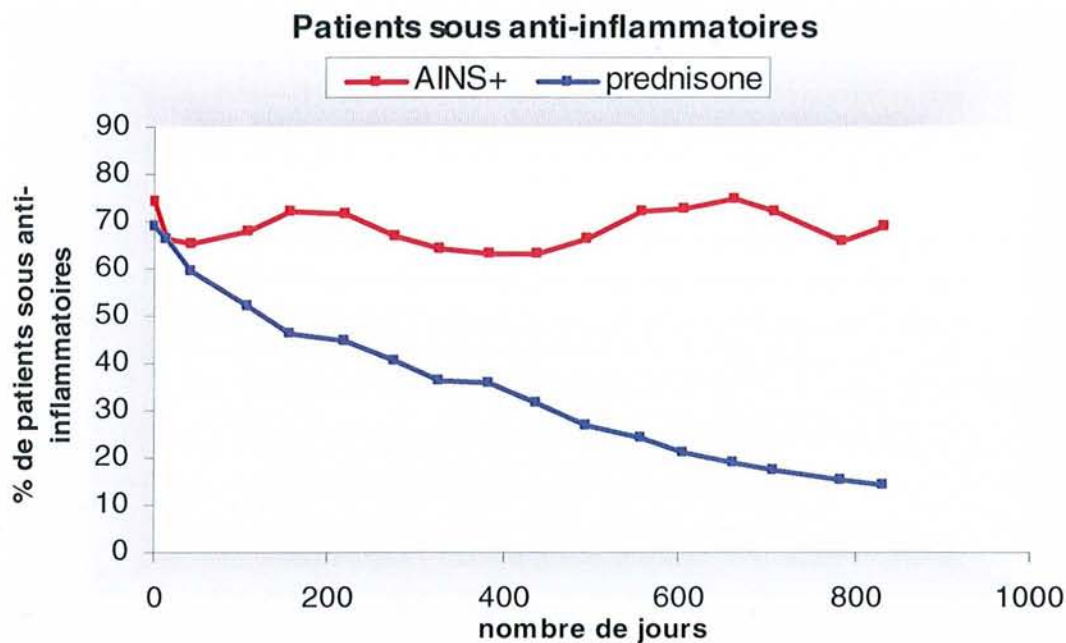


Figure 7 : Représentation graphique de l'évolution du pourcentage de patients sous anti-inflammatoires au cours du traitement par IFX.

La posologie de prednisone diminue au cours du temps. Ainsi on note une diminution d'environ cinquante pour cent de la dose moyenne en prednisone entre le début de l'étude et quatre mois de traitement : baisse de 8 mg/j à 4,7 mg/j ($p < 0,001$). L'évolution est ensuite fluctuante, avec une consommation moyenne en prednisone entre 3,1 mg/j et 4,6 mg/j.

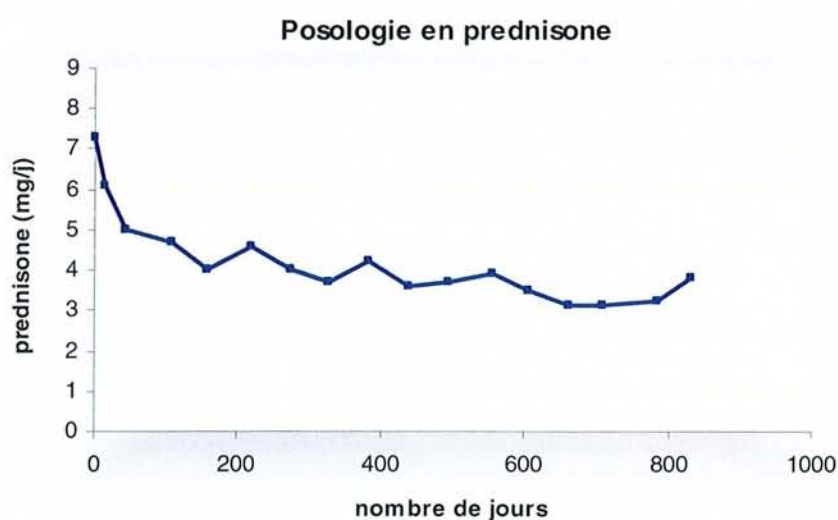


Figure 8 : Représentation graphique de l'évolution de la posologie moyenne de prednisone au cours du traitement par IFX.

- Consommation en methotrexate

Il n'y a pas de baisse significative de la posologie moyenne du methotrexate au cours du traitement par IFX ($p=0,82$ entre le début du traitement et quatre mois après). La posologie moyenne de methotrexate se situe entre 8,5 et 9,5 mg/semaine.

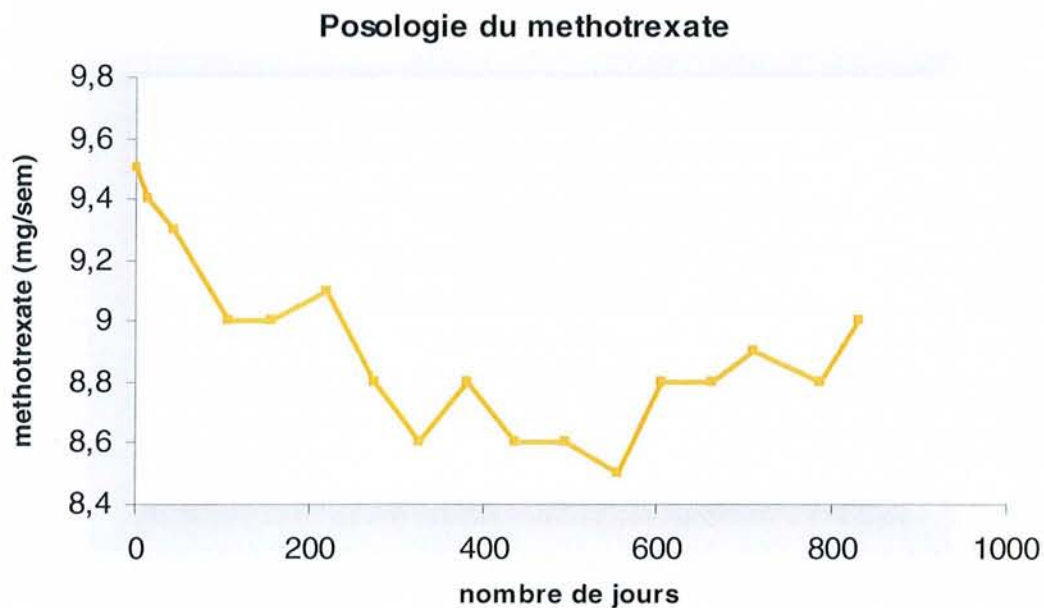


Figure 9: Représentation graphique de l'évolution de la posologie moyenne du methotrexate au cours du traitement par IFX.

IV.2.3. Efficacité biologique

Durant toute l'étude, nous avons dosé systématiquement, avant chaque perfusion d'IFX, les paramètres inflammatoires que sont la vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure (VS) et la protéine C-réactive (PCR) et nous avons recherché l'apparition de stigmates d'auto-immunité tels que les anticorps anti-nucléaires (ACAN) et les anticorps anti-ADN (anti-ADN). Du fait du faible effectif vers la fin de l'étude ($n \leq 20$), l'évaluation des données se fait seulement sur environ deux ans et demi (18 perfusions d'IFX).

IV.2.3.1. Evolution des paramètres inflammatoires

- Vitesse de sédimentation :

La chute de la VS est rapide, précoce, à plus de quarante cinq pour cent après la première perfusion d'IFX (VS= 31,4 initialement→ 17,1 mm). On observe ensuite une légère ré augmentation avant de se stabiliser tout au long du traitement entre 19,2 et 21,7 mm avec un rebond entre la 88^e et 111^e semaine de traitement (jusqu'à 25 mm). La baisse minimale de la VS est de plus de vingt pour cent sous IFX.

- Protéine C-réactive :

La PCR diminue rapidement, de plus de soixante cinq pour cent, après la première perfusion d'IFX (PCR= 32,4 mg/l initialement→ 11,2 mg/l). L'évolution est ensuite fluctuante avec des valeurs allant de 12,9 à 19,9 mg/l, ce qui signifie que la baisse de la PCR atteint à tout moment au moins trente cinq pour cent.

L'amélioration du syndrome inflammatoire (VS, PCR) est statistiquement significative après quatre mois d'IFX ($p < 0,001$).

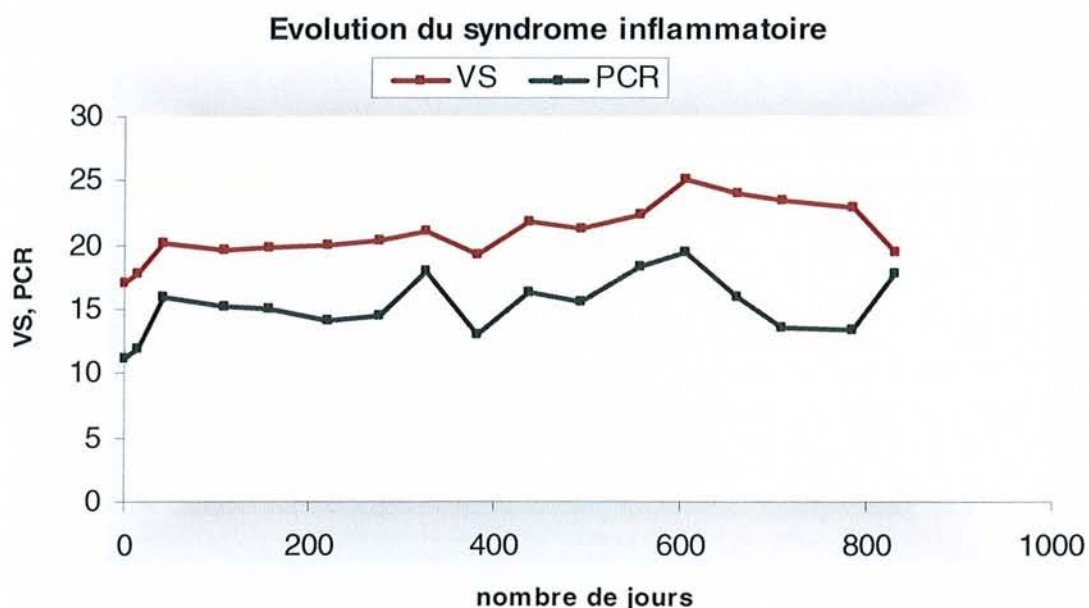


Figure 10 : Représentation graphique de l'évolution des marqueurs inflammatoires, vitesse de sédimentation et protéine C-réactive, au cours du traitement par IFX.

IV.2.3.2. Evolution des auto-anticorps

- Anticorps anti-nucléaires :

Le seuil de positivité pour les ACAN est fixé à un taux ≥ 128 . En cas de données manquantes, nous rapportons le nombre de patients considérés comme « positifs » au nombre de données ACAN disponibles à ce moment là, afin d'obtenir le pourcentage de patients développant des ACAN à un instant donné de l'étude. Selon le même principe nous déterminons également le pourcentage de patients présentant un taux d'ACAN ≥ 4096 au cours du traitement par IFX.

➤ ACAN positifs (≥ 128) :

Le pourcentage de patients ACAN+ avant début de l'IFX est de 63,5%. Sous traitement, le pourcentage de patients anticorps positifs augmente, avec un maximum de 96,1% après environ huit mois de traitement.

➤ ACAN ≥ 4096 :

Initialement, 1,9% des patients présentent des ACAN ≥ 4096 . Sous IFX, l'incidence de ces ACAN augmente, avec un maximum de 35,3% de patients positifs à deux ans de traitement. L'évolution de la présence de ces ACAN est très fluctuante au cours du temps.

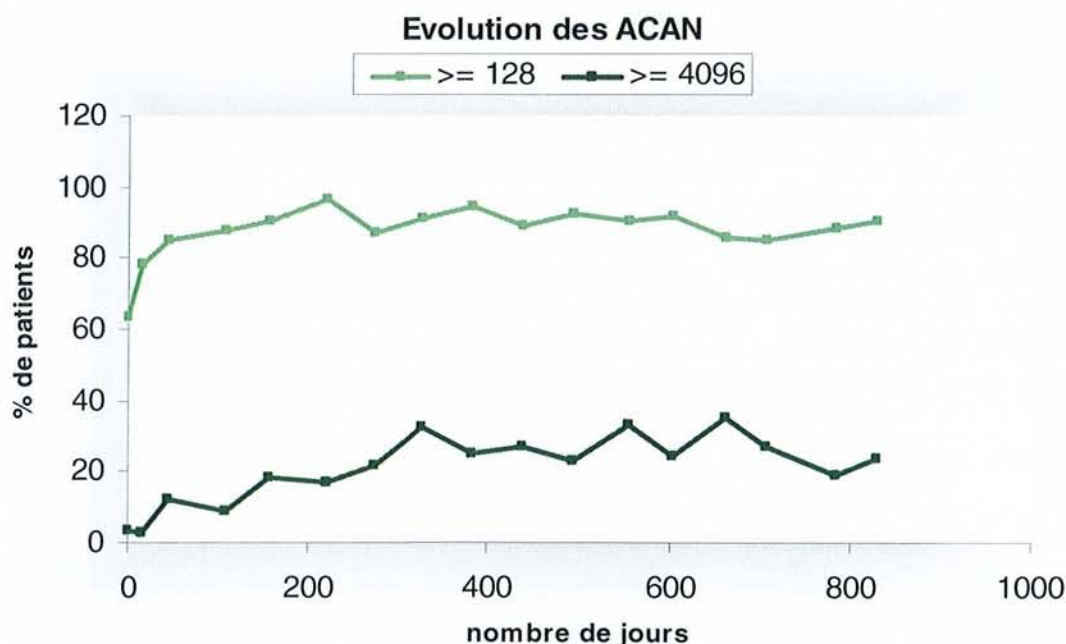


Figure 11 : Représentation graphique du pourcentage de patients développant des anticorps anti-nucléaires au cours du traitement par IFX.

- Anticorps anti-ADN :

Le seuil de positivité des anti-ADN double brin est fixé à > 0 . Aucun patient ne présente d'anti-ADN à l'entrée de l'étude. Sous IFX, on observe l'apparition de ces anticorps après seulement une perfusion d'anti-TNF α . L'évolution des anti-ADN est fluctuante, avec un maximum de 20,6% de patients positifs à dix mois de traitement.

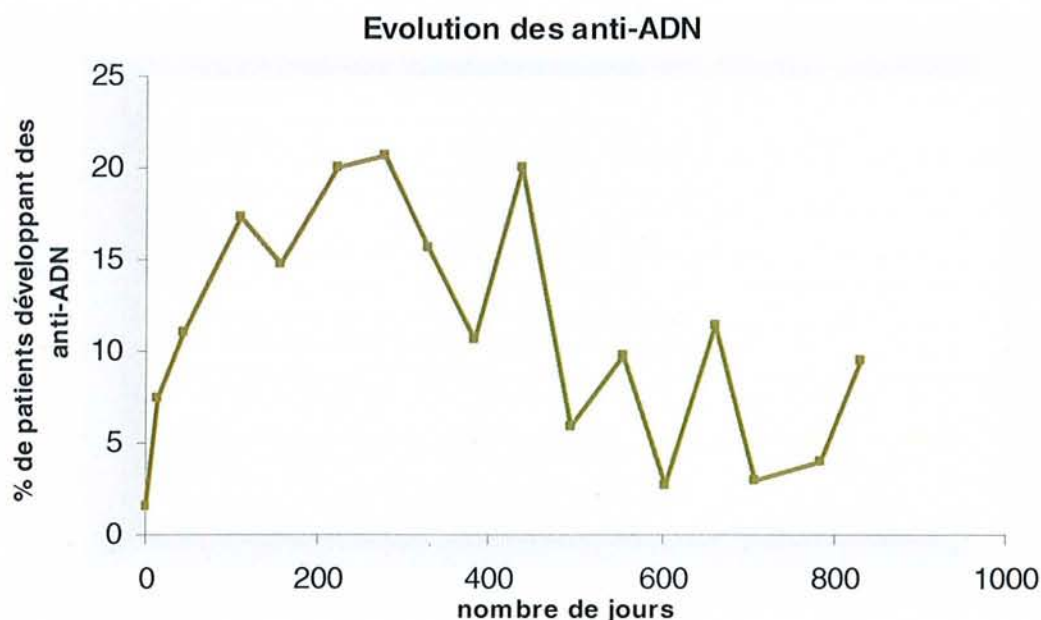


Figure 12 : Représentation graphique du pourcentage de patients développant des anticorps anti-ADN au cours du traitement par IFX.

Globalement nous avons constaté une augmentation du pourcentage de patients développant des ACAN et des anti-ADN sous IFX. Nous avons ensuite essayé de déterminer l'existence d'une corrélation entre l'efficacité clinique et biologique du traitement et le développement d'auto-anticorps. Qu'en est-il ?

IV.2.4. Corrélation clinique/ biologie – auto-anticorps

Sur les cent quatre polyarthrites rhumatoïdes incluses dans l'étude entre mars 2000 et septembre 2002, quarante huit (46,2%) développent des anticorps anti-ADN au moins une fois au cours du traitement par IFX. Cinquante six patients (53,8%) ne développent à aucun moment des anti-ADN. La recherche d'une corrélation entre les paramètres cliniques et biologiques et le développement d'auto-anticorps a été

réalisée dans le groupe de patients anti-ADN+ et anti-ADN- afin de déterminer s'il existe une prédisposition pour une meilleure voire une moindre réponse clinique et biologique à l'IFX lors de la présence à au moins une reprise d'anti-ADN. Nous avons évalué l'existence d'une corrélation entre la présence d'anti-ADN et le nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées (NAD et NAT) d'une part et entre la présence d'anti-ADN et la vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive (VS et PCR) d'autre part.

➤ Evolution du NAD chez les patients anti-ADN + et anti-ADN-

Globalement, il n'y a pas de différence en terme de nombre d'articulations douloureuses entre le groupe anti-ADN+ et anti-ADN-. Après deux ans de traitement, il existe une tendance vers un plus grand nombre d'articulations douloureuses dans le groupe anti-ADN+ que dans le groupe anti-ADN- (NAD= 15,60 versus 8,9 à J708) mais cette divergence entre les deux groupes est brève et s'annule au bout de trois mois.

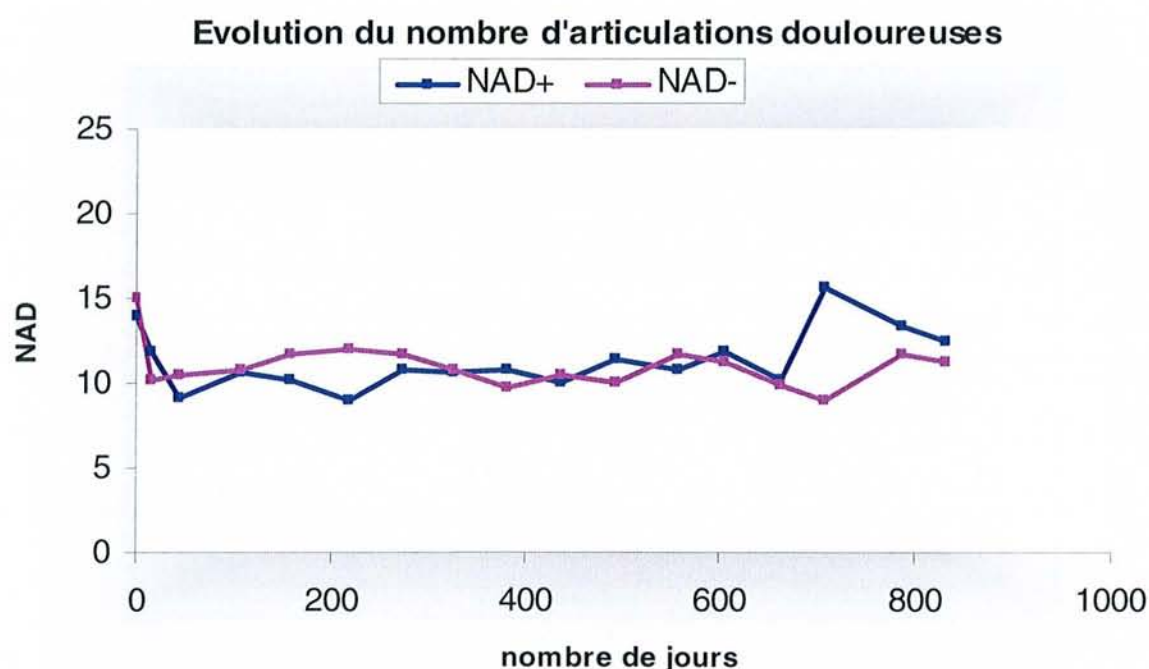


Figure 13 : Représentation graphique de l'évolution du nombre d'articulations douloureuses chez les patients développant des anticorps anti-ADN (NAD+) et chez les patients qui n'en développent pas (NAD-) au cours du traitement par IFX.

➤ Evolution du NAT chez les patients anti-ADN + et anti-ADN–

En observant l'évolution du nombre d'articulations tuméfiées chez les patients anti-ADN+ et anti-ADN-, nous ne constatons pas de différence significative dans l'un ou l'autre groupe. Cependant, après deux ans de traitement, on note une tendance à une augmentation du NAT dans le groupe anti-ADN+ par rapport au groupe anti-ADN- (NAT= 4,4 versus 1,3 à J785). A la fin de l'étude les deux groupes se rejoignent à nouveau (NAT+= 3,3 et NAT-= 2,1).

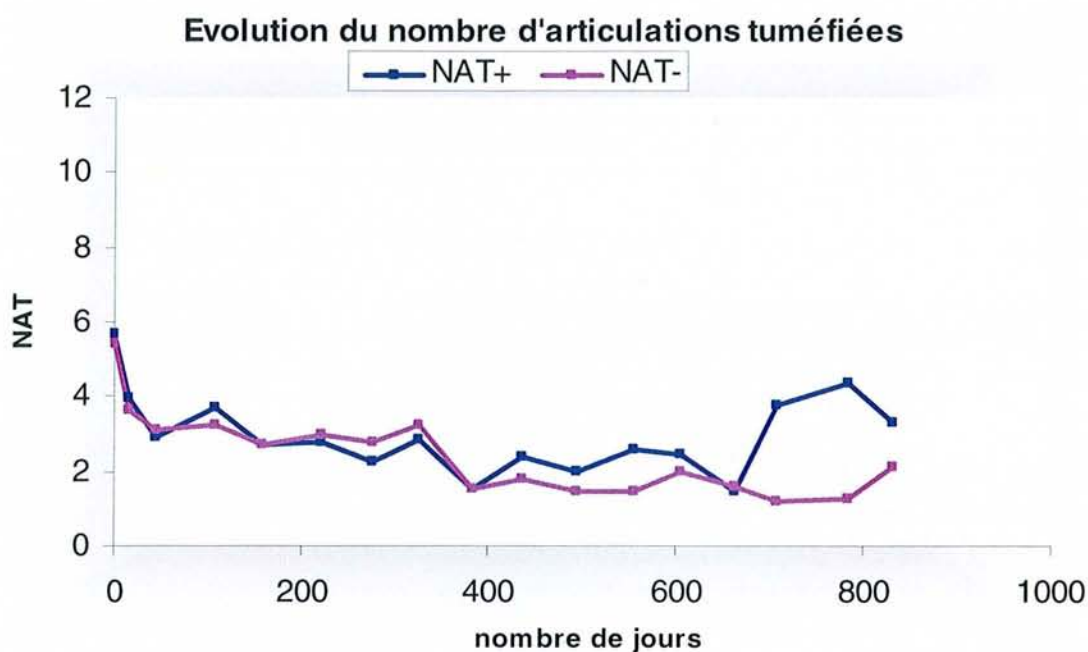


Figure 14 : Représentation graphique de l'évolution du nombre d'articulations tuméfiées chez les patients développant des anticorps anti-ADN (NAT+) et chez les patients qui n'en développent pas (NAT-) au cours du traitement par IFX.

➤ Evolution de la VS à la 1^{ère} heure chez les patients anti-ADN + et anti-ADN–

Au cours du traitement par IFX, la vitesse de sédimentation chute de façon significativement plus importante dans le groupe anti-ADN- que dans le groupe anti-ADN + à partir d'environ dix mois de traitement ($p < 0,001$).

Dans le groupe anti-ADN+, la VS augmente à partir de J275 (après sept perfusions) pour atteindre un maximum de 32,8 mm à J708, ce qui est supérieur à la valeur de départ, avant début du traitement (VS= 28,7 mm).

Les patients qui ne développent pas d'anti-ADN présentent une VS plus basse avec un minimum de 15,4 mm à J556 puis une légère ré augmentation autour de 17,2-19,2 mm avant de rechuter à 14,1mm à la fin de l'étude.

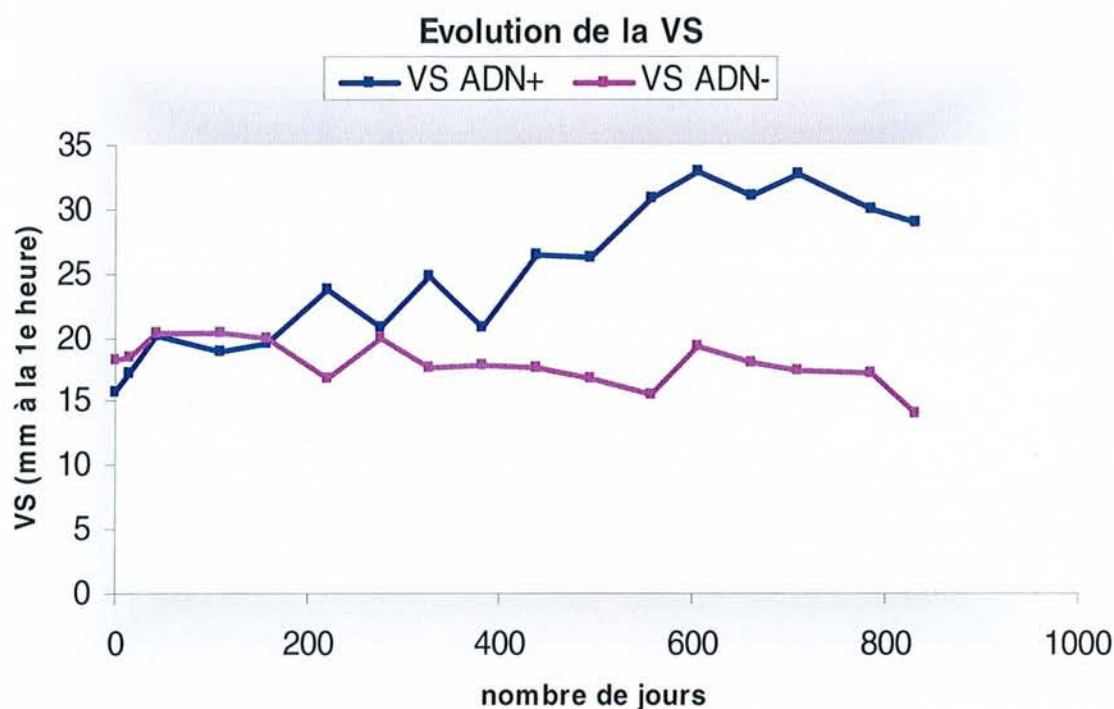


Figure 15: Représentation graphique de l'évolution de la vitesse de sédimentation chez les patients développant des anticorps anti-ADN (VS ADN+) et chez ceux qui n'en développent pas (VS ADN-) au cours du traitement par IFX.

Il y a donc une différence intéressante en terme d'évolution de la vitesse de sédimentation quand on compare les patients développant des anti-ADN et ceux qui n'en développent pas : la VS reste plus élevée au cours du temps en cas d'anticorps positifs.

➤ Evolution de la PCR chez les patients anti-ADN + et anti-ADN-

La PCR suit sensiblement la même évolution dans le groupe anti-ADN+ et anti-ADN-. Après deux ans de traitement, elle augmente dans le groupe anti-ADN+ jusqu'à 29,8 mg/l et baisse dans le groupe anti-ADN- jusqu'à un minimum de 10,2mg/l.

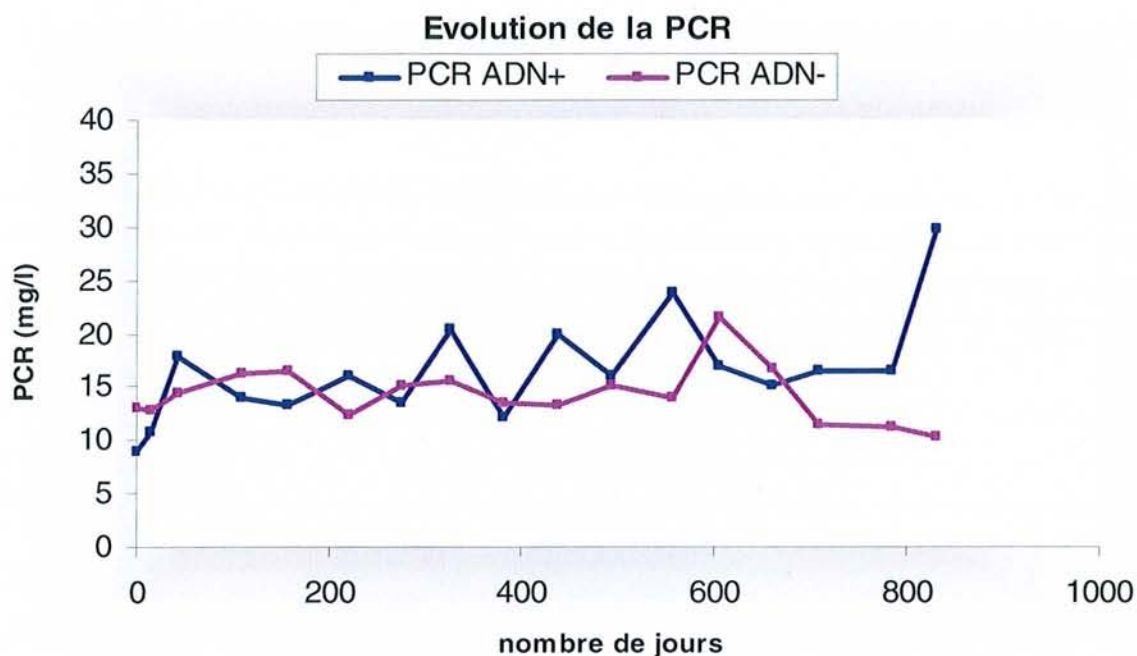


Figure 16 : Représentation graphique de l'évolution de la protéine C-réactive chez les patients développant des anticorps anti-ADN (PCR+) et chez ceux qui n'en développent pas (PCR-) au cours du traitement par IFX.

➤ Qu'en est-il des caractéristiques générales de la population étudiée ?

Y a-t-il des différences en terme d'âge, de sexe, de durée d'évolution de la PR et de l'âge de survenue de la PR entre les patients anticorps positifs et négatifs ?

En considérant l'âge des patients anticorps positifs et négatifs, nous constatons que ceux présentant des ACAN sont plus jeunes que ceux qui ne présentent pas d'ACAN ($p=0,28$). De même, les patients anti-ADN positifs sont plus jeunes que ceux anti-ADN négatifs ($p=0,18$).

La population ACAN positive est constituée de 88,6% de femmes ($n=39$) et de 11,4% d'hommes ($n=5$), c'est-à-dire qu'il y a 7,8 fois plus de femmes qui développent des ACAN que d'hommes alors que dans la population totale étudiée la prédominance féminine n'est que de 3,3. Une femme a donc plus de risque d'être ACAN positif qu'un homme ($RR=2,3$). Parmi les patients anti-ADN positifs ($n=48$), on observe cinq

fois plus de femmes que d'hommes. Le risque d'être anti-ADN positif pour une femme par rapport à un homme est donc de 1,5.

	ACAN+	ACAN-	anti-ADN+	anti-ADN-
âge	51,5 ans	54,1 ans	51,3 ans	54,5 ans
hommes	5 (11,4%)	19 (31,7%)	8 (16,7%)	16 (28,6%)
femmes	39 (88,6%)	41 (68,3%)	40 (83,3%)	40 (71,4%)

En comparant l'âge de survenue de la PR et la durée d'évolution de la PR entre patients anticorps positifs et négatifs, on note que la PR survient plus précocement au cours de la vie et évolue depuis plus longtemps avant introduction de l'IFX chez les patients qui développent des ACAN ($p=0,05$ et $p=0,25$ respectivement) et chez ceux développant des anti-ADN ($p=0,04$ et $p=0,34$ respectivement) que chez ceux qui n'en développent pas.

	ACAN+	ACAN-	anti-ADN+	anti-ADN-
âge de survenue de la PR	39,1 ans	43,6 ans	39,2 ans	43,9 ans
durée d'évolution de la PR	12,4 ans	10,5 ans	12,2 ans	10,6 ans

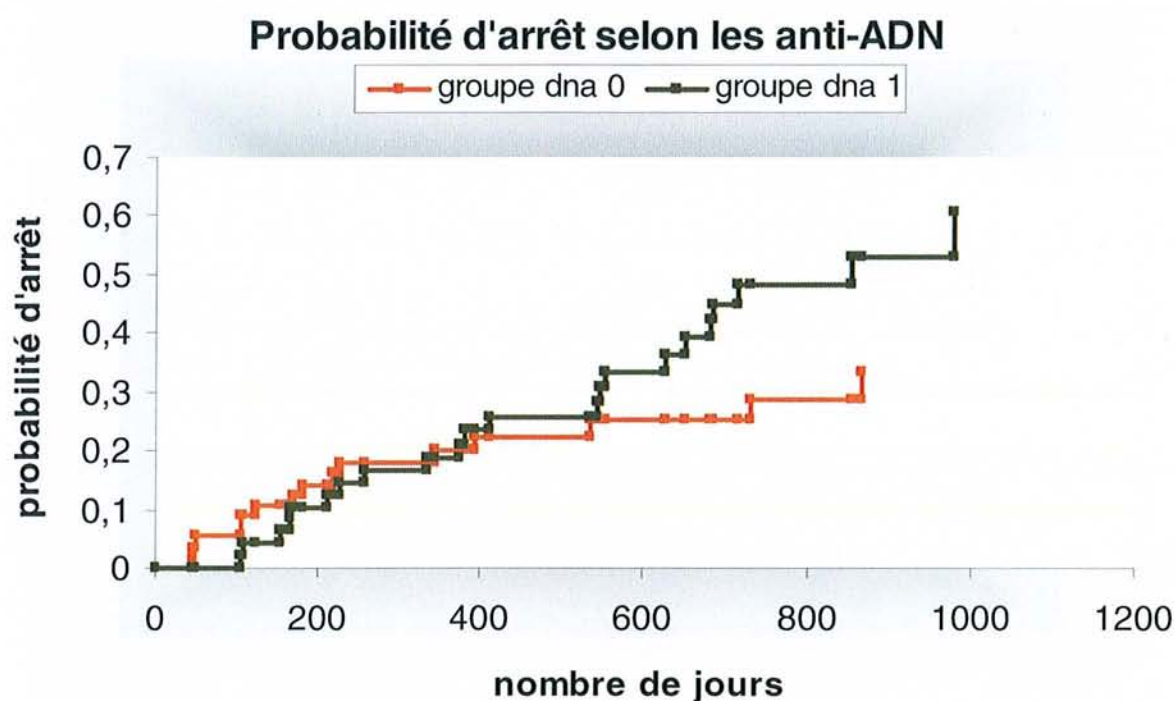
IV.2.5. Corrélation auto-anticorps – arrêt du traitement

Au cours de notre étude sont survenus des arrêts définitifs de l'IFX en raison d'inefficacité thérapeutique ou de survenue d'effets indésirables sévères. Ainsi, trente sept patients (35,6%) ont définitivement arrêté le traitement. La présence d'auto-anticorps de type anticorps antinucléaires (ACAN) $\pm$ anticorps anti-ADN (anti-ADN) laisse-t-elle présager d'un arrêt du traitement par anti-TNF α ? Afin de répondre à cette question nous avons réalisé une analyse pronostique utilisant un modèle dit « de survie » en négligeant tout d'abord le facteur temps, puis en tenant compte du moment d'apparition des ACAN et ADN.

- Analyse en ne tenant pas compte du moment auquel le seuil ADN est dépassé

Nous avons considéré dans cette partie deux groupes : un groupe de sujets qui ont au moins un ADN>0 au cours de leur périodes de suivi et un groupe de sujets qui n'en ont aucun. En comparant les courbes de survie dans ces deux groupes et les tests d'égalité de ces courbes, nous ne retrouvons pas de différence significative à $\alpha=5\%$ (test du log-rank : $p=0,12$) entre celles-ci. Lorsqu'on ne fait pas intervenir le facteur temps d'apparition d'un ADN positif, on n'obtient donc pas de différence significative entre les groupes ADN+ et ADN-.

Voici la courbe de probabilité d'arrêt selon qu'on développe ou non des anti-ADN (figure 17) :

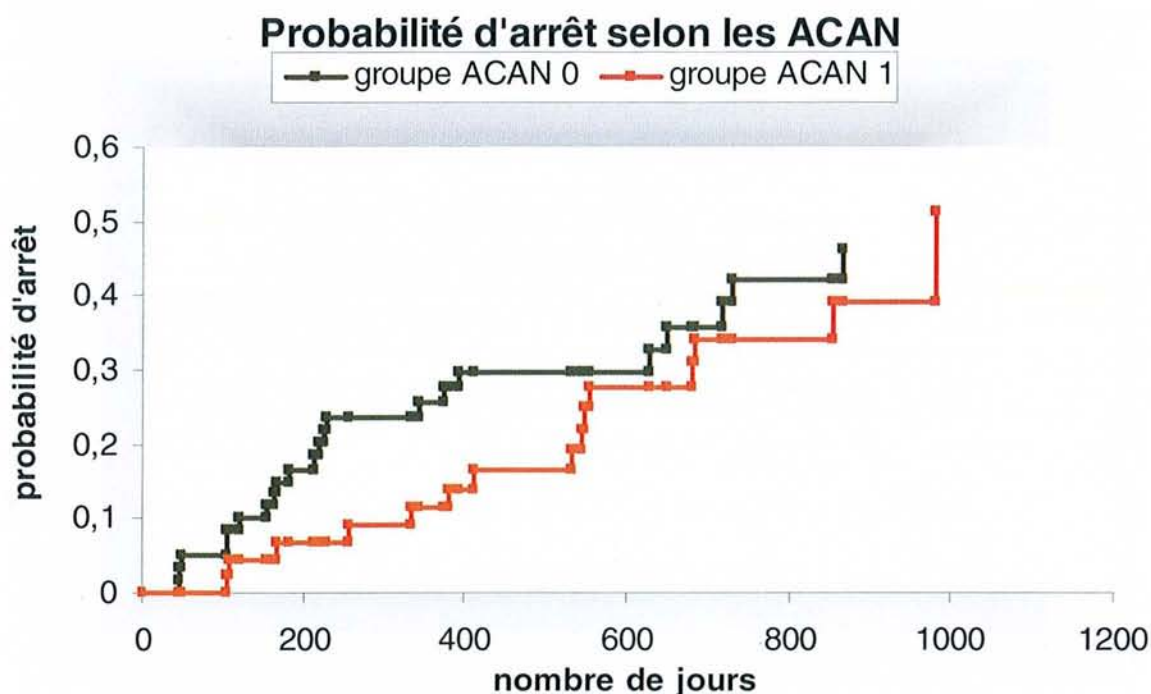


- Analyse en ne tenant pas compte du moment auquel le seuil ACAN est dépassé

Nous avons considéré dans cette partie deux groupes : un groupe de sujets qui ont au moins un $ACAN \geq 4096$ au cours de leur période de suivi et un groupe de sujets qui n'en ont aucun. En comparant les courbes de survie dans ces deux groupes et les tests d'égalité de ces courbes, nous ne retrouvons pas de différence significative à $\alpha=5\%$ (test du log-rank : $p=0,59$) entre celles-ci. Lorsqu'on ne fait pas intervenir

le facteur temps d'apparition d'un ACAN positif, on n'obtient donc pas de différence significative entre les groupes ACAN+ et ACAN-.

Voici la courbe de de probabilité d'arrêt selon qu'on développe ou non des ACAN (figure 18) :



- Analyse en tenant compte du moment auquel les seuils ACAN et ADN sont dépassés

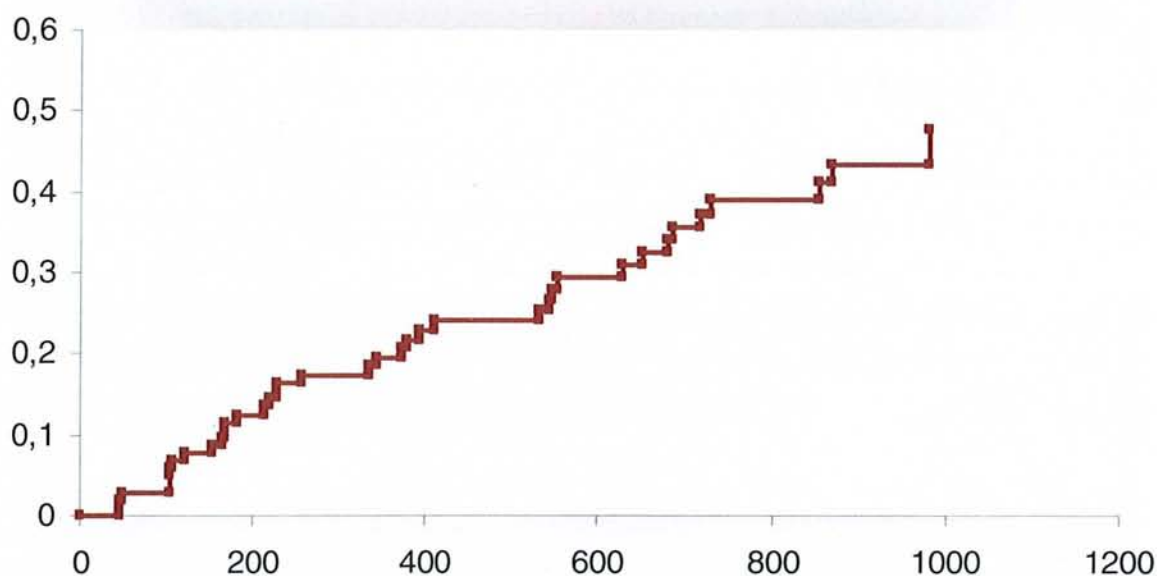
L'analyse est basée sur une modélisation du délai entre la première dose et l'arrêt du traitement en fonction des deux variables explicatives choisies. Nous avons considéré comme variables explicatives les variables binaires ACAN et ADN. Ces variables prennent la valeur zéro tant que les valeurs seuils fixées respectivement à 4096 et 0 ne sont pas dépassées puis 1 ensuite. La valeur seuil 128 pour les ACAN n'a pu être utilisée pour cette analyse car deux patients seulement n'ont pas dépassé ce seuil au cours de l'étude, ce qui crée un très gros déséquilibre entre les groupes. Après des tests de significativité (méthode stepwise), seule la variable dépendante du temps « ADN » semble jouer un rôle ($p < 0,0001$). Le rapport des risques instantanés est de 4,3, ce qui signifie que le risque instantané d'arrêt de traitement

chez un sujet ADN positif est 4,3 fois plus grand que chez un sujet ADN négatif (intervalle de confiance IC 95%= 2,1-8,8).

variable	DF	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	Pr>ChiSq	Hazard Ratio
ADN	1	1,45	0,37	15,55	<0,0001	4,3

La seule représentation graphique possible est l'aspect global de la survenue des arrêts. Voici cette courbe (figure 19):

Courbe globale des arrêts



Nous avons ensuite cherché à savoir si ces arrêts surviennent plutôt pour effet indésirable sévère (n=22) ou inefficacité (n=15).

Le risque instantané d'arrêt du traitement pour effet indésirable sévère est de 2,6, c'est-à-dire un sujet ADN positif a 2,6 fois plus de risque d'arrêter l'IFX pour effet indésirable sévère qu'un sujet ADN négatif (IC 95%= 1-6,6).

variable	DF	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	Pr>ChiSq	Hazard Ratio
ADN	1	0,95	0,48	3,99	0,05	2,6

Le risque instantané d'arrêt du traitement pour inefficacité est de 9,5, c'est-à-dire un sujet ADN positif a 9,5 fois plus de risque d'arrêter l'IFX pour inefficacité qu'un sujet ADN négatif (IC 95%= 2,6-35,1).

variable	DF	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	Pr>ChiSq	Hazard Ratio
ADN	1	2,25	0,67	11,38	0,0007	9,5

En conclusion, nous pouvons donc affirmer qu'en étudiant la corrélation entre auto-anticorps et arrêts du traitement, nous avons constaté que, du moment qu'un patient développe des anticorps anti-ADN, il présente un risque d'arrêter le traitement par IFX 4,3 fois plus important que s'il n'en développait jamais. Ce risque est plus important en terme d'inefficacité de l'IFX (RR= 9,5) qu'en terme de survenue d'effet indésirable sévère (RR= 2,6).

IV.2.6. Effets indésirables et échappement thérapeutique

- Arrêts définitifs du traitement par IFX en raison d'effets indésirables et/ou d'un échappement thérapeutique

Au cours de notre étude sont survenus 37 arrêts définitifs du traitement par IFX (35,6%). Vingt deux (21,2%) de ces arrêts sont liés à la survenue d'un « effet indésirable sévère », défini par la nécessité d'hospitaliser le patient et d'arrêter définitivement l'IFX, et 15 (14,4%) de ces arrêts sont dus à un échappement thérapeutique.

Nombre d'arrêts du traitement

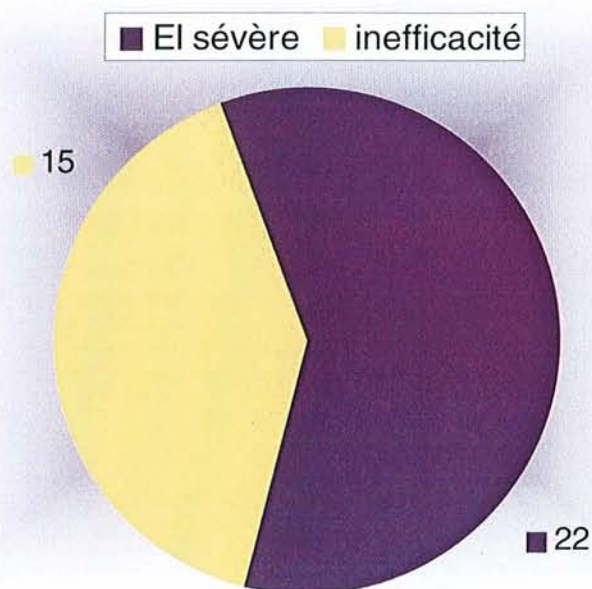


Figure 20.

Parmi les vingt deux arrêts pour « effet indésirable sévère », dix neuf sont imputables à l'IFX alors que les trois autres sont liés à une intolérance hépatique du methotrexate, une tétra parésie sur compression cervicale par panus synovial et un accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables sévères imputables à l'IFX sont à type d'infection (4), d'allergie ou intolérance (11), de néoplasie (2), de vascularite (1) ou de poussée de sclérose en plaques (1). Deux décès sont survenus : une patiente de 72 ans est décédée d'un choc septique sur cellulite à streptocoque du groupe A du membre supérieur droit un mois après la troisième perfusion d'IFX et un patient de 81 ans est décédé d'un adénocarcinome caecal multi métastasé aux poumons et au foie après la neuvième perfusion d'IFX.

Nombre d'arrêts pour effet indésirable sévère

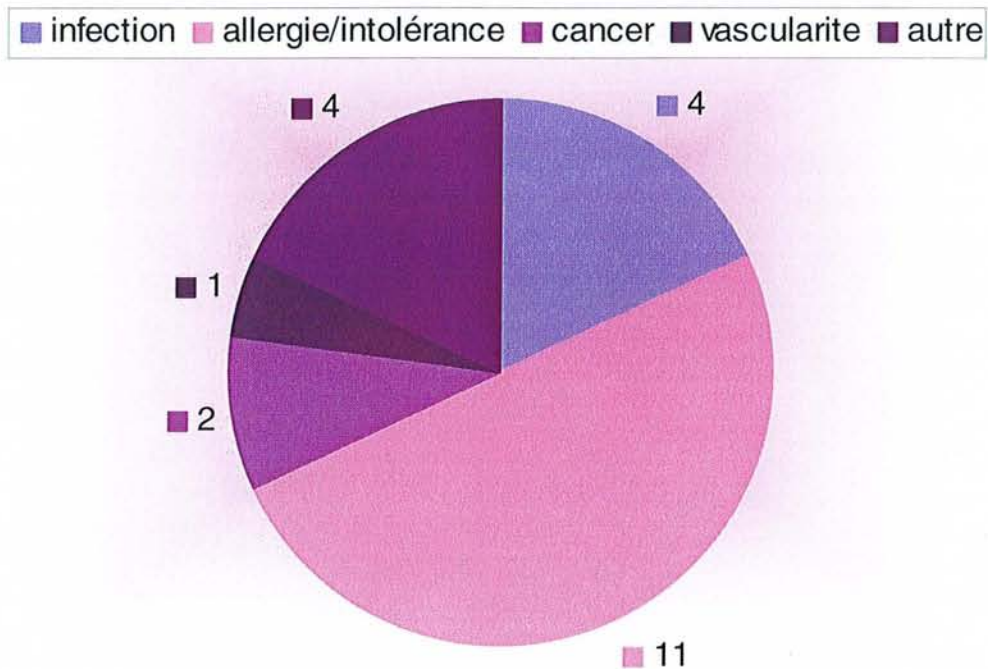


Figure 21.

Quinze patients arrêtent le traitement pour inefficacité malgré une tentative d'augmentation de la posologie de l'IFX et/ou d'un rapprochement des perfusions.

Les arrêts définitifs de l'IFX surviennent tout au long de l'étude avec cependant deux tiers des arrêts lors des 16 premiers mois de traitement. Parmi ces deux tiers d'arrêts, 58% sont liés à la survenue d'un effet indésirable sévère et 42% sont dus à une inefficacité thérapeutique, ce qui correspond environ au pourcentage d'arrêts totaux de tel ou tel type au cours du temps. Les arrêts pour raison d'allergie ou intolérance surviennent aussi bien avant qu'après un an et demi de traitement.

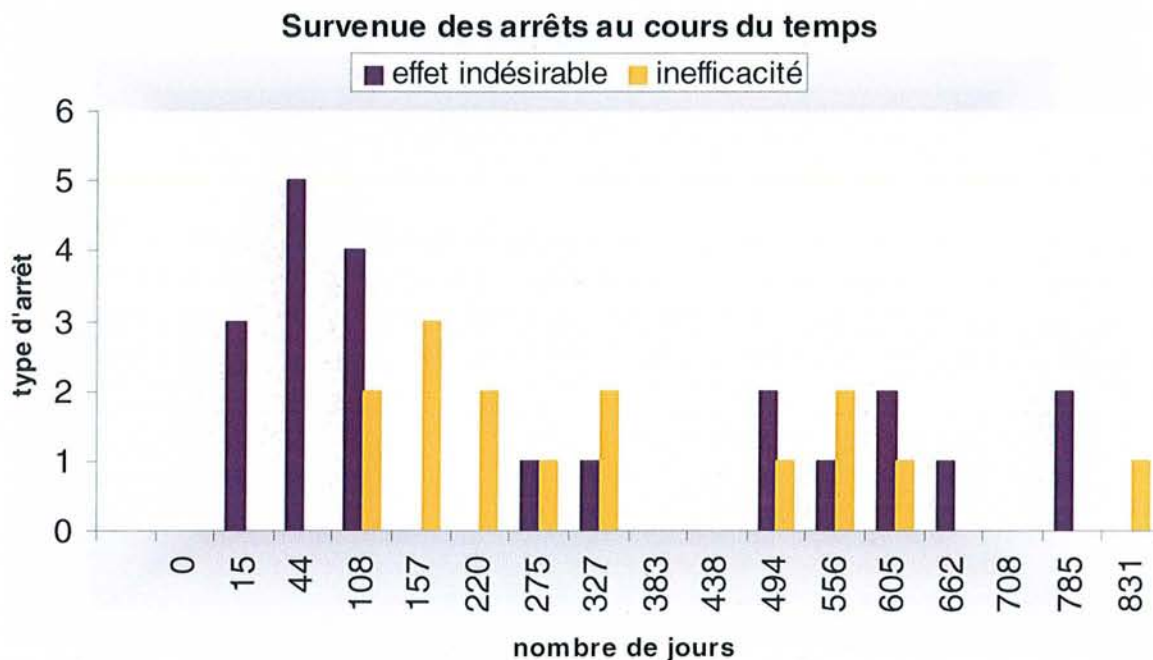


Figure 22.

- Autres effets indésirables survenus au cours du traitement (ne conduisant pas à l'arrêt de l'IFX)

Chaque fois que le patient a signalé un événement intercurrent, nous avons noté celui-ci en cotant les événements de 1 à 6 :

- 1 : signes généraux (asthénie, céphalées, vertiges, malaise)
- 2 : infection
- 3 : manifestations cutanées (éruption, rash, prurit)
- 4 : troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhée)
- 5 : manifestations cardiorespiratoires (modification tensionnelle, sensation d'oppression thoracique, dyspnée, toux sèche)
- 6 : autre (conjonctivite allergique, angoisse)

Nous avons ainsi recensé le nombre et le type d'effets indésirables apparus après chaque perfusion chez les 104 patients. Les événements indésirables apparus le plus fréquemment sont ceux de type 1, 2, et 3. Voici la représentation du nombre de patients présentant au moins une fois tel ou tel effet indésirable léger au cours de

l'étude. Si une personne a eu plusieurs effets de type 1 par exemple au cours du suivi, on ne tient compte que d'un effet indésirable de type 1.

Type d'effet indésirable	Nombre de patients (%)
1	24 (23%)
2	57 (54,8%)
3	19 (18,3%)
4	5 (4,8%)
5	5 (4,8%)
6	2 (1,9%)

Certains patients ont présenté une association de deux effets indésirables légers différents à un temps donné. Dès lors qu'un patient a présenté plusieurs fois une même association d'effets adverses, on ne recense qu'une seule fois cette association. Voici le nombre de patients ayant présenté au moins une fois telle ou telle association d'effets indésirables.

Type d'association d'effet indésirable	Nombre de patients (%)
1+2	7 (6,7%)
1+4	1 (0,96%)
1+5	5 (4,8%)
2+3	6 (5,8%)
2+5	1 (0,96%)
3+5	2 (1,9%)

V. DISCUSSION

V. 1. POPULATION ETUDIEE

➤ Caractéristiques générales de la population lors de l'inclusion

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective de trois ans sur une cohorte de 115 PR. La première étude [11] portant sur l'efficacité de l'IFX dans la PR, publiée en 1993, était une étude ouverte mais les suivantes furent des études randomisées, en double aveugle, versus placebo [49,50] ou versus methotrexate [51,55]. L'absence de population témoin est une des limites de notre étude. Cependant l'effectif est satisfaisant et la durée permet d'avoir un aperçu de l'efficacité de l'IFX à moyen voire à long terme. Actuellement, les premières études d'une durée d'au moins trois ans, concernant l'utilisation de l'IFX dans la PR, sont disponibles, ce qui est intéressant pour étudier la tolérance du produit [93].

L'IFX est administré en association avec un immunosuppresseur, le methotrexate (n=110) ou le leflunomide (n=4), sauf chez un patient où il est utilisé en monothérapie. Classiquement le methotrexate constitue l'association de référence en raison de sa large utilisation dans la PR et de son coût acceptable [125,126]. Ces arguments, plutôt qu'une synergie entre les deux molécules, en font l'immunosuppresseur de choix ; il y a bien un effet synergique démontré pour des faibles doses d'IFX de 1 mg/kg alors que ce n'est pas le cas pour de fortes doses de 3 ou 10 mg/kg [125,127]. Par contre, le methotrexate diminue de façon significative l'incidence des anticorps humains anti-chimériques (HACA) dont l'apparition semble abaisser la tolérance de l'IFX et la durée de réponse au traitement anti-TNF α [125,127]. D'autres immunosuppresseurs peuvent être associés à l'IFX dans le traitement de la PR : la ciclosporine A, l'azathioprine et le leflunomide. L'utilisation des deux premiers est limitée de part leurs effets indésirables et leur coût. Une étude ouverte récente portant sur 20 PR [125] a montré l'efficacité de l'association du leflunomide et de l'IFX (80% de répondeurs ACR 20 de S8 à S28 et 46% de répondeurs ACR 70) au détriment d'un plus grand nombre d'effets indésirables qu'avec l'association methotrexate – IFX (55% des patients ne terminent pas l'étude en raison d'effets indésirables, notamment à type de prurit et rash eczémateux).

Nous avons exclu de notre étude onze patients en raison d'un trop grand nombre de données manquantes en ce qui concerne le dosage des anticorps anti-nucléaires (ACAN) et anti-ADN. En effet, du moment que plus de la moitié des données manquent, les résultats deviennent aléatoires. Tous les patients anti-ADN positifs (n=48) ont été inclus dans l'analyse alors que chez ceux qui ont eu plusieurs dosages anti-ADN négatifs, les données manquantes auraient pu fausser les résultats (autant de probabilité de positivité que de négativité) ce qui explique que ces onze patients ont été exclus.

Les caractéristiques générales de la population lors de l'inclusion sont comparables à celles retrouvées dans différentes études.

La prédominance féminine (76,9%) est liée à la nette prévalence féminine dans la population PR [1].

L'âge moyen 53 ans correspond à celui de la population incluse dans l'étude ATTRACT [12].

La durée d'évolution de la PR (11,3 ans) est légèrement plus longue que celle des PR de l'étude ATTRACT [12] (8,44 ans). Dans l'étude de Maini parue en 1998 [51], portant sur 101 PR, cette durée d'évolution de la PR comparable à la nôtre (10,02 ans).

Le nombre de traitements de fond utilisés avant l'introduction de l'IFX est de 3, ce qui correspond aux données de l'étude d'Elliott [50] portant sur 73 PR (nombre= 3,2). Les caractéristiques générales des onze patients exclus de l'étude correspondent à celles de la population lors de l'inclusion sauf que leur PR évolue depuis moins longtemps et qu'ils ont bénéficié d'un plus petit nombre de traitements de fond avant l'introduction de l'IFX.

➤ Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion

La valeur moyenne de l'évaluation de la douleur sur échelle visuelle analogique (EVAD), est de 61,4/100. Ceci est comparable à l'estimation de la douleur par les patients dans différentes études, notamment l'étude ATTRACT (EVAD= 6,78/10).

La durée du dérouillage matinal (DM) est de 105,4 minutes. Ce temps de dérouillage est très variable dans les différentes études, tantôt plus long que le nôtre, allant jusqu'à 156, voire 191 minutes [12,50], tantôt plus court, autour de 69 minutes [51].

La gêne fonctionnelle cotée selon le HAQ est semblable à celle retrouvée dans l'étude ATTRACT [12] : HAQ= 1,8.

L'examen articulaire a montré en moyenne 20,2 articulations douloureuses (NAD) et 9,8 articulations tuméfiées ce qui constitue une atteinte articulaire moindre que celle retrouvée dans la littérature où le NAD se situe plutôt entre 25 et 32 et le NAT entre 17 et 22 [12,50,51,55].

Les patients sous antalgiques se répartissent de la manière suivante : 11,5% des patients sont sous antalgiques de palier 1, 35,6% sous palier 2, et 5,8% sous morphiniques.

Près de soixante dix sept pour cent des patients prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens et 71,2% des corticoïdes. Dans l'étude de Kavanaugh [55], portant sur 28 PR, 78,57% des patients sont sous AINS et 64,28% sous corticoïdes.

Le methotrexate est associé à l'IFX à la posologie moyenne de 8,5 à 9,5 mg/semaine ce qui constitue une posologie admise pour le traitement de la PR. La posologie minimale recommandée est celle de 7,5 mg/semaine, avec un maximum allant jusqu'à 20 mg/semaine. Ce traitement immunosuppresseur est habituellement administré par voie orale, sauf en cas de mauvaise observance ou d'intolérance digestive, malgré l'encadrement du traitement par spéciatfoldine.

Les marqueurs de l'inflammation, protéine C-réactive (32,4 mg/l) et vitesse de sédimentation (31,4 mm à la 1^{re} heure), sont plus bas que dans les études d' Elliott [50] (PCR= 64 mg/l, VS= 61 mm) et Maini [12,51] (PCR≈ 3,75 mg/dl, VS≈ 48 mm). D'autres auteurs retrouvent un syndrome inflammatoire initial sensiblement identique au nôtre [55].

Environ deux tiers de la population étudiée (63,5%) présentent des anticorps anti-nucléaires (ACAN) à un titre ≥ 128 , fixé comme titre de positivité ; aucun de ces patients ne présente initialement d'anticorps anti-ADN. Ce taux initial de positivité des ACAN est nettement plus bas (1,9%) si on fixe le seuil à ≥ 4096 . Dans la littérature, Kavanaugh [55] rapporte la présence initiale d'ACAN chez 35,8% des patients, sans anti-ADN. Le pourcentage des patients anticorps positifs varie beaucoup selon le seuil de positivité fixé pour les anticorps. Ce seuil n'est que très rarement indiqué dans la littérature.

Notre population correspond à une population de PR sévères, actives, résistant à au moins un traitement de fond, dont le methotrexate. Elle est comparable à celles

rapportées dans différentes études sur l'efficacité de l'IFX comme traitement de la PR.

V.2. RESULTATS

➤ Efficacité clinique

Dans notre étude on retrouve, comme dans toutes les études précédemment publiées, une remarquable réponse clinique et biologique à l'infliximab (IFX). Nous n'avons malheureusement pas pu utiliser les critères d'évaluation clinique de référence, notamment ceux de l'ACR (American College of Rheumatology) et de l'EULAR (European League Against Rheumatism), en raison de données manquantes comme l'appréciation globale de la maladie par le patient et le médecin ainsi que la topographie des atteintes articulaires. Pour évaluer la réponse clinique au traitement, nous nous sommes basés sur les critères que sont l'évaluation de la douleur par échelle visuelle analogique (EVAD), le dérouillage matinal (DM), la gêne fonctionnelle (HAQ), le nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées (NAD, NAT), et l'épargne en antalgiques et/ou anti-inflammatoires. Tous ces critères évoluent favorablement au cours du traitement. Ainsi, l'EVAD chute de plus de quarante cinq pour cent, et le DM de plus de soixante pour cent après seulement deux perfusions. Le HAQ diminue de plus de vingt pour cent et l'état articulaire s'améliore de façon significative avec baisse de près de cinquante pour cent du NAD et soixante dix pour cent du NAT après trois perfusions. Par la suite, le gain clinique se maintient tout au long du traitement avec un rebond vers la fin de l'EVAD. Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature.

La première étude évaluant l'efficacité de l'IFX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [50], a montré une réponse rapide, dès S2 au traitement, que ce soit à la posologie de 1 ou de 10 mg/kg d'IFX. Cette réponse se maintient à S4 avec une réponse 20% selon l'index de Paulus chez 44% des patients sous IFX 1 mg/kg ($p < 0,0083$ versus PCB) et 79% des patients sous IFX 10 mg/kg ($p < 0,0001$ versus PCB). La réponse 50% selon l'index de Paulus est atteinte par 28% des patients sous IFX 1 mg/kg ($p = 0,1383$) et 58% sous IFX 10 mg/kg ($p = 0,0005$).

Ces résultats se confirment encore lors d'une étude en double aveugle versus PCB+methotrexate [51]. Ainsi, les patients du groupe IFX, avec ou sans MTX, montrent une durée moyenne de réponse Paulus 20% supérieure à ceux du groupe PCB+MTX. Cette réponse est potentialisée lors de l'association IFX-MTX.

L'étude ATTRACT [12] montre également l'efficacité rapide de l'IFX. Lors de l'association IFX 3 mg/kg – MTX, avec un rythme d'administration toutes les huit semaines, le NAD baisse de 32 à 12 (59%), le NAT de 19 à 9 (52%), l'EVAD de 7/10 à 3,8/10 (33%) et l'index fonctionnel HAQ s'améliore de 1,8 à 1,5 (13%). En terme de réponse ACR 20%, ce groupe de traitement présente 51% de répondeurs à S30 ($p<0,001$ versus PCB) et 42% de répondeurs à S54. Après un an de traitement, il y a encore 21% et 10% de patients qui répondent respectivement aux critères ACR 50 et 70.

D'autres auteurs confirment l'efficacité spectaculaire de l'IFX dans la PR résistant aux différents traitements de fond, dont le MTX [55].

Peu de patients présentent une réelle épargne thérapeutique en ce qui concerne les antalgiques. Après une baisse initiale de la consommation d'antalgiques de palier 1, 2, et 3 (de respectivement 18%, 30%, et 45% à quatre mois), l'évolution est fluctuante avec une nette ré augmentation de la consommation des antalgiques de palier 2.

On constate une nette épargne en corticoïdes, avec moins de vingt pour cent de patients sous corticoïdes à la fin de l'étude et une baisse de la posologie de prednisone au cours du temps. L'épargne plus aléatoire en anti-inflammatoires non stéroïdiens s'explique par le fait que ces médicaments sont consommés avant tout en phase aigue, pour passer un cap douloureux, et non pas de façon continue. L'absence d'arrêt définitif des antalgiques et anti-inflammatoires s'explique par l'activité quotidienne plus élevée du patient du fait d'un meilleur bien-être et donc d'une sollicitation articulaire plus intense. Ainsi, les patients ressentent toujours une gêne voire une douleur mais ceci en effectuant des tâches plus lourdes, grâce au bénéfice du traitement par IFX.

➤ Efficacité biologique

► Syndrome inflammatoire biologique

Dans notre étude, comme dans toutes celles de la littérature, il existe une baisse significative de la vitesse de sédimentation (VS) et protéine C-réactive (PCR), parallèlement à l'amélioration clinique des patients. Après seulement une perfusion, la VS chute de plus de quarante cinq pour cent et la PCR de plus de soixante cinq pour cent. Par la suite l'évolution est fluctuante avec cependant un syndrome inflammatoire inférieur à celui avant début du traitement par IFX.

Le même type d'évolution de l'inflammation biologique est retrouvé dans les autres études. ELLIOTT [50] signale une baisse de la VS d'environ dix pour cent (de 58,1 mm à 52,4 mm à la 1^{ère} heure) sous IFX 1 mg/kg à S4 ($p=0,185$ versus PCB) et de près de trente pour cent (de 63,1 mm à 42,7 mm à la 1^{ère} heure) sous IFX 10 mg/kg ($p=0,009$). D'autres auteurs confirment ces observations. Pour MAINI [51], la PCR moyenne chute de soixante six pour cent (de 5,3 mg/dl à 1,8 mg/dl) à S8 et de près de quatre vingt pour cent à S26 (de 5,3 mg/dl à 1 mg/dl) chez les patients sous IFX 3 mg/kg en association avec le MTX. Il confirme ceci dans l'étude ATTRACT [12] avec baisse de plus de soixante dix pour cent de la PCR (de 3,1 mg/dl à 0,8 mg/dl) après trente semaines de traitement. Les mêmes résultats sont observés par d'autres auteurs, notamment KAVANAUGH [55] avec chute de la PCR de plus de soixante dix pour cent après quarante semaines d'IFX.

► Evolution des auto-anticorps (ACAN, anti-ADN)

Avant début du traitement, puis, avant la réalisation de chaque perfusion d'IFX, nous avons recherché les ACAN $\pm$ anti-ADN. Ainsi, les ACAN et anti-ADN détectés dans la prise de sang réalisée juste avant la perfusion d'IFX « X », reflètent l'effet sur le système immunitaire de la perfusion « X-1 ». On constate ainsi l'induction d'auto-anticorps sous anti-TNF α , notamment en ce qui concerne les anti-ADN. Ceux-ci sont absents avant traitement, puis, sous IFX, se développent chez un patient sur cinq.

Le titre des ACAN peut être très élevé, avec un maximum de 1/512000 dans notre étude. Nous avons considéré leur positivité du moment que le titre est supérieur ou égale à 128. A ce titre seuil, peu de patients sont ACAN négatifs initialement

(36,5%), ce qui rend l'exploitation statistique difficile. Néanmoins, le pourcentage de patients ACAN positifs augmente de 63,5% initialement à 96,1% après huit mois de traitement par IFX. Nous avons fixé un deuxième seuil de positivité plus élevé, qui est celui de 4096. Initialement, 1,9% des patients présentent des ACAN $\geq$ 4096. Sous IFX, l'incidence de ces ACAN monte jusqu'à 35,3%. Leur développement est fluctuant mais en général les patients ACAN positifs restent positifs autour des mêmes titres tout au long de l'étude.

L'apparition d'anti-ADN est beaucoup plus aléatoire, avec une positivité très irrégulière et des taux parfois très faibles (par exemple 1). Cependant, du moment qu'on observe ces anticorps, on considère qu'il y a eu « réaction immunitaire » et qu'il faut tenir compte de tous ces anti-ADN du moment qu'ils sont >0 .

L'induction de phénomènes biologiques auto-immuns a bien été décrite dans la littérature.

Le pourcentage de patients développant des ACAN sous IFX varie de 36% à 82% selon les études. CHARLES [62] observe le développement d'ACAN chez 53% des PR sous IFX, versus 3% sous PCB. RYCKE, sur un faible effectif, décrit l'apparition d'ACAN chez 82% des patients à S30, versus 52% à S0. Dans les différentes études, le pourcentage de patients ACAN+ initial est plus faible que le nôtre : de 24% à 52% [61-63,65,66]. Sous IFX, on note une augmentation de leur apparition de 25% à 66%. Notre étude montre une induction d'ACAN de 34%. Ces variations entre les différentes études peuvent s'expliquer par un seuil de positivité différent ou les techniques de dosages différentes.

Le pourcentage de patients développant des anti-ADN varie de 8% à 32,6% dans la littérature. Il s'agit d'anti-ADN double brin de type IgM ou IgA. Dans l'étude ATTRACT [12], 9,7% des PR (sur une cohorte de 428 patients) développent des anti-ADN sous IFX, versus 0% sous PCB+MTX. Chez KAVANAUGH [55], 4/25 patients (16%) deviennent anti-ADN positifs sous IFX. CHARLES [62] signale des anti-ADN révélées par CLIFT test chez 22/156 PR (14%). Malgré l'apparition de ces anticorps, les auteurs s'accordent à reconnaître leur caractère non pathogène, même si quelques cas de lupus ont été rapportés. Il s'agit généralement de manifestations lupiques cutanées peu sévères, régressives après arrêt de l'IFX et sous corticothérapie orale.

Notre étude confirme l'effet inducteur d'ACAN $\pm$ anti-ADN de l'IFX. Nous n'avons pas observé de syndrome lupique clinique.

➤ Corrélation efficacité/tolérance de l'IFX – auto-anticorps

En corrélant l'efficacité thérapeutique au développement d'anticorps anti-ADN à au moins une reprise au cours du traitement par IFX, nous n'avons pas constaté d'évolution significativement différente entre les patients anti-ADN positifs et anti-ADN négatifs sauf pour l'évolution de la VS. En effet, lorsqu'on observe l'évolution de la VS dans le groupe anti-ADN+ et anti-ADN-, on constate une baisse significative de ce paramètre inflammatoire après dix mois de traitement par IFX chez les patients anticorps négatifs ($p < 0,001$). Le fait de ne pas développer d'anti-ADN prédispose donc à un maintien de l'amélioration de la VS au cours de l'étude, alors qu'en cas de développement d'anti-ADN à un moment donné, la VS ré augmente.

Très peu de travaux ont été publiés sur cette relation entre auto-anticorps et efficacité de l'IFX. Récemment, SELLAM [63], sur une cohorte de 56 PR traitées par IFX à 3 mg/kg, voire 5 mg/kg, a constaté que la présence d'auto-anticorps semble associée à une meilleure réponse thérapeutique. Les ACAN sont retrouvés chez 71% des patients à S22 (versus 24% initialement), les anti-ADN de type IgM chez 29% des patients (versus zéro initialement) et les anti-histones chez 74% des patients (versus 36% initialement). L'incidence de ces anticorps est augmentée chez les bons répondeurs à l'IFX.

Notre travail montre l'inverse en terme d'évolution de la VS et ne dégage pas de différence en terme du NAD, NAT, et de la PCR.

Plusieurs auteurs émettent l'hypothèse d'une influence des anticorps humains anti-chimériques (HACA) sur l'efficacité thérapeutique : ces anticorps provoqueraient un échappement à l'IFX. Nous n'avons pas pu étudier ceci en raison d'une difficulté de dosage des HACA. Classiquement, ces anticorps sont difficiles à mettre en évidence en présence de concentrations élevées d'IFX. En plus, le kit de dosage n'est pas universellement connu et nous avons rencontré des difficultés à techniquer les IgM. Il serait néanmoins intéressant de persévérer dans cette voie et de vérifier le caractère néfaste de ces anticorps en terme d'inefficacité thérapeutique mais également d'induction d'effets indésirables.

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients ACAN $\pm$ anti-ADN positifs sont plus jeunes et plus souvent de sexe féminin, avec une PR survenant plus

précocement au cours de la vie et évoluant depuis plus longtemps avant l'introduction de l'IFX, que les patients anticorps négatifs.

Nous n'avons pas retrouvé de corollaire dans la littérature.

Qu'en est-il en terme de corrélation entre le développement d'auto-anticorps et l'arrêt définitif du traitement par IFX, que ce soit pour effet indésirable ou inefficacité ?

En fixant le seuil d'apparition d'anti-ADN à >0 , nous observons un risque instantané d'arrêt du traitement chez un sujet anti-ADN+ de 4,3 fois plus grand que chez un sujet anti-ADN- ($p < 0,0001$). Ce risque d'arrêt de l'IFX est plus important pour raison d'inefficacité ($RR = 9,5$) que pour effet indésirable sévère ($RR = 2,6$).

C'est la première fois qu'on démontre ainsi un retentissement néfaste de l'apparition d'anti-ADN sur le traitement par IFX. Ceci mériterait d'être validé sur d'autres échantillons traités par IFX et s'avère utile pour la surveillance des patients afin de guetter un échappement thérapeutique et donc la nécessité de rapprocher les perfusions, d'augmenter la posologie, voire les deux et de guetter la survenue d'un effet indésirable sévère. Finalement, le développement d'anti-ADN aurait donc bien un caractère pathogène, non en terme de lupus clinique mais en terme d'efficacité et de tolérance de l'IFX.

➤ Effets indésirables et échappement thérapeutique

► Arrêts définitifs du traitement en raison d'effets indésirables ou d'un échappement thérapeutique

Au cours de notre étude sont survenus trente sept arrêts définitifs de l'IFX (35,6%), parmi lesquels vingt deux (21,2%) en raison d'un effet indésirable sévère défini par la nécessité d'hospitalisation et l'arrêt définitif de l'IFX, et quinze (14,4%) en raison d'un échappement thérapeutique.

La moitié des effets indésirables est due à des réactions d'intolérance/allergie. Onze patients (10,6%) développent ce type de réaction au cours de l'étude. Dans la littérature, les réactions à la perfusion sont fréquentes (un quart des patients) mais généralement bénignes, à type d'éruption cutanée ou de fièvre. Plus rarement (0,3-1%) sont décrits des réactions graves à type d'érythrodermie, œdème laryngé, bronchospasme, ou chute tensionnelle.

Des infections sévères sont observées chez quatre de nos patients (3,8%). Il est admis que le risque infectieux sévère n'est pas accru sous IFX par rapport au PCB [60]. Néanmoins cet anti-TNF α favorise la réactivation des infections à *mycobacterium tuberculosis* [95] et d'autres infections opportunistes [96]. Nous avons observé un cas de tuberculose disséminée avec atteinte médiastinale, hépatique et splénique.

Deux cas de cancer (un broncho-pulmonaire et un caecal multi métastasé au foie et aux poumons) sont à regretter parmi nos patients (1,9%). La littérature ne montre pas d'incidence plus élevée des tumeurs cancéreuses et des troubles lymphoprolifératifs sous IFX par rapport à la population témoin atteinte de PR [105]. D'autres facteurs comme la maladie inflammatoire sous-jacente elle-même ou les traitements immunosuppresseurs peuvent être incriminés dans la survenue de ces néoplasies.

Nous avons observé un cas de vascularite (0,96%) et un cas de poussée de sclérose en plaques (0,96%). Là encore, l'IFX ne peut être incriminé de façon certaine. Effectivement dans la littérature, on retrouve plus de trente cas de vascularite [79] et des exacerbations de maladies neurologiques démyélinisantes [88] sous IFX, mais chez nos patients d'autres facteurs ont pu expliquer la survenue de ces effets adverses. La vascularite est survenue chez un homme tabagique, avec une PR sévère, nodulaire, fortement séropositive, neuf semaines après la quatrième perfusion d'IFX. Il peut donc s'agir aussi bien d'une vascularite rhumatoïde qui aurait pu se manifester en dehors du contexte IFX que d'une vascularite induite par le médicament. La biopsie cutanée n'a pas été contributive. La poussée de SEP est survenue après la première perfusion d'IFX chez une jeune femme présentant des poussées régulières. Elle aurait tout à fait pu apparaître en dehors de ce contexte médicamenteux.

Les raisons de l'échappement thérapeutique observé chez environ un patient sur sept restent mal élucidées. D'après notre étude sur les anticorps anti-ADN, nous pouvons nous interroger sur leur pouvoir inducteur de cette inefficacité thérapeutique. Ceci n'a pas été rapporté dans la littérature. Par contre les auteurs s'accordent à attribuer la baisse de l'efficacité de l'IFX à l'induction d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) [90]. Le fait d'associer l'IFX à des faibles doses de MTX diminue leur apparition. Nous n'avons pas pu doser ces HACA pour des raisons techniques.

Nous n'avons pas dégagé de période-clé de survenue des arrêts au cours du temps sur cette cohorte de 104 patients.

► Autres effets indésirables survenus au cours du traitement

La plupart des patients ont présenté à au moins une reprise un effet indésirable « peu sévère ». Des épisodes infectieux régressifs sous antibiothérapie orale ont été observés chez 54,8% des patients. La majorité de ces infections a touché le tractus respiratoire supérieur et le tractus urogénital comme cela est décrit sous IFX dans la littérature.

Les signes généraux à type d'asthénie, céphalées, sensations vertigineuses, ou malaise sont fréquents (23%). Leur étiopathogénie est mal élucidée.

Globalement, les effets indésirables observés dans notre étude sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. La majorité des effets indésirables sont bénins et permettent la poursuite du traitement. L'appréciation du risque infectieux sous IFX est difficile chez ces PR en raison de leur susceptibilité accrue aux germes et des traitements immunosuppresseurs associés.

CONCLUSION

La PR est une maladie grave, invalidante, responsable d'une mortalité accrue et d'un coût social et économique non négligeable.

L'utilisation depuis ces dernières années de biothérapies c'est-à-dire de molécules agissant au cœur des mécanismes pathogéniques de la maladie, constitue un progrès remarquable dans le traitement de la PR en raison de son efficacité supérieure à tous les traitements utilisés auparavant et en raison de sa relative bonne tolérance.

L'IFX, qui a fait l'objet de notre étude, en est une illustration parfaite. Les résultats de notre travail confirment son efficacité spectaculaire et sa tolérance tout à fait acceptable.

Quatre patients ont néanmoins présenté une infection sévère, dont une femme décédée à la suite d'une septicémie sur cellulite à streptocoque du groupe A. Ceci met en exergue la nécessité absolue, chez ces patients fragiles, immunodéprimés à la fois par leur pathologie et par une corticothérapie fréquemment associée, de ne pas initier un traitement par IFX en cas d'antécédent infectieux susceptible de se réactiver. Il faut absolument exercer une surveillance clinique et biologique rigoureuse tout au long du traitement.

Notre étude a mis en évidence le caractère pathogène des anticorps anti-ADN en terme d'inefficacité thérapeutique ou de survenue d'un effet indésirable sévère. Le risque instantané d'arrêt du traitement est de 4,3 fois plus élevé chez les patients développant à un moment donné des anti-ADN que chez ceux qui n'en développent jamais. Ceci incite donc à une recherche régulière des anticorps afin de mieux surveiller les patients.

BIBLIOGRAPHIE



1. Alarcon GS.- Epidemiology of rheumatoid arthritis. Kremer JM, Rheumatoid Arthritis, Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:589-604.
2. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Fardellone P, Fautrel B, Masson C, Coste J, Chary-Valckenaere I, Cantagrel A, Juvin R, Roux CH, Le Bihan E, Euler-Ziegler.- Prevalence of rheumatoid arthritis in France. Eular 2003: OP0034 (abstract).
3. Sany J.- La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext, Paris 1999.
4. Girard F, Guillemin F, Novella JL, Valckenaere I, Krzanowska K, Vittecoq O, Eschard JP, Blanchard F, Le Loet X.- Health-care use by rheumatoid arthritis patients compared with non-arthritic subjects. Rheumatology (Oxford) 2002;41:167-75.
5. Guillemin F, Durieux S, Daurès J, Lafuma A, Saraux A, Sibilia J, Bourgeois P, Sany J.- Costs of rheumatoid arthritis in France: A multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. Eular 2003: SAT0237 (abstract).
6. Nell V.P.K, Machold K.P, Eberl G, Uffmann M, Stamm T, Smolen J.S.- Benefit of very early referral and therapy with disease modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. OP0012, EULAR 2002 (abstract).
7. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN.- Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Am Rev Immunol 1996;14:397-440.
8. Miossec P.- Place du TNF α dans l'inflammation et la destruction ostéo-articulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 2001;68 Suppl 1:17-20.
9. Miossec P.- Cytokines et polyarthrite rhumatoïde. De la physiopathologie au traitement. La lettre du Rhum 2000;Suppl 266 :4-8.
10. Sany J.- Les inhibiteurs du TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La lettre du Rhum 2000;Suppl 266 :17-23.
11. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayeb J, et al.- Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheum 1993;36:1681-90.
12. Maini R, St Clair E.W, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P.- Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis

- patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
13. Lipsky PE, Van der Heidje DM, St Clair EW et al.- Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
 14. Sibia J, Wachsmann D.- Tumor necrosis factor α : une cible thérapeutique. *Encycl Med Chir, Appareil locomoteur*, 14-013-A-40,2002,16p.
 15. Beutler B, Ceram IA.- The biology of cachectin/TNF α primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989;7:625-55.
 16. Brockhaus M, Schoefield HJ, Schlager EJ, Hunziker W, Lesslauer W, Loetscher H.- Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cell lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3127-31.
 17. Chan FK, Chun HJ, Zheng L, Siegel R, Bui K, Leonardo MJ.- A domain in TNF receptors that mediates Ligand- independent receptor assembly and signalling. *Science* 2000;288:2531-34.
 18. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ et al.- A metalloproteinase desintegrin that releases tumor necrosis factor alpha from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
 19. Baud V, Karin M.- Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001;11:372-77.
 20. Firestein G, Manning A.- Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:609-21.
 21. Makhatadze NJ.- Tumor necrosis factor locus. Genetic organization and biological implications. *Human Immunol* 1998;59:571-79.
 22. Ancerson P.- Post-transcriptional regulation of tumor necrosis factor α production. *Ann Rheum Dis* 2000;59(suppl1):I3-I5.
 23. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G.- Impaired on/off regulation of TNF α biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999;1:387-98.
 24. Brennan F.M, Maini R.N, Feldmann M.- Cytokine expression in chronic inflammatory disease. *Br Med Bulletin* 1995;51:368-384.
 25. Wendling D, Toussirot E.- Les thérapeutiques cibles anti-TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1999 ;66:211-5.
 26. Gutierrez-Rodriguez O, Starusta-Bacal P, Gutierrez-Montes O.- Treatment of refractory rheumatoid arthritis. The thalidomide experience. *J Rheumatol* 1989;16:385-63.

27. Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, van der Velde EA, van de Pouw Kraan TCT, Verweij CI, Breedveld FC.- An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheu Dis* 1996;55:833-6.
28. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong MH, Russell AS.- An open study of pentoxifylline in the treatment of severe refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:625-9.
29. Mugnier B, Bouvenot G.- Les anticorps monoclonaux anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Interne* 2000;21:854-62.
30. Remicade.- Monographie. Schering-Plough.
31. Kavanaugh A, Weinblatt M, Keystone E, Furst DE, Moreland L, Teoh L, Fischkoff S, Chartash E.- The ARMADA Trial: 12-month efficacy and safety of combination therapy with adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF monoclonal antibody, and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *EULAR*, June 2002 (abstract).
32. Barrera P, van der Maas A, van Ede AE, Kiemeny BALM, Laan RFJM, van de Putte LBA, van Riel PLCM.- Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor- α antibody compared with methotrexate in longstanding rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41:430-439.
33. Wyeth.- Enbrel. Résumé et caractéristiques du produit. 2000.
34. Chary-Valckenaere I, Porumb H, Taillandier E, Pourel J.- Oligonucléotides : a new resource in rheumatology ? *Rev Rhum* 1998;65:543-5.
35. Wasserman ZR, Duan JJ, Voss ME, Xue CB, Cherr RJ, Nelson DJ, Hardman KD, Decicco CP.- Identification of a selectivity determinant for inhibition of tumor necrosis factor- α converting enzyme by comparative modelling. *Chem Biol* 2003;10:215-23.
36. Doggrell SA.- TACE inhibition : a new approach to treating inflammation. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1003-6.
37. Lorenz HM.- T-cell-activation inhibitors in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2003;17 :263-70.
38. Taylor PC.- Antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3 :323-8.
39. Sany J.- Quand commencer et comment surveiller un traitement par un agent anti-TNF α au cours de la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum (Ed Fr)* 2001;Suppl 1:11-6.

40. Combe B.- Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde. La lettre du Rhum 2000;Suppl 266:30-33.
41. Smolen J.S, Breedveld F.C, Burmester G.R, Combe B, Emery P, Kalden J.R, Klareskog L, Maini R.N, Numo R, van de Putte L.B.A, van Riel P.L.C.M, Rodriguez-Valverde V.- Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:504-505.
42. Onrust S.V, Lamb H.M.- Infliximab: A Review of its Use in Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis. BioDrugs 1998;10:397-422.
43. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, De Vos M, Mielants H, Veys E.M, De Keyser F.- Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor α therapy on synovium in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2001;44:186-195.
44. Remicade : Lettre d'information aux prescripteurs et pharmaciens. Janv 2002. Centocor/ Schering-Plough.
45. Williams R.O, Marinova-Mutafchieva L, Feldmann M, Maini R.N.- Evaluation of TNF- α and IL-1 blockade in collagen-induced arthritis and comparison with combined anti-TNF α / anti-CD4 therapy. J immunol 2000;165:7240-7245.
46. Joosten L.A.B, Helen M.M.A, van de Loo F.A.J, Van den Berg W.B.- Aticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a comparative study using ti-TNF α , anti-IL1 α/β , and IL-1Ra. Arthritis Rheum 1996;39:797.
47. Malfait AM, Williams RO, Malik AS, Maini RN, Feldmann M.- Chronic relapsing homologous collagen induced arthritis in DBA/1 mice as a model for testing disease modifying and remission-inducing therapies. Arthritis Rheum 2001;44:1215-24.
48. Piguet P.F, Grau G.E, Vesin C, Loetscher H, Gentz R, Lesslauer W.- Evolution of collagen arthritis in mice is arrested by treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody or a recombinant soluble TNF receptor. Immunology 1992;77:510.
49. Elliott M.J, Maini R.N, Feldmann M, Kalden J.R, Antoni C, Smolen J.S, and al.- Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:1105-1110.
50. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, Woody JN.- Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:1125-1127.
51. Maini R.N, Breedveld F.C, Kalden J.R, Smolen J.S, Davis D, Macfarlane J.D, Antoni C, Leeb B, Elliott M.J, Woody J.N, Schaible T.F, Feldmann M.-

Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-1563.

52. Lipsky P, St Clair W, Furst D, Breedveld F, Smolen J, Kalden J et al.- 54-week clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab in patients with active RA despite methotrexate (abstract). *Arthritis Rheum* 1999;42 Suppl9:401
53. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair W.- 102-week clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a 2 year randomised, controlled, phase III trial of infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 2000;43 Suppl9:269.
54. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC.- The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451-9.
55. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P.- Chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27:841-50.
56. Schaible T.F.- Traitement de maladies inflammatoires : sécurité d'emploi à long terme de l'infliximab. *Presse Méd* 2001 ;30 :610-613.
57. Mugnier B, Bouvenot G.- Les anticorps monoclonaux anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Méd Interne* 2000;21:854-62.
58. Moreno E, Erra A, Guahnon L, Tomas C, Arnal C, Alegre C, Barcelo P, Marsal S.- Efficacy and safety of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis patients in clinical practice : three Years experience. *EULAR* 2003:THU0187 (abstract).
59. Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, Harshbarger JL, Huffstutter JE, Hughes GM, Spencer-Smith EA, Goldman AL, Roth SH, Toder JS, Warner D, Quinn A, Keenan GF, Schaible TF and the PROMPT Study Group.- Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:667-77.
60. Hanauer S.B.- Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl.4):16-22.
61. Remicade® (infliximab) Prescribing Information. Centocor, Inc., Malvern, PA, August 1998.
62. Charles P.J, Smeenk R.J.T, De Jong J, Feldmann M, Maini R.N.- Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients

following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-2390.

63. Sellam J, Allanore Y, Batteux F, Job Deslanfre C, Weill B, Kahan A.- Profile of autoantibodies and correlation with clinical improvement in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *EULAR 2003:THU0208* (abstract).
64. Vermeire S et coll.- Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor, a treatment in Crohn's disease: A prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
65. De Rycke L, Van Damme N, Kruithof E, Hoffmann I.E.A, Van den B, Veys EM, De Keyser F.- Autoantibody profile following infliximab treatment in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *THU0018, EULAR 2002* (abstract).
66. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F.- Antinuclear Antibodies Following Infliximab Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis or Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-1023.
67. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C.- Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002;11:753-5.
68. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O.- Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrom. *Clin Rheumatol* 2003;22:56-61.
69. Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ, Patnaik M, Law J, Park GS, Wong WJ.- Autoantibodies in early seropositive rheumatoid arthritis, before and during disease modifying antirheumatic drug treatment. *J Rheumatol* 2002;29:2513-20.
70. Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, et al.- Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991;18:1340-3.
71. Nishimura S, Nishiya K, Hisakawa N, et al.- Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis. *Acta Med Okayama* 1996;50:261-5.
72. Fiehn C, Ho AD, Max R.- Successful treatment of severe lupus arthritis with infliximab (REMICADE®). *EULAR 2003:AB0257* (abstract).
73. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL.- Cutaneous small vessel vasculitis. *JAAD*, 1998;39:667-687.
74. Vaillant L.- Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments. *La Rev du Praticien* 2000 ;50 :1294-1299.

75. Claudy A.- Physiopathologie de la vasculite leucocytoclasique. Immunodermatologie John Libbey Eurotext, Paris 1998:211-221.
76. Brion P.H.- Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis. Ann Int Med 1999;131:634.
77. Galaria N.A, Werth V.P, Schumacher H.R.- Leucocytoclastic vasculitis due to etanercept. J Rheumatol 2000;27:2041-2044.
78. McCain M.E, Quinet R.J, Davis W.E.- Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. Rheumatology 2002;41:116-117.
79. Dr Ana Maria Correa Nunes, Portugal.- Infliximab-Vasculitis. WHO SIGNAL September 2002, The Uppsala Monitoring Centre.
80. Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, Andrews PA, Jayne DR.- Safety and efficacy of TNF α blockade in relapsing vasculitis. Ann Rheum Dis 2002;61:559.
81. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L.- Efficacy of anti-TNF α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. Rheumatology (Oxford) 2002;41:1126-32.
82. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC.- Remission of Behçet's syndrome with tumor necrosis factor α blocking therapy. Ann Rheum Dis 2001;60:637.
83. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccia F, Ferrante A, Triolo G.- Anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 2003;62:280-281.
84. Unger L, Kayser M, Nüsslein HG.- Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. Ann Rheum Dis 2003;62:587-588.
85. Lock CH, Oksenberg J, Steinman L.- The role of TNF α and lymphotoxin in demyelinating disease. Ann Rheum Dis 1999;58(Suppl I):I121-I128.
86. Van Oosten B.W, Barkhof F, Truyen L, Boringa J.B, Bertelsmann F.W, von Blomberg B.M.E, Woody J.N, Hartung H.P, Polman C.H.- Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. Neurology 1996;47:1531-1534.
87. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.- TNF neutralization in MS. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology 1999;53:457-465.

88. Robinson W.H, Genovese M.C, Moreland L.W.- Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor α antagonism. *Arthritis Rheum* 2001;44:1977-1983.
89. Saleem G, Li S.C, MacPherson B.R, Cooper S.M.- Hepatitis with interface inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double-stranded DNA antibodies following infliximab therapy: comment on the article by Charles et al. *Arthritis Rheum* 2001;44:1966-8.
90. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand R, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJH.- Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-769.
91. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P.- Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
92. Neven N, Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BAC, Lems WF.- Safety of infliximab in daily practice in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR* 2003:THU0216 (abstract).
93. Revaz S, Dudler J, So A.- Low prevalence of infectious events in an outpatient cohort treated with anti-TNF agents. *EULAR* 2003:AB0204 (abstract).
94. Bonilla G, Fernandez-Melon J, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Balsa A, Martin-Mola E.- Incidence of latent tuberculosis in patients of our unit before receiving treatment with anti-TNF. *EULAR* 2003:SAT0173 (abstract).
95. Keane J, Gershon S, Wise R.P, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman W.D, Siegel J.N, Braun M.M.- Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
96. Ruderman EM, Markenson JA.- Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapies. *EULAR* 2003, THU0209 (abstract).
97. Salmon-Ceron D, AFSSAPS.- Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients treated with infliximab. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002;153:429-31.
98. Salmon D, GTI, AFSSAPS.- Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine* 2002;69:170-172.
99. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R.- Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii62-ii63.

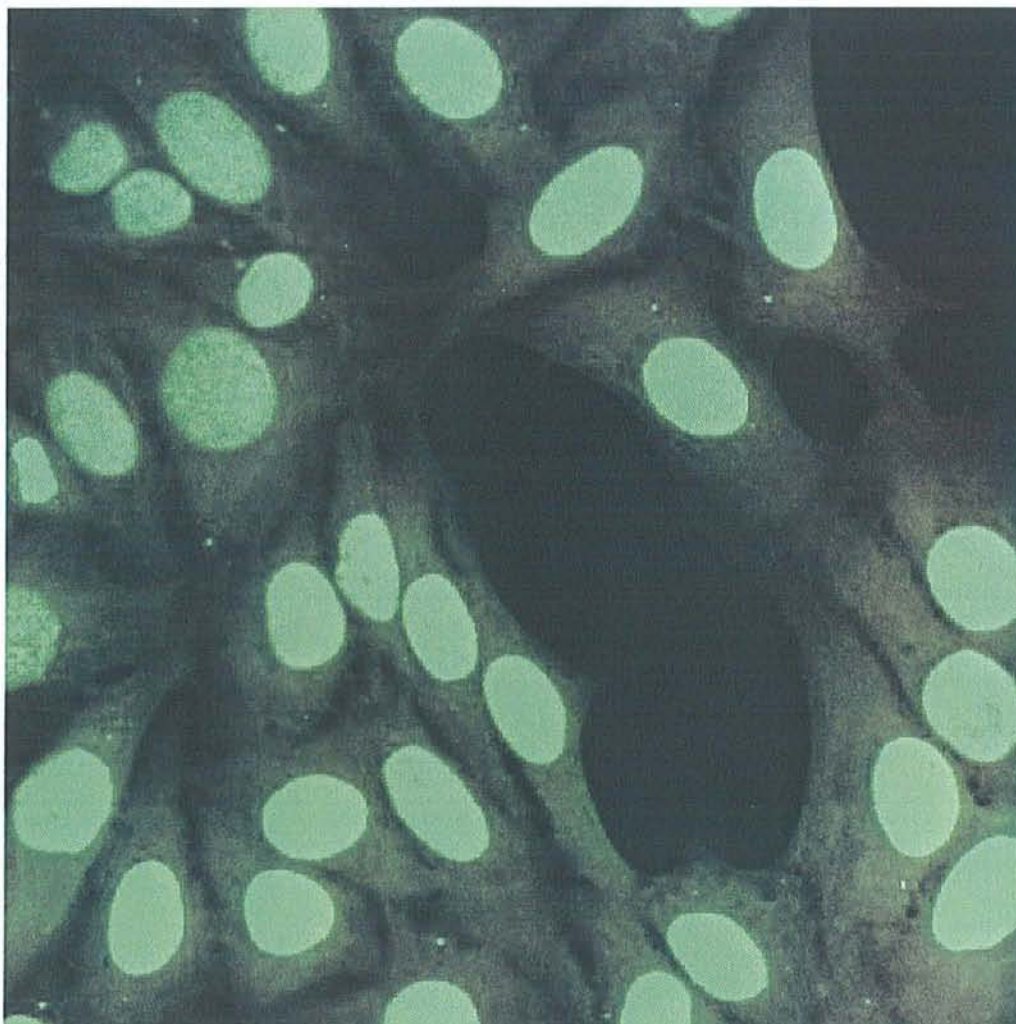
100. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry. - Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. Rheumatology (Oxford). 2002;41:951-2.
101. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P.- Invasive pulmonary aspergillosis associates with infliximab therapy. N Engl J Med. 2001;344:1099-100.
102. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM.- Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. Arthritis Rheum. 2002;46:2565-70.
103. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM.- Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. Arthritis Rheum 2003;48:319-24.
104. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ.- Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol. 2001;96:722-9.
105. Wolfe F, Mitchell D, Sibley J.- The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
106. Aithal G.P, Mansfield J.C.- Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1101-1108.
107. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM.- Case reports of heart failure after therapy with tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med 2003;138:807-11.
108. Sany, Clot.- Maladie lupique et auto-anticorps. ImmunoRhumato, p.25, 219-227, 235-236.
109. Tan E.M, Feltkamp T.E.W, Smolen J.S, Butcher B, Dawkins R, Fritzler M.J, Gordon T, Hardin J.A, Kalden J.R, Lahita R.G, Maini R.N, McDougal J.S, Rothfield N.F, Smeenk R.J, Takasaki Y, Wiik A, Wilson M.R, Koziol J.A.- Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum 1997; 40:1601-1611.
110. Darwin BS, Grudier JP, Klatt CL, Pisetsky DS.- IgG antinuclear antibodies with cross-reactive rheumatoid factor activity. J Immunol 1986;137:3796-801.
111. Caspi D, Elkayam O, Eisinger M, Vardinon N, Yaron M, Burke M.- Clinical significance of low titer anti-nuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long-term course of the disease. Rheumatol Int 2001;20:43-7.

112. Sibilia J.- Autoantibodies, diagnostic and pronostic markers of rheumatoid polyarthritis. *Presse Med* 2000;29:1723-30.
113. Pisetsky D.S.- Anti-DNA and autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000,12:364-368.
114. Cohen-Solal J.- Lupus induits. Exemples dans la Polyarthrite Rhumatoïde. *Mémoire de D.E.S. de Rhumatologie*, oct 2001.
115. Badot V, Servais G, Brussels A.P.- Induction of anti-nuclear and anti-DNA antibodies in rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. Abstract 915, *ACR* 2002-06-30.
116. Klemmer N, Chary-Valckenaere I, Prin-Mathieu C, Guillemin F, Loeuille D, Péré P, Faure G, Pourel J.- Signification clinique de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires (ACAN) et/ou anti-ADN natif (anti-ADN) chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde (PR) traités par infliximab. *Rev Rhum* 2002,69 :1056.
117. Slater CA, Davis RB, Schmerling RH.- Anti-nuclear antibody testing. *Arch Med Int* 1996;156:1421-5.
118. Cook L.- Short analytical review. New Methods for Detection of Antinuclear Antibodies. *Clin Immunology and Immunopathology* 1998;88:211-220.
119. Smolen JS, Butcher B, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin J, Kalden JR, Lahita R, Maini RN, Reeves W, Reichlin M, Rothfield N, Takasaki Y, Venrooij WJ, Tan EM.- Reference sera for antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1997;40:413-418.
120. Nossen H, Rekvig O.P.- Antinuclear antibody screening in this new millennium: farewell to the microscope? *Scand J Rheumatol* 2001; 30:123-6.
121. Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, Reeves WH, Rothfield NF, Takasaki Y, Wiik A, Wilson M, Koziol JA.- A critical evaluation of enzyme immunoassay kits for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. Potential for quantitation of antibody content. *J of Rheumatol* 2002;29:68-74.
122. James K, Carpenter AB, Cook L, Marchand R, Nakamura RM.- Development of the antinuclear and anticytoplasmic antibody consensus panel by the association of medical laboratory immunologists. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:436-43.
123. Tan E.N, Smolen J.S, McDougal J.S, Butcher B.T, Conn D, Dawkins R, Fritzler M.J, Gordon T, Hardin J.A, Kalden J.R, Lahita R.G, Maini R.N, Rothfield N.F, Smeenk R, Takasaki Y, Van Venrooij W.J, Wiik A, Wilson M, Koziol J.A.- A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of

- antinuclear autoantibodies of defined specificities. *Arthritis Rheum* 1999; 42:455-464.
124. Gniewek RA, Stites DP, McHugh TM, Hilton JF, Nakagawa M.- Comparison of antinuclear antibody testing methods: Immunofluorescence Assay versus Enzyme Immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:185-188.
125. Kiely PDW, Johnson DM.- Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002;41:631-637.
126. Kremer JM.- Combination therapy with biologic agents in rheumatoid arthritis: perils and promise. *Arthritis Rheum* 1998;41:1548-51.
127. Furst DE.- The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1196-204.
128. Aguilar P.- Effets du REMICADE® sur le système immunitaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie spécialisée.
129. Moncé NM, Bogusky RT, Cappel NN.- An enzyme immunoassay screening test for the detection of total antinuclear antibodies. *Clab Anal* 1991;5:439-442.
130. Jaskowski TD, Schroder C, Martins TB, Mouritsen CL, Litwin CM, Hill HR.- Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1996;105:468-473.



Annexe 1 : ACAN en immunofluorescence



Annexe 2

Recueil des données n°1 :

- **NOM, PRENOM**
- **AGE**
- **SEXE (F / M)**
- **ORIGINE (européenne / AUTRE)**
- **RESIDENCE (54 / 57/ 55/ 88/ 70)**
- **HLA (DR1 / DR4)**
- **DUREE DE PR lors introduction IFX**
- **AGE DE SURVENUE DE PR**
- **NR**
- **TT DE FOND ANTERIEURS :**
 - **A PALUD Σ** (*plaquenil, nivaquine*)
 - **SELS D'OR** (*allochrysine, ridauran*)
 - **D-PENICILLAMINE** (*trolovol*)
 - **TIOPRONINE** (*acadione*)
 - **SULFASALAZINE** (*salazopyrine*)
 - **CYCLOPHOSPHAMIDE** (*endoxan*)
 - **AZATHIOPRINE** (*imurel*)
 - **CICLOSPORINE A** (*neoral, sandimmun*)
 - **METHOTREXATE** (*methotrexate, novatrex*)
 - **LEFLUNOMIDE** (*arava*)
 - **CHLORAMBUCIL** (*chloraminophène*)
 - **ETANERCEPT** (*enbrel*)

Recueil des données n°1' : Annexe 3

	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P...	P22
EVAD															
NAD															
NAT															
DM (min)															
HAQ															
MTX (mg/sem)															
Prednisone (mg/j)															
AINS (oui, non)															
Antalgiques (palier)															
CRP (mg/l)															
VS (mm 1 ^e h)															
FR (UI/l)															
ACAN (taux)															
Anti-ADN (taux)															
Echec tt (oui, non)															
EI léger (type)															
EI sévère (type)															

Recueil des données n°1'' : Annexe 4

	evad	nad	nat	dm	haq	crp	vs	fr	acan	adn	mtx	predn	ains	antalg	eileg	eisev	ineff	arrêt	datep
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
...																			
104																			



VU

NANCY, le **13 JUIN 2003**

Le Président de Thèse

NANCY, le **16 SEPTEMBRE 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. POUREL**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **22 SEPTEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

OBJECTIF : Déterminer les conséquences de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires (ACAN) et anti-ADN (ADN) lors du traitement par infliximab de Polyarthrites rhumatoïdes (PR) sévères, actives.

PATIENTS ET METHODES : Etude prospective de PR sévères, actives, résistant à au moins un traitement de fond, dont le methotrexate, entre mars 2000 et avril 2003. Suivi clinique (douleur, score HAQ, dérouillage matinal, nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, épargne en antalgiques et anti-inflammatoires) et biologique (vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, ACAN, ADN) afin d'évaluer l'efficacité du traitement et les conséquences d'apparition d'auto-anticorps. Etude du rôle pronostique des anticorps par un modèle de survie par test du log-rank et par un modèle de Cox. Expression des résultats en risque relatif.

RESULTATS : Inclusion de 104 PR : âge moyen 53 ans, 77% de femmes, durée moyenne d'évolution de la PR 11,3 ans, nombre moyen de traitements de fond antérieurs 3, durée moyenne de suivie 583 jours. Réponse clinique et biologique rapide, maintenue tout au long du traitement. Développement d'ACAN et d'ADN sous infliximab (respectivement 96,1% et 20,6%, versus 63,5% et 0% initialement). Vitesse de sédimentation significativement plus élevée dans le groupe ADN+ ($p < 0,001$). Risque instantané d'arrêt du traitement chez un patient ADN+ : 4,3. Risque plus élevé d'arrêt en terme d'inefficacité de l'infliximab ($RR=9,5$) qu'en terme d'effet indésirable sévère ($RR=2,6$). Trente sept (35,6%) arrêts définitifs du traitement anti-TNF α .

CONCLUSION : Confirmation de l'efficacité à moyen terme de l'infliximab. Intérêt du dosage des ACAN et ADN, prédictifs d'arrêt du traitement, pour inefficacité ou effet indésirable sévère.

TITRE EN ANGLAIS:

Study of the repercussion of anti-nuclear antibodies and anti-DNA during the treatment of rheumatoid arthritis with infliximab

THESE : MEDECINE SPECIALISEE 2003

MOTS CLEFS:

Polyarthrite rhumatoïde, anti-TNF α , infliximab, anticorps anti-nucléaires, effets indésirables

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDEOUVRE LES NANCY Cedex