



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>

176580

Double.

D

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2004

N° 97



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Christine MICHEL-BATOT

Le 8 octobre 2004

EVALUATION DE L'EFFICACITE STRUCTURALE D'UN ANTICORPS MONOCLONAL
ANTI-TNF α , L'INFLIXIMAB, DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Examineurs de la thèse :

Monsieur J. POUREL	Professeur	Président
Monsieur A. BLUM	Professeur	} Juges
Monsieur F. GUILLEMIN	Professeur	
Madame I. CHARY-VALCKENAERE	Professeur	
Monsieur D. LOEUILLE	Maître de Conférences	



THESE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Christine MICHEL-BATOT

Le 8 octobre 2004

**EVALUATION DE L'EFFICACITE STRUCTURALE D'UN ANTICORPS MONOCLONAL
ANTI-TNF α , L'INFLIXIMAB, DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur J. POUREL	Professeur	Président
Monsieur A. BLUM	Professeur	}
Monsieur F. GUILLEMIN	Professeur	
Madame I. CHARY-VALCKENAERE	Professeur	}
Monsieur D. LOEUILLE	Maître de Conférences	

05 NOV.



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

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 – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====
**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

Professeur René ANXIONNAT

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 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 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)

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) – Professeur Luc FRIMAT

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 – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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 : (*Ophthalmologie*)

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 Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

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>Vanderbilt 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>
Professeur J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	

**A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur J. POUREL
Professeur de Rhumatologie**

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience durant ces trois années passées dans votre service.

Nous vous prions de bien vouloir accepter le témoignage de notre reconnaissance pour la confiance que vous nous témoignez et de notre plus profond respect.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur A. BLUM,
Professeur de Radiologie et d'Imagerie Médicale**

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons apprécié vos connaissances et votre gentillesse lors de nos différentes réunions.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur F. GUILLEMIN,
Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention**

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons apprécié vos connaissances et votre amabilité lors de nos brèves rencontres.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

**A notre Maître et Juge,
Madame le Professeur I. CHARY-VALCKENAERE,
Professeur de Rhumatologie**

Vous avez été l'instigatrice de ce travail et votre présence à nos côtés tout au long de notre parcours nous a été précieuse.

Nous vous remercions pour votre aide, votre patience et votre disponibilité.

Puisse ce travail exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

**A notre Juge,
Monsieur le Docteur D. LOEUILLE,
Maître de Conférence, Praticien Hospitalier**

Nous te remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons été touchés par ta gentillesse, ta confiance et ta disponibilité.

Nous te remercions de l'aide précieuse que tu nous as accordée lors de ces derniers mois.

Reçois par ce travail le témoignage de toute notre amitié et de notre reconnaissance.

A nos maîtres d'Internat

Professeur Pierre DROUIN

Docteur Andrée TESSIER

Docteur Jean-Noé TAMISIER

Professeur Hervé VESPIGNANI

A nos aînés qui ont participé à notre formation

Professeur Ziegler

Docteur Patrice PERE

Docteur Isabelle BRAULT

Docteur Fyriel LABORDE

Docteur Frédéric TOUSSAINT

Docteur Anna LUDIG

Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Xavier DUCROCQ

Docteur Jean-Christophe LACOUR

Docteur Philippe LONCHAMP

Docteur Louis MAILLARD

Docteur Philippe MEYER

Docteur Philippe THOMAS

A tout le personnel du service de Rhumatologie de l'Hôpital Braboïs – Nancy

A tout le personnel de l'Hôpital Bel Air – Thionville

A John

Pour la patience, le bonheur, la confiance et l'amour que tu as su m'apporter chaque jour.

Pour les merveilleux enfants que tu m'as donnée.

Tous nos liens resteront à jamais gravé au fond de mon cœur.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour.

A Enola et Justin

Vous êtes mes rayons de soleil, ma raison de vivre.

Il n'y a pas de plus grand bonheur que de vous serrez dans mes bras.

Je vous aime mes petits cœurs.

A ma maman

Merci pour ta confiance et ton soutien, pour m'avoir permis d'arriver où je suis aujourd'hui.

Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A mon papa

Même si la vie n'a pas été facile, je t'aimerai toujours.

A toute ma famille

Trouvez ici le témoignage de tout mon amour.

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".

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE.....	20
1 INTRODUCTION.....	21
2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE	23
2.1 Phase initiale de la maladie	23
2.1.1 Rôle des lymphocytes T	23
2.1.2 La néovascularisation de la synoviale.....	26
2.1.3 Les cytokines.....	26
2.1.4 Place des lymphocytes B.....	28
2.2 Phase de recrutement et inflammation	30
2.3 Phase de prolifération synoviale et de destruction articulaire.....	31
2.4 Phase de réparation.....	33
3 LE TNFα ET LES BIOTHERAPIES	34
3.1 Synthèse du TNF α	34
3.2 Rôle physiologique du TNF α	35
3.2.1 Effets systémiques.....	35
3.2.2 Effets locaux.....	35
3.3 Inhibiteurs biologiques du TNF α	36
3.3.1 Inhibiteurs non spécifiques.....	36
3.3.2 Inhibiteurs naturels spécifiques	37
3.3.3 Les anticorps monoclonaux.....	37
3.3.4 Les récepteurs solubles.....	40
3.3.5 Autres biothérapies.....	40
4 TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR INFLIXIMAB	42
4.1 Description de la molécule et pharmacodynamie	42
4.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	43
4.3 Contre-indications.....	44
4.4 Efficacité clinique de l'infliximab dans la PR	45

5	LES DIFFERENTS SCORES RADIOLOGIQUES	54
5.1	Les principaux scores radiologiques	54
5.1.1	Méthode de Steinbrocker	54
5.1.2	Méthode de Larsen	56
5.1.3	Méthode de Sharp.....	58
5.1.4	Méthode de Sharp modifiée par Van Der Heijde.....	59
5.2	Les autres scores radiologiques	61
5.2.1	Méthode de Kellgren.....	61
5.2.2	Méthode de Berens et Lin	61
5.2.3	Rapport carpe / métacarpe.....	62
5.2.4	Méthode de Genant	62
5.2.5	Méthode de Kaye	62
5.2.6	Distance « carpe-médius-index »	63
5.2.7	Méthode de Scott.....	64
5.2.8	Méthode de Rau et Herborn	64
5.2.9	Score de Ratingen.....	65
5.2.10	Le RAAD score.....	65
5.3	Recommandations actuelles.....	66
6	Evolution des lésions radiologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde	68
6.1	Généralités	68
6.2	Evolution naturelle ou avec les traitements de fond « classiques ».....	69
6.3	L'évolution radiologique sous infliximab (REMICADE®).....	74
6.4	L'évolution radiologique sous adalimumab ou D2E7 (HUMIRA®).....	75
6.5	L'évolution radiologique sous étanercept (ENBREL®).....	78
6.6	L'évolution radiologique sous anakinra (KINERET®).....	80
6.7	Comparaisons des différentes molécules.....	82
7	ETUDE PERSONNELLE	85
7.1	Objectif	85
7.2	Patients et méthode	85
7.2.1	Critères d'inclusion	85
7.2.2	Recueil des données	85

7.2.3	Protocole de traitement par infliximab.....	87
7.2.4	Critères d'évaluation clinique	88
7.2.5	Critères d'évaluation radiologique.....	88
7.3	Analyse statistique	91
7.4	Résultats	93
7.4.1	Caractéristiques de la population étudiée (tableau n°1).....	93
7.4.2	Variations des paramètres clinico-biologiques sous infliximab.....	95
7.4.3	Les scores radiologiques à l'inclusion	97
7.4.4	Reproductibilité interobservateur.....	98
7.4.5	L'évolution des scores radiologiques (tableau n°2)	99
7.4.6	Influence des paramètres démographiques et cliniques	101
8	DISCUSSION.....	104
8.1	Population étudiée.....	104
8.1.1	Caractéristiques générales de la population à l'inclusion	104
8.1.2	Caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques à l'inclusion	105
8.2	Résultats	106
8.2.1	Efficacité clinico-biologique.....	106
8.2.2	Efficacité structurale	107
8.2.3	Influence des paramètres démographiques et cliniques	108
8.2.4	Comparaison avec les autres biothérapies.....	110
8.3	Modalités du suivi structural	111
9	CONCLUSION.....	113
	Bibliographie	114

LEXIQUE

Ac = Anticorps

AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

CRP = C Réactive Protein

DAS = Disease Activity Score

DMARDS = Demodification Anti-Rheumatic Drugs

EBV = Epstein Barr Virus

E. Coli = *Escherichia Coli*

EGF = Epidermal Growth Factor

FGF = Fibroblast Growth Factor

G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GM-CSF = Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

HAQ = Health Assessment Questionnaire

HLA = Human Leukocyte Antigen

ICAM-1 = IntraCellular Adhesion Molecule-1

IFN = Interféron

Ig = Immunoglobuline

IL = Interleukine

LIF = Leukemia Inhibitory Factor

OPG = Ostéoprotégerine

PDGF = Platelet Derived Growth Factor

RANKL = Receptor Activator of NF- κ B ligand

TACE = TNF α Convertase Enzyme

TGF β = Tumour Growth Factor

TIMP = Inhibiteur des Métalloprotéases

TNF α = Tumor Necrosis Factor α

TNF β = Lymphotoxine α = OAF = Osteoclast Activating Factor

VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

1 INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte [1], avec une prévalence en France située entre 0,25 et 0,50% de la population adulte (0,31% en moyenne) [2]. Elle se caractérise par une atteinte polyarticulaire bilatérale, symétrique, déformante et destructrice évoluant par poussées, avec une aggravation progressive responsable du handicap fonctionnel, posant ainsi un véritable problème de santé publique.

La polyarthrite rhumatoïde débute classiquement entre 40 et 60 ans avec une nette prédominance féminine puisqu'elle touche environ quatre femmes pour un homme.

D'étiologie inconnue, il s'agit d'une maladie polyfactorielle qui survient sur un terrain particulier où interviennent des facteurs génétiques, immunologiques, psychologiques, hormonaux et environnementaux. Les facteurs génétiques représenteraient 30% des facteurs favorisant la maladie, comme l'attestent les études portant sur des familles de monozygotes retrouvant un taux de concordance chez des jumeaux homozygotes de 15 à 30% contre 5 à 10% chez les jumeaux dizygotes [3]. L'influence de la présence de l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II HLA DR4 est mise en évidence dans 40 à 60% des cas, notamment les sous-types DRB1*0401 et DRB1*0404, alors qu'il n'est présent que dans 15 à 25% dans la population générale. Moins fréquemment on retrouve une association avec l'antigène DR1 (20 à 30%), notamment le sous-type DRB1*0101. D'autres facteurs semblent intervenir dans le déclenchement de la maladie par un mécanisme de « mimétisme moléculaire » et notamment un stress affectif ou une période de surmenage, une infection bactérienne ou virale, bien qu'aucun agent spécifique n'est été identifié (EBV, certains rétrovirus, *E.Coli*, mycobactéries, *Borrelia burgdorferi* ...) [4]

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde est de mieux en mieux connue mais demeure cependant complexe. A la phase initiale de la maladie, il y a présentation d'un antigène inconnu par des cellules portant une molécule HLA de classe II aux lymphocytes T CD4, notamment les macrophages et les

lymphocytes B. Ceci initie le processus inflammatoire avec activation d'autres cellules dont les macrophages synoviaux et aboutit à la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 et le TNF α . Ces cytokines sont responsables de l'hyperplasie synoviale, de la prolifération des cellules T, de l'infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires et enfin des destructions ostéo-articulaires par stimulation de la synthèse de métalloprotéases, d'où le recours aux thérapeutiques actuelles ciblant spécifiquement l'inhibition du TNF α ou l'IL1 afin de limiter ces destructions [5]. Outre leur remarquable efficacité clinique, ces traitements ont également démontré qu'ils pourraient ralentir, voir interrompre la progression des lésions ostéo-articulaires chez les patients souffrant de PR [44].

Nous nous sommes attachés à étudier cet effet structural dans le cadre d'un suivi prospectif des patients atteints de PR sévères traitées par infliximab dans le service de rhumatologie du Pr J. POUREL au CHU de Brabois à Nancy.

Après un rappel sur les scores radiologiques utilisés pour évaluer les lésions ostéo-articulaires de la PR, nous effectuerons une revue de la littérature sur l'efficacité structurale des différentes biothérapies, puis nous présenterons notre étude et discuterons les résultats obtenus.

2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

2.1 Phase initiale de la maladie

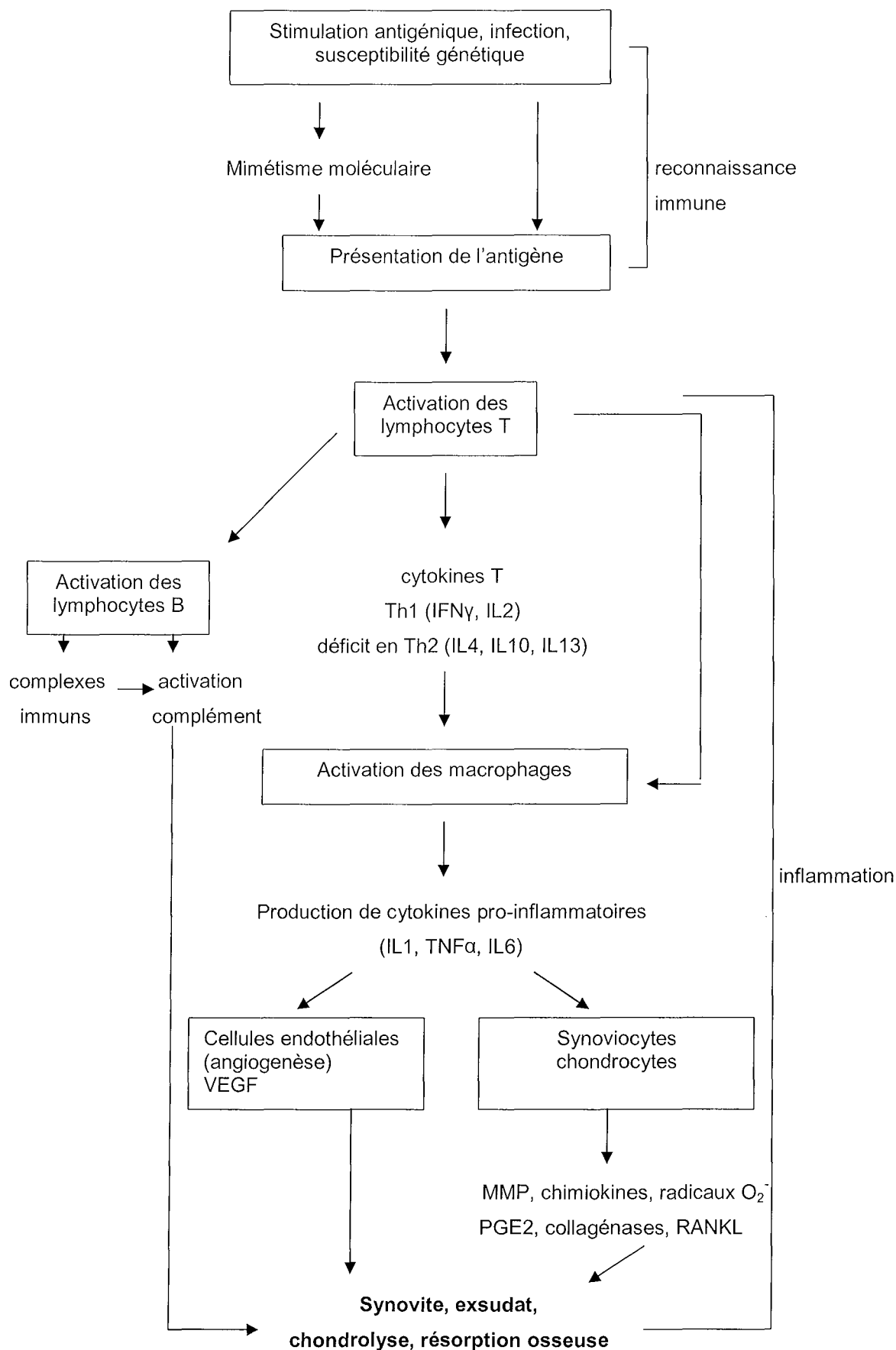
Il s'agit d'une phase infra-clinique. L'association d'une prédisposition génétique et d'un facteur d'environnement enclenche un processus immunologique qui initialement peut être réversible mais qui devient rapidement irréversible. L'inflammation initiale est déclenchée [6,7].

2.1.1 Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T semblent être à l'origine de cette inflammation précocce. Ils sont présents en quantité importante dans le tissu synovial et le liquide articulaire des patients atteints de PR, notamment les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes mémoires CD45RO+. L'infiltrat cellulaire est constitué à la fois de lymphocytes T activés in situ (l'antigène spécifique de la PR est inconnu mais l'augmentation de l'expression de molécules HLA de classe II dans la synoviale rhumatoïde suggère la présence d'un autoantigène présent dans l'articulation) et également de cellules recrutées de façon non spécifique. Cette étape de recrutement des lymphocytes passe par une activation des cellules endothéliales par les cytokines, notamment l'IL2 et l'IFN γ , se traduisant par une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium. Cette activation conduit secondairement à la production de nombreuses cytokines dont l'IL1, l'IL6, l'IL8 et le GM-CSF, qui exercent ensuite un effet autocrine.

Dans un premier temps, les lymphocytes T du sang circulant adhèrent à l'endothélium vasculaire synovial de façon non spécifique par l'intermédiaire d'adressines et de sélectines. Il y a ensuite diapédèse et pénétration des lymphocytes dans le tissu synovial. Il s'agit du phénomène de *homing*.

Ces étapes conduisent parallèlement à activer un signal intracellulaire chez les lymphocytes T qui aboutit à l'activation et la prolifération de ces cellules et la sécrétion de cytokines [6,7].



Séquences pathogéniques de la polyarthrite rhumatoïde selon Boissier [7]

2.1.2 La néovascularisation de la synoviale

Pour que ces phénomènes puissent avoir lieu, il est nécessaire d'observer une néovascularisation au niveau de la synoviale, induite par les nombreuses cytokines libérées localement ainsi que par le TGF β et par le VEGF. Celui-ci va en effet stimuler la formation de néovaisseaux exprimant l'intégrine $\alpha\text{v}\beta 3$ qui est une molécule d'adhésion pour les cellules de l'inflammation.

Ainsi, cette angiogenèse est un préalable indispensable au recrutement des lymphocytes et des macrophages sanguins ainsi qu'à celui des polynucléaires neutrophiles qui adhèrent sur l'endothélium vasculaire par l'intermédiaire d'adressine et de sélectines, jouant donc un rôle de vecteur de *homing*. De plus, les vaisseaux jouent également un rôle de vecteur d'énergie en apportant l'oxygène et les nutriments nécessaires au fonctionnement des différentes cellules. Enfin, ils permettent les interactions entre les différentes cellules, soit par contact direct, soit par le biais des cytokines [7].

2.1.3 Les cytokines

2.1.3.1 Définition

Les cytokines sont des médiateurs protéiques solubles de petit poids moléculaire permettant les échanges d'information entre les cellules immunitaires. Elles sont produites par les cellules activées et exercent un effet biologique au contact direct de la cellule cible ou à distance, se traduisant par un effet systémique. Le fonctionnement de ces cytokines se fait généralement en réseaux, avec des effets synergiques ou antagonistes, étroitement régulé [8,9].

2.1.3.2 Cytokines pro-inflammatoires

Elles sont représentées par le TNF α , l'IL1 et l'IL6 qui sont sécrétés par les macrophages ou synoviocytes de type A et les fibroblastes ou synoviocytes de type B. Ces cytokines jouent un rôle clef dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde à plusieurs niveaux : inflammation, prolifération synoviale et destruction du cartilage. Le TNF α et l'IL1 agissent en synergie avec un rôle prépondérant du TNF α dans l'inflammation et de l'IL1 dans la destruction articulaire. L'IL6 induit la production des protéines aiguës de l'inflammation dont la protéine C réactive (CRP) [10,11].

Initialement, les faibles quantités de cytokines produites sont neutralisées par les inhibiteurs naturels comme les récepteurs solubles du TNF α (sTNF α -Rp55, sTNF α -Rp75). Puis le TNF α et l'IL1 induisent la libération de métalloprotéases et de prostaglandines. Elles stimulent également la prolifération des synoviocytes et la différenciation des cellules dendritiques en puissantes cellules présentatrice d'antigènes qui vont induire une réponse spécifique T. Parallèlement, diverses molécules protéiques du milieu synovial vont être dégradées et, sur un terrain génétique prédisposé (HLADRB1*0401...), les épitopes modifiés ou démasqués sont présentés par les cellules dendritiques et vont déclencher une réaction immunologique médiée par les cellules T et B. Le contact direct membranaire entre les lymphocytes T et les cellules monomacrophagiques va également provoquer une activation réciproque et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL15 et l'IL18 par les monocytes et macrophages. Une de leurs cibles principales sont les lymphocytes T qui, à leur tour, vont induire la production d'IL1 et de TNF α par les monocytes macrophages. Ceci amène au stade aigu de la maladie où le TNF α et l'IL1 vont favoriser l'expression des molécules d'adhésion (sélectines, intégrines et superfamilles des Ig) sur les cellules endothéliales et les leucocytes en association avec l'IL8 et le GM-CSF, favorisant ainsi le recrutement des lymphocytes T et des macrophages [12].

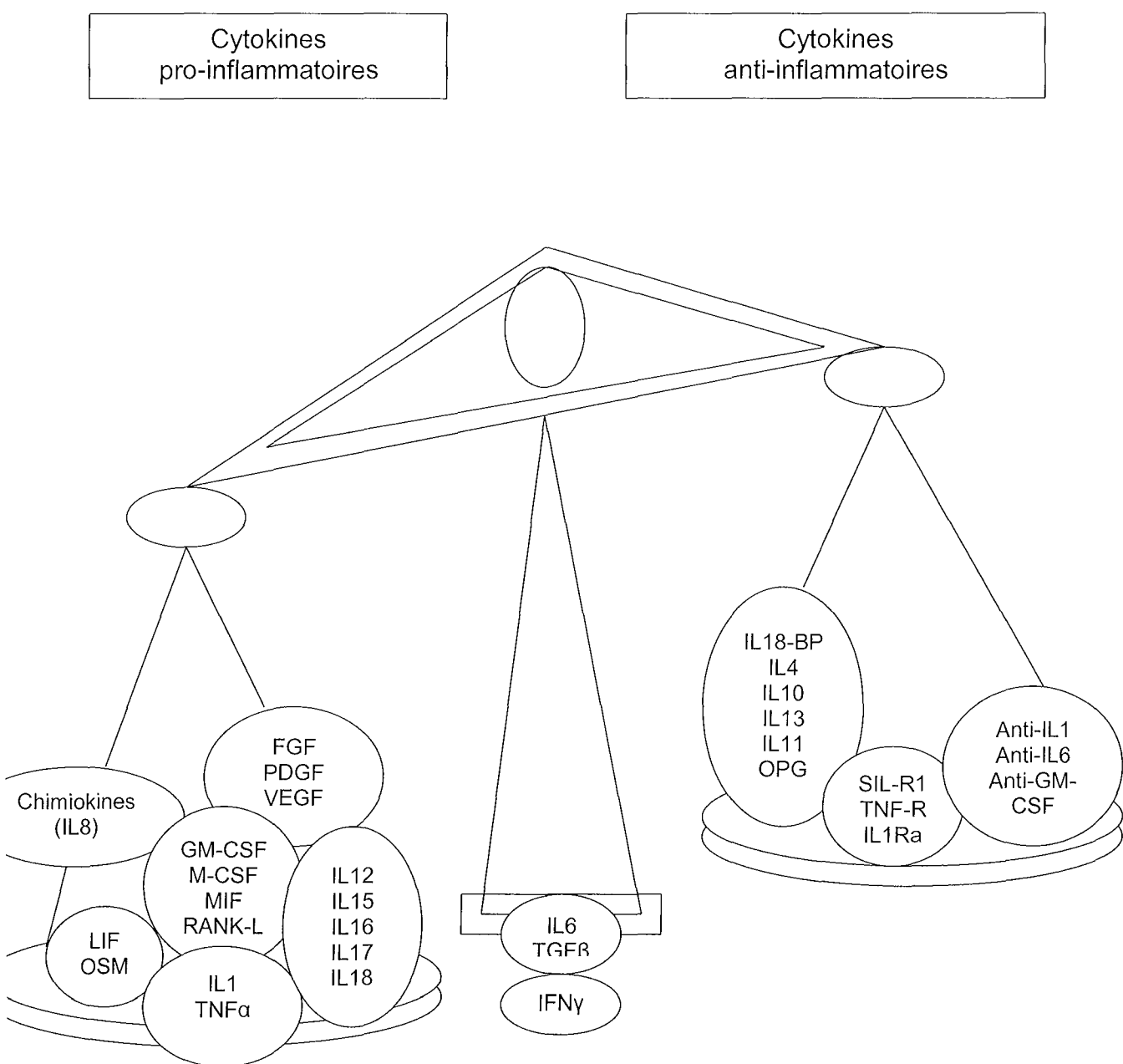
2.1.3.3 Cytokines anti-inflammatoires

Les propriétés fonctionnelles de sécrétion des cytokines permettent de classer les cellules TCD4+. Ainsi, les lymphocytes TCD4Th1 produisent principalement l'IL2, l'IL17, l'IFN γ et le TNF α alors que les Th2 produisent l'IL4, l'IL5, l'IL10 et l'IL13, avec une inhibition réciproque. Les lymphocytes Th2 exercent un effet protecteur en inhibant l'IL1, le TNF α , l'expression des molécules HLA de classe II et en induisant des inhibiteurs des métalloprotéases.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie où les lymphocytes Th1 prédominent. De plus, au cours de cette maladie, il existe un déséquilibre de la balance cytokinique au profit des cytokines pro-inflammatoires conduisant au stade inflammatoire clinique de la maladie [8,9].

2.1.4 Place des lymphocytes B

Dans la synoviale rhumatoïde, les lymphocytes B associés aux lymphocytes T se différencient en plasmocytes producteurs d'auto-anticorps, dont le facteur rhumatoïde. Il semble que cette production soit liée à une stimulation antigénique présente dans l'articulation. Ces facteurs rhumatoïdes vont ensuite former des complexes immuns et sont ainsi responsables de lésions de vascularite, y compris dans la synoviale. D'autre part, le facteur rhumatoïde exprimé à la surface des cellules B possède des fonctions de présentation d'antigène, et ces cellules B peuvent alors activer les lymphocytes T présents dans la synoviale [8].

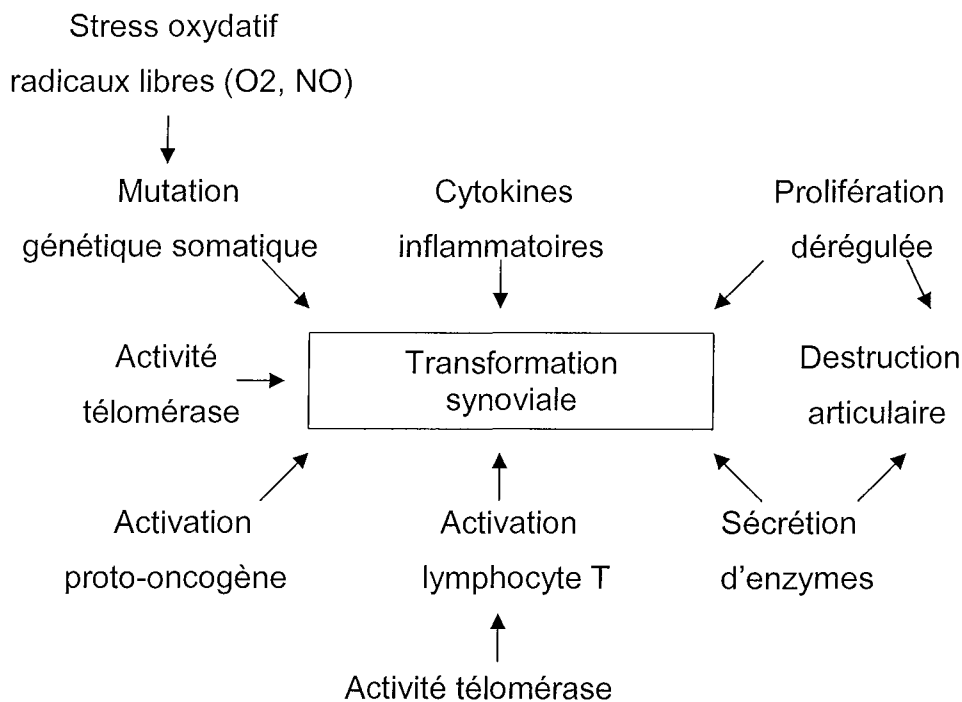


La balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde : il existe un déséquilibre au profit des cytokines pro-inflammatoires [8]

2.2 Phase de recrutement et inflammation

A ce stade de la maladie, la prolifération synoviale semble T-indépendante. La production de cytokines de l'inflammation se fait essentiellement par les cellules résidentes et infiltrantes. Un organe lymphoïde secondaire peut se constituer, avec des lymphocytes T et B infiltrants, et des réponses spécifiques contre des antigènes variés, présentés localement, apparaissent. Parallèlement, l'angiogenèse se développe permettant à un nombre croissant de cellules d'infiltrer l'articulation et l'hyperplasie synoviale progresse.

Cette phase correspond au stade clinique de la polyarthrite rhumatoïde, où le pannus est détectable cliniquement. Il existe également un épanchement articulaire traduisant l'inflammation provoquée par les polynucléaires neutrophiles recrutés au sein de l'articulation et qui produisent de nombreux médiateurs non spécifiques de l'inflammation comme les prostaglandines E2, le thromboxane et les leucotriènes. Ces polynucléaires produisent également des enzymes protéolytiques entretenant les phénomènes inflammatoires et concourent ainsi aux destructions articulaires [7].



Mécanismes de prolifération synoviale [7]

2.3 Phase de prolifération synoviale et de destruction articulaire

Le couple TNF α / IL1 a toujours un rôle prépondérant durant cette phase, notamment en ce qui concerne l'IL1 et la destruction articulaire. Cette phase de destruction de l'articulation est étroitement corrélée à l'inflammation chronique et aux poussées successives de la maladie ; elle peut également survenir de façon très précoce au cours de la maladie.

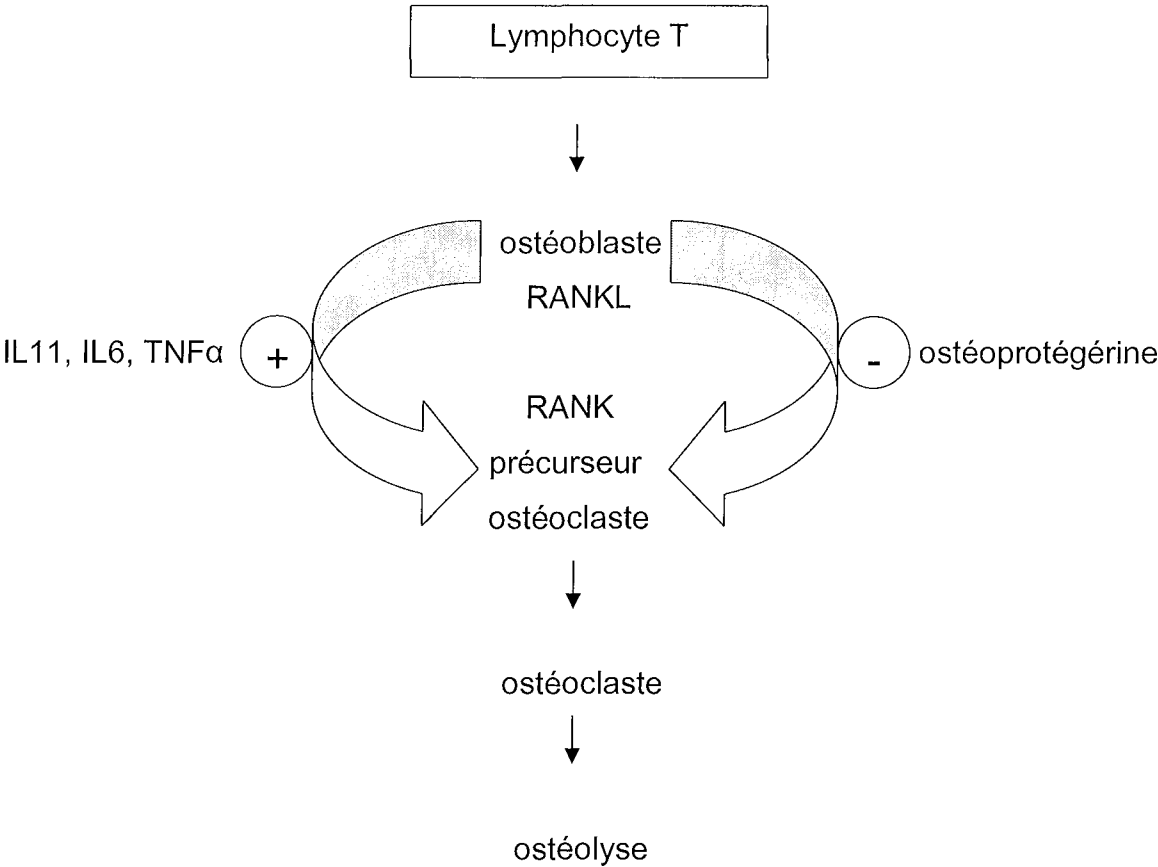
Cette destruction tissulaire est due à la conjonction de plusieurs phénomènes au cours desquels les cytokines jouent à nouveau un rôle important.

Ainsi, il y a tout d'abord la production d'enzymes protéolytiques par les cellules de l'articulation, et essentiellement les fibroblastes synoviaux qui sécrètent eux-même des cytokines (IL1, TNF α , IL6 et TGF β), exerçant ensuite un effet autocrine. Sous l'action de l'IL1 et du TNF α , les synoviocytes vont alors produire différentes métalloprotéases (cathepsine, collagénases, stromélysine) concourant à la destruction de l'articulation. D'autres enzymes peuvent également avoir une importance durant cette phase comme l'élastase produite par les polynucléaires neutrophiles qui est capable de cliver l'aggrécan du cartilage, ou encore la métalloélastase des macrophages (MMP-12).

D'autre part, des enzymes exprimées à la surface des cellules agissent au contact d'autres cellules, rendant compte d'une agressivité locale du pannus lui-même. Au sein de l'articulation, on rencontre également des radicaux libres O $^{2-}$ et du monoxyde d'azote (NO) qui présentent tout deux une toxicité locale importante [7,13,14].

Un nouveau mécanisme intervient également pour expliquer les destructions articulaires. Il s'agit d'interactions entre le métabolisme osseux et les lymphocytes T. Ainsi, les cellules T de la synovite rhumatoïde relarguent du RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) qui est capable d'activer directement les ostéoclastes. En effet, le RANKL, qui est également exprimé par les ostéoblastes et les fibroblastes, est capable de se fixer directement sur son récepteur, le RANK, présent sur les ostéoclastes matures et immatures. Cette interaction va déclencher d'une part un signal de transduction à l'origine de la différenciation des progéniteurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures,

et d'autre part une activation de ces ostéoclastes matures, d'où son action de destruction osseuse. L'ostéoprotégérine (OPG), sécrétée par les ostéoblastes, est un récepteur soluble présent de manière physiologique dans l'organisme, qui inhibe le système RANK / RANKL. Dans la polyarthrite rhumatoïde, son activité augmente de façon moindre par rapport à celle du système RANK / RANKL, d'où la prépondérance de l'activité de destruction articulaire. En plus de ce rôle pivot dans la formation ostéoclastique, ce système RANK / RANKL a également un rôle dans la différenciation de certaines cellules de l'immunité ainsi que dans les interactions entre les cellules T et les cellules dendritiques, pérennisant donc les phénomènes inflammatoires [15-17].



Régulation du système RANK / RANKL selon Redlich [16]

2.4 Phase de réparation

Cette phase a lieu parallèlement à la phase de destruction. Elle est responsable de la fibrose articulaire mais ne compense pas le processus de destruction. Les facteurs de croissance et le TGF β induisent la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. Conjointement, les cytokines de type Th2 et notamment l'IL10 inhibent la libération par les cellules synoviales de métalloprotéases de façon dose dépendante. L'IL10 induit également la synthèse d'inhibiteurs des métalloprotéases (TIMP). Enfin, les facteurs de croissance (EGF, FGF, PDGF) favorisent la croissance des synoviocytes fibroblastiques conduisant à la formation de tissu fibreux cicatriciel [13].

3 LE TNF α ET LES BIOTHERAPIES

3.1 Synthèse du TNF α

Comme nous l'avons vu précédemment, cette cytokine joue un rôle important dans le développement du système immunitaire et dans les phénomènes inflammatoires intervenant dans la polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit d'une protéine de 17 kD produite principalement par les monocytes macrophages activés par différents stimuli. Elle provient d'un précurseur constitué par une molécule transmembranaire biologiquement active de 26 kD, codée par un gène situé sur le chromosome 6, clivée par une enzyme de type métalloprotéase membranaire spécifique appelée le TNF α convertase enzyme (TACE). Pour être actif, les fragments de 17 kD vont s'assembler en trimères circulants permettant ainsi au TNF α d'exercer sa fonction à distance par la forme soluble, ou lors de contacts intercellulaires par la forme transmembranaire [18].

Au niveau de ce chromosome 6, il existe un autre gène codant pour le TNF β ou lymphotoxine α (LT α) ou osteoclast activating factor (OAF) produit par les lymphocytes T activés. Les TNF α et β vont alors exercer leurs actions en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques : p55 TNF-RI et p75TNF-RII présents en densité variable sur de nombreux types cellulaires, d'où des actions très diverses, après activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1, aboutissant à l'induction de gènes pro-inflammatoires et immunomodulateurs [19].

Il existe une régulation naturelle par la libération des fragments extra membranaires dans le milieu extracellulaire synovial ou plasmatique, formant ainsi des récepteurs solubles p55 ou p75 inhibant les activités biologiques du TNF α .

La régulation de la synthèse du TNF α peut également se faire au niveau du promoteur du TNF sur le chromosome 6 qui possède des sites de fixation pour divers facteurs de transcription, en particuliers le NF- κ B et l'AP-1. Un autre site de régulation est présent au niveau post-transcriptionnel de l'ARN messenger (ARNm). Parmi les séquences régulatrices, la séquence « AURE » (Adénosine-Uridine-Rich-Element) semble particulièrement importante car elle diminue la transduction de l'ARN du TNF α . Enfin, il existe d'autres mécanismes non spécifiques comme la synthèse d'oligonucléotides, l'AMPc et la GMPc, les prostaglandines.

3.2 Rôle physiologique du TNF α

3.2.1 Effets systémiques

L'asthénie et la fièvre résultent d'un effet hypothalamique.

Au niveau du stroma médullaire, le TNF α induit la production de facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF, G-CSF, thrombopoïétine) qui favorisent la maturation des progéniteurs médullaires et la production de leucocytes et de plaquettes.

Le TNF α est également responsable du syndrome inflammatoire biologique par induction de la production d'IL-6 et de LIF qui induisent la production hépatique de protéines de l'inflammation dont la CRP, et également par activation de la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.

Il active les monocytes et macrophages pour amplifier la réaction anti-infectieuse, et induit également l'apoptose des cellules infectées.

Enfin, le TNF α a été appelé la cachectine en raison de son effet sur le catabolisme musculaire. Les protéines ainsi dégradées à partir du muscle sont utilisées pour la synthèse des protéines de l'inflammation [5].

3.2.2 Effets locaux

Au sein de la synovite, le TNF α augmente la synthèse et favorise l'interaction entre les cellules d'origine médullaire du sang (monocytes, lymphocytes, cellules dendritiques) et les synoviocytes qui vont former le pannus. Ceci entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF α , et de protéases qui vont altérer la structure et la synthèse de la matrice osseuse. D'autre part, il stimule le recrutement et l'activation des ostéoclastes via le système RANK / RANKL, et diminue l'activité des ostéoblastes. Ainsi, il y a une augmentation du potentiel destructeur couplée à un défaut de synthèse de nouvelle matrice osseuse expliquant la rapidité de la dégradation ostéo-cartilagineuse au cours des processus inflammatoires chroniques comme dans la polyarthrite rhumatoïde. Ceci est encore majoré par une stimulation de l'angiogenèse associée à une

augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (ICAM-1, VCAM-1, E-selectine) [5,19].

Des études effectuées au sein même de l'articulation confirment l'implication du TNF α dans l'arthrite rhumatoïde. Ainsi, des taux élevés de TNF α sont retrouvés dans environ 50% des liquides articulaires et dans la synoviale des patients polyarthritiques, principalement au cours des formes les plus sévères [20].

Les récepteurs solubles du TNF α résultant du clivage membranaire sont également augmentés dans le sérum des malades atteints de PR, surtout le sTNF-R p75, ainsi que dans le liquide synovial avec des taux deux à trois fois plus élevés que chez les patients indemnes de PR. La détection intra-articulaire de son ARNm suggère par ailleurs une production locale [18,21,22].

Le TNF α joue donc un rôle clé dans la polyarthrite rhumatoïde en temps que cytokine pro-inflammatoire. Il a ainsi fait l'objet de nombreuses recherches montrant son intérêt majeur comme cible thérapeutique dans la PR.

3.3 Inhibiteurs biologiques du TNF α

3.3.1 Inhibiteurs non spécifiques

Dans cette catégorie, on peut citer les corticoïdes, le méthotrexate, la pentoxifylline ou encore le thalidomide qui ont une action certaine mais peu spécifique [19].

Par exemple, les corticoïdes inhibent la transcription du TNF α , au même titre que celle de nombreuses autres cytokines. La pentoxifylline (Torental®) administrée à la dose de 1200 mg/j, inhibe également sa transcription, induisant une réduction du compte articulaire et de la vitesse de sédimentation à 3 mois, mais sans effet sur la capacité de production de TNF α . Le thalidomide administré à la dose moyenne de 10 mg/kg/j, inhibe sélectivement la production de TNF α par les monocytes et permet ainsi d'obtenir une amélioration significative du compte articulaire, de la vitesse de sédimentation et du taux de facteur rhumatoïde mais

avec des effets secondaires nombreux et variés. L'association de ces deux molécules à des doses respectives de 1200 mg/j et 100 mg/j montre également une certaine efficacité, mais avec toujours des effets secondaires multiples. Ces deux molécules ont fait l'objet d'études ouvertes au cours de polyarthrites rhumatoïdes sévères et de la maladie de Crohn [23].

Enfin, il faut noter des résultats *in vitro* intéressants réalisés avec l'oligonucléotide antisens NK- κ B p65 sur la production de cytokines TNF α , IL1 et IL6 par les macrophages intestinaux de patients atteints de maladie de Crohn [24].

3.3.2 Inhibiteurs naturels spécifiques

Certaines cytokines anti-inflammatoires comme l'IL4, l'IL10 ou encore l'IL13 exercent une action négative sur le TNF α . D'autre part, l'observation de taux élevés de récepteurs solubles sTNF-R capables de neutraliser les activités biologiques du TNF α suggère une tentative de régulation spontanée qui reste insuffisante pour maîtriser les phénomènes inflammatoires synoviaux [18].

3.3.3 Les anticorps monoclonaux

Les premiers anticorps monoclonaux anti-TNF α ont été développés en immunisant des souris contre le TNF α humain (anticorps murins). Par la suite, des anticorps monoclonaux chimériques combinant une IgG humaine et la partie variable du Fab de l'anticorps murin initial ont été développés afin d'améliorer la tolérance chez l'homme, supplantés actuellement par le développement d'anticorps entièrement humanisés.

Ces anticorps monoclonaux agissent en bloquant les molécules libres du TNF α . Ils se fixent également sur les molécules transmembranaires du TNF α , leur conférant un effet cytotoxique sur les cellules activées. D'autre part, ces anticorps inhibent d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 et l'IL6. Ils 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 donc la migration des cellules sanguines vers la membrane synoviale [23].

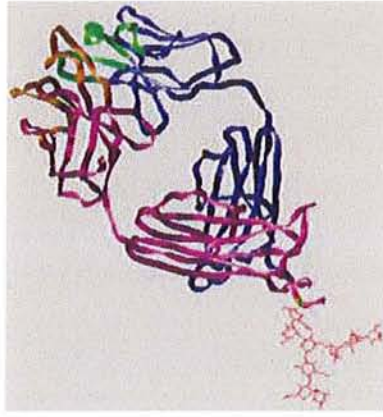
Actuellement on décrit quatre types d'anticorps monoclonaux anti-TNF α dont deux seulement sont utilisés en pratique clinique.

3.3.3.1 Le CDP571

Il est construit par fusion des régions antigéniques hyper variables d'un anticorps monoclonal murin avec les régions constantes d'une immunoglobuline humaine IgG4K. Le produit est à 95% humain. Il fixe le TNF α soluble avec une affinité comparable à celle du cA2. Une seule étude en double insu versus placebo a évalué l'efficacité de ce produit chez 36 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en 1995. La meilleure réponse clinique et biologique a été notée dans le groupe 10 mg/kg à une et deux semaines de traitement. A quatre et huit semaines, aucune réponse significative n'a été notée et le produit n'a pas reçu l'AMM [19,25].

3.3.3.2 Le CDP870

Il s'agit d'un fragment Fab humanisé spécifique du TNF α lié à deux molécules de polyéthylène glycol (PEG). Une étude multicentrique randomisée en double insu versus placebo a évalué sur 12 semaines une injection sous-cutanée mensuelle CDP870 à différentes doses (50, 100, 200 et 400 mg) chez 204 patients atteints de PR. Comme avec les autres anti-corps anti-TNF α , la réponse clinique a été rapide et spectaculaire, notamment dans le groupe 400 mg, dès la 6^e semaine [26,27]. Il n'a pas encore obtenu d'AMM.



Molécule de CDP870 (laboratoires Amgen)

3.3.3.3 Le cA2 ou infliximab (REMICADE®)

Il est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1998 et en France depuis 2000. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique formé de la partie variable d'un anticorps murin anti-TNF α et de la partie constante d'une immunoglobuline humaine IgG1 κ . Ce produit est à 75% humain. Il s'administre à la dose de 3 ou 5 mg/kg avec une demi-vie de 10 jours. Il bénéficie actuellement d'une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn [28].

3.3.3.4 Le D2E7 ou adalimumab (HUMIRA®)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-TNF α entièrement humanisé produit par génie génétique. Il s'administre à la dose de 40 mg en injection sous-cutanée tous les 15 jours, ou parfois toutes les semaines, avec une demi-vie de 12 jours. Il est disponible sur le marché français depuis le 22 septembre 2003, avec une délivrance hospitalière exclusive, et est utilisé pour le moment uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde, seul ou en association avec le méthotrexate.

3.3.4 Les récepteurs solubles

3.3.4.1 Le récepteur soluble p55 ou lenercept

Il s'agit d'une protéine de fusion associant deux molécules du récepteur soluble p55 du TNF α et le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1, permettant ainsi d'allonger sa demi-vie (3 à 4 jours). Il s'utilisait à raison de deux injections sous-cutanée par semaine avec de bons résultats en association au méthotrexate mais n'a pas poursuivi son développement. De nouveaux essais ont été réalisés en 2003 avec des perfusions intra-veineuses réalisées toutes les quatre semaines. L'efficacité et la tolérance paraissent satisfaisantes à court terme mais on assiste à un épuisement très rapide de cette efficacité, probablement par l'apparition précoce d'anticorps anti-lenercept [29,30].

3.3.4.2 Le récepteur soluble p75 ou étanercept (ENBREL®)

Cette molécule est également une protéine de fusion associant deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF α et le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1, produite entièrement par génie génétique. Il est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1998 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite chronique juvénile et du rhumatisme psoriasique. Il s'utilise également par voie sous-cutanée, à raison de deux injections par semaine de 25 mg chacune chez l'adulte, avec une demi-vie de 3 à 4 jours [31].

3.3.5 Autres biothérapies

D'autres thérapeutiques visant à inhiber le TNF α sont en voie de développement. On peut citer les oligonucléotides antigènes, les inhibiteurs chimiques de la TACE, les inhibiteurs des MAP kinases, les anti-HLA DR4, les inhibiteurs des métalloprotéases. Il existe également d'autres cibles cellulaires comme la

molécule NFκB, la glycoprotéine 39 exprimée par les lymphocytes T activés, les molécules B7 et CD28 exprimées également par les lymphocytes T, le système Blys, l'utilisation de cytokines anti-inflammatoires ou encore la vaccination « anti-TNF », qui sont actuellement l'objet de travaux expérimentaux [32,33].

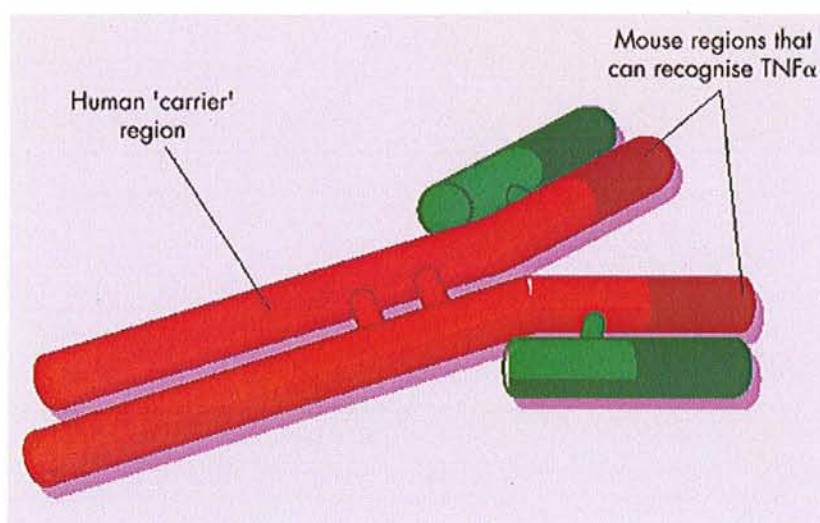
4 TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR INFLIXIMAB

4.1 Description de la molécule et pharmacodynamie

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 TNF α humain, appelé A2, avec les régions conservées d'une immunoglobuline humaine IgG1 κ , mis au point dès 1993 par l'équipe du Kennedy Institute of Rheumatology à Londres. Ce produit est à 75% humain et a un poids moléculaire d'environ 149 000 daltons. Le cA2 a été sélectionné pour sa haute affinité et sa spécificité pour le TNF α [28].

Il se lie avec une forte affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF α , mais pas à la lymphotoxine α (TNF β).

Il inhibe la fonction du TNF α et diminue ainsi le recrutement et l'activation leucocytaire, la production de protéines de l'inflammation, l'expression de différentes cytokines (IL1, IL6) et de molécules d'adhésion endothéliales (sélectine E, ICAM-1, VCAM-1). Une réduction du VEGF sérique a également été observée, avec une diminution de l'angiogenèse. Les études histologiques synoviales montrent une diminution importante de l'infiltration cellulaire et des marqueurs d'activation cellulaire. Ainsi, par une action directe ou indirecte, ces traitements anti-TNF α peuvent réduire l'inflammation et les destructions articulaires dans la PR [34,35].



Molécule d'infliximab (laboratoires Schering-Plough)

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration par voie intra-veineuse d'une dose unique de 1, 3, 5, 10 ou 20mg/kg d'infliximab entraîne une augmentation linéaire et dose-dépendante de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe concentration-temps. A la dose unique de 3 mg/kg, utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde, la valeur médiane de C_{max} est de 77 $\mu\text{g/ml}$.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_d médian = 3 à 4,1 litres) et la clairance sont indépendants de la dose administrée, ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire. D'autre part, ces deux paramètres ne sont pas temps-dépendants. Ils ne varient pas non plus selon l'âge et le poids des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces paramètres n'ont pas été étudiés chez les patients très âgés ou ayant une maladie rénale ou hépatique.

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

La demi-vie d'élimination moyenne est de 8 à 9,5 jours après l'administration intra-veineuse d'une dose unique de 3, 5 ou 10 mg/kg.

Chez la plupart des patients, l'infliximab peut être détecté dans le sérum des patients traités pendant au moins huit semaines après l'administration d'une dose

unique de 5 mg/kg dans la maladie de Crohn et 3 mg/kg dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'administration répétée d'infliximab conduit à une légère accumulation du produit 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 [28].

L'infliximab doit être prescrit en coadministration avec un immunosuppresseur, généralement le méthotrexate dans la PR ou l'azathioprine (Imurel®) dans la maladie de Crohn, pour augmenter son efficacité en diminuant sa clairance et donc son élimination, et également pour diminuer les réactions d'hypersensibilité retardée et l'échappement thérapeutique progressif sous infliximab seul, possiblement lié à la formation d'anticorps anti-infliximab (ATI) dirigés contre la partie chimérique de l'anticorps monoclonal. Ceci est notamment retrouvé par l'équipe de Maini qui montre une perte d'efficacité du produit plus précoce ainsi qu'un nombre d'effets secondaires plus important lorsque l'infliximab est utilisé seul, avec parallèlement un taux sanguin d'anticorps anti-infliximab plus élevé que dans les groupes associant le cA2 à du méthotrexate [43].

La posologie d'infliximab recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde est de 3 mg/kg en perfusion de deux heures sous forme d'un traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, puis d'un traitement d'entretien toutes les huit semaines.

4.3 Contre-indications

L'infliximab est contre-indiqué chez des patients présentant des infections sévères telles que sepsis, abcès, infections opportunistes et tuberculose. Ainsi, la tuberculose doit être recherchée de manière systématique avant de débiter une biothérapie, et il convient de dépister et de traiter toute infection, même bénigne, pouvant survenir après la mise en route d'un traitement anti-TNF α .

Toute néoplasie ou hémopathie de moins de cinq ans contre-indique le traitement par infliximab, même si l'incidence des tumeurs cancéreuses et troubles lymphoprolifératifs observés sous anti-TNF α est similaire à celle de la polyarthrite rhumatoïde non traitée par anti-TNF.

L'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV de la NYHA) constitue également une contre-indication à l'utilisation de l'infliximab. Un avis spécialisé doit être pris en cas d'insuffisance cardiaque légère (classe I et II) et il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière de la fonction cardiaque au cours du traitement.

L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients.

Il ne doit pas être utilisé en cas de maladies neurologiques démyélinisantes.

La grossesse et l'allaitement sont également des contre-indications et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à six mois après son arrêt.

Compte-tenu du manque de données de sécurité et d'efficacité, il convient d'être prudent chez les enfants de moins de 17 ans ainsi que chez le sujet âgé.

Il convient également de stopper le traitement avant une intervention chirurgicale pour éviter les problèmes infectieux, et de ne le reprendre qu'après obtention de la cicatrisation [36].

4.4 Efficacité clinique de l'infliximab dans la PR

En ce qui concerne les critères de réponse au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une réponse à 20% selon les critères de l'ACR est le minimum requis pour conclure à l'efficacité d'un traitement de fond. Cette réponse n'engendre en général qu'un effet clinique modeste, peu perceptible pour le patient. Une réponse à 50% est cliniquement beaucoup plus pertinente pour le patient. Celle à 70% traduit une efficacité importante du produit, avec un tableau de rémission clinique, mais est plus difficile à obtenir [24].

En pratique courante, trois critères peuvent être employés : les critères de Paulus, les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et surtout le *Disease Activity Score 28* (DAS 28).

Les critères de réponse recommandés actuellement sont :

- Une amélioration des critères de réponse de l'ACR d'au moins 20%
- Une amélioration du DAS 28 $\geq 1,2$
- Un DAS 28 $\leq 3,2$.

Amélioration, sous l'effet du traitement, d'au moins 4 des 6 items suivants :

1. longueur du dérouillage matinal d'au moins 20%
2. douleur articulaire d'au moins 20%
3. nombre de synovites d'au moins 20%
4. vitesse de sédimentation d'au moins 20%
5. appréciation globale du patient d'au moins 2 grades sur une échelle de 5 grades
6. appréciation globale du médecin d'au moins 2 grades sur une échelle de 5 grades

Critères de réponse thérapeutique de Paulus

(Selon Harrison BJ et al, Br J Rheumatol, 1996 ; 35 : 1096-100)

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 de 3 des 5 items suivants d'au moins 20% :

1. douleur évaluée par le patient sur EVA
2. appréciation globale du patient sur EVA
3. appréciation globale du patient sur EVA
4. impotence fonctionnelle sur EVA
5. vitesse de sédimentation ou protéine C réactive

Critères de réponse thérapeutique de l'ACR

(Selon Felson DT et al, Arthritis Rheum, 1995 ; 38 : 727-35)

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). Ce score est calculé sur 28 articulations.

Score DAS 28 (4 variables) :

$$0,56\sqrt{AD28} + 0,28\sqrt{AG28} + 0,70 \ln (VS) + 0,014 (EG)$$

Score DAS 28 (3 variables)

$$0,56\sqrt{AD28} + 0,28\sqrt{AG28} + 0,70 \ln (VS) + 0,016$$

Score DAS 28 [4]

- ❖ La première étude évaluant l'efficacité de l'infliximab chez l'homme est celle rapportée par l'équipe londonienne de ELLIOTT et coll. en 1993. Il s'agit d'une étude ouverte de phase I/II portant sur vingt patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec un suivi de huit semaines [37].

Cette étude met en évidence une efficacité à la fois clinique et biologique de l'infliximab administré à la dose de 20 mg/kg en perfusion intra-veineuse, en 2 ou 4 perfusions. Ainsi, on constate une amélioration significative de l'index de Ritchie de 28 au début de l'étude à 6 au bout de 6 semaines, et une diminution de 18 à 5 du nombre d'articulations tuméfiées. Sur le plan biologique, la CRP chute de 39,5 à 8 mg/l, et il s'y associe une réduction significative du taux sérique d'amyloïde A et interleukine-6.

Parallèlement, la tolérance est bonne, sans effets secondaires sérieux. Toutefois, on retrouve deux épisodes infectieux mineurs ainsi que l'apparition d'anticorps anti-DNA à des taux élevés chez deux patients, sans manifestations cliniques lupiques.

- ❖ Ces résultats furent confirmés par la même équipe dès 1994, dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, portant sur 73 PR actives. Les patients ont été répartis en trois groupes : un groupe placebo (n=24), un groupe recevant une perfusion unique d'infliximab à la dose de 1 mg/kg (n=25) et un groupe recevant une perfusion unique d'infliximab à la dose de 10 mg/kg (n=24) [38].

Il est noté dans cette étude une amélioration clinique et biologique sensible dès la première semaine et maximale à la troisième ou quatrième semaine. Alors que seuls 2 des 24 patients du groupe placebo atteignent les critères de Paulus 20%, 11 des 25 patients traités par infliximab 1 mg/kg (44%) et 19 des 24 patients traités par infliximab 10 mg/kg (79%) répondent à ces critères. Respectivement, 38% et 58% de ces mêmes patients ont satisfait à l'index de Paulus 50%.

Sur le plan biologique, on observe une diminution significative de la CRP, de la VS et du taux de plaquettes, notamment avec de fortes

doses d'infliximab. Le taux d'hémoglobine est également amélioré et on note une tendance à l'abaissement du taux de leucocytes.

Deux effets indésirables majeurs ont été rapportés. Un patient sous infliximab à la dose de 1 mg/kg a développé une broncho-pneumopathie possiblement liée au traitement et un patient sous infliximab à la dose de 10 mg/kg a développé une fracture pathologique de la clavicule probablement sans rapport avec le traitement.

Cette étude, outre la bonne tolérance et l'efficacité du traitement, suggère également une relation entre la dose administrée et le nombre de répondeurs, ainsi qu'entre la dose administrée et la durée de la réponse. Elle a donc été complétée par une autre étude réalisée par la même équipe, en essai ouvert. Les patients ont bénéficié de 1, 3 ou 10 mg/kg d'infliximab en perfusion intra-veineuse unique. Les résultats de cette étude ont confirmé l'existence d'un effet dose concernant essentiellement la durée moyenne de la réponse au traitement. Celle-ci a été évaluée à 3 semaines pour la dose d'infliximab de 1 mg/kg, à 6 semaines pour la dose de 3 mg/kg et à 8 semaines pour la dose de 10 mg/kg [39,40].

Il apparaît donc que l'efficacité de l'infliximab est transitoire et que son administration itérative s'avère nécessaire pour le maintien de l'effet thérapeutique.

- ❖ Les mêmes auteurs ont réalisé une autre étude en 1994 en répétant les perfusions d'infliximab chez huit patients en rechute. Deux à quatre cures étaient réalisées, avec une posologie d'infliximab de 10 mg/kg par cure. Dans cette même étude, et malgré une amélioration clinique et biologique initiale, on observait une réduction de la durée de réponse au cours des perfusions itératives. Ceci peut être en rapport avec l'apparition d'anticorps anti-infliximab retrouvée chez certains patients. Des effets secondaires à type de d'urticaire, de sinusite chronique, de malaise vagal ont été observés chez 50% des patients. Chez trois patients sont apparus des anticorps anti-nucléaires associés à des anticorps anti-DNA natifs et des anticorps anti-cardiolipines sans

manifestation clinique associée, avec une relation probable avec l'infliximab [40].

Ces différentes études ont démontré l'importante efficacité des anti-TNF α , mais il apparaît que celle-ci est transitoire, amenant donc à proposer leur administration itérative. De plus, ce schéma thérapeutique engendre l'apparition d'une immunisation anti-infliximab, diminuant ainsi son activité biologique et son efficacité clinique.

Afin de renforcer et de prolonger l'effet thérapeutique de l'infliximab, il apparaissait indispensable de développer des associations thérapeutiques visant à freiner la production de ces anticorps anti-infliximab. Ainsi, une association avec le méthotrexate a donc été proposée.

- ❖ L'association infliximab-méthotrexate a été testée par l'équipe de Kavanaugh dès 1996 [41,42] et confirmée ensuite par l'équipe de Maini en 1998 dans une étude multicentrique contrôlée contre placebo, en double aveugle. 101 patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement bien conduit par méthotrexate à la dose de 7,5 à 15 mg/semaine ont été inclus. Ces patients ont été répartis en sept groupes de 14 ou 15 personnes et suivis pendant vingt-six semaines. Un groupe a reçu du méthotrexate seul. Les autres groupes ont reçu une perfusion d'infliximab à la dose de 1, 3 ou 10 mg/kg, associé ou non à du méthotrexate. Les perfusions d'infliximab étaient administrées aux semaines S0, S2, S6, S10 et S14, avec une période d'observation s'étendant jusqu'à la vingt-sixième semaine. L'évaluation, faite à quatre, huit et vingt-six semaines, reposait sur le score de Paulus [43].

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)

Les résultats obtenus furent les suivants :

- 10 à 20% des patients sous placebo ont été considéré comme répondeurs selon les critères de Paulus 20%
- 50 à 60% des patients traités par infliximab à la dose de 3 et 10 mg/kg ont répondu au traitement selon les critères de Paulus 20%, et 40 à 50% selon les critères Paulus 50%
- les faibles doses d'infliximab (1 mg/kg) étaient moins efficaces, confirmant l'effet dose observé dans les études précédentes
- un effet synergique a été retrouvé lors de l'association du méthotrexate et de l'infliximab, puisque l'on observe d'une part une augmentation du nombre de patients répondeurs, et d'autre part un allongement de la durée moyenne de la réponse clinique ; ceci semble s'expliquer par l'apparition d'anticorps anti-cA2 chez 53% des patients dans le groupe 1 mg/kg, 21% dans le groupe 3 mg/kg et 7% dans le groupe 10 mg/kg
par contre, en cas d'association au méthotrexate, la fréquence d'apparition de ces anticorps est réduite à 16%, 7% et 0% dans ces différents groupes respectifs

En plus d'être synergique, l'association infliximab-méthotrexate permet donc de diminuer les risques d'immunisation anti-cA2 et de prolonger la durée d'efficacité de la molécule.

- ❖ La plus grande étude évaluant l'efficacité de l'infliximab chez l'homme est l'étude internationale ATTRACT (« Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy ») qui a été publiée en 1999 par l'équipe de Maini. Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, contre placebo, réalisée chez 428 polyarthrites rhumatoïdes actives malgré un traitement par méthotrexate depuis plus de trois mois à une dose supérieure à 10 mg/semaine.. Les patients sont ensuite répartis en cinq groupes : un groupe placebo (méthotrexate seul), deux groupes sous infliximab à la dose de 3 mg/kg et deux groupes sous infliximab à la dose de 10 mg/kg. Les perfusions sont réalisées à S0, S2, S6 puis toutes les 4 ou 8 semaines pendant trente semaines [44].

Groupe 1 : placebo	(n=88)
Groupe 2 : infliximab 3 mg/kg/8 semaines	(n=86)
Groupe 3 : infliximab 3 mg/kg/4 semaines	(n=86)
Groupe 4 : infliximab 10 mg/kg/8 semaines	(n=87)
Groupe 5 : infliximab 10 mg/kg/4 semaines	(n=81)

Quelles que soient la dose et la fréquence des perfusions, le cA2 est supérieur au placebo avec un recul de 30 semaines ainsi qu'à un an.

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

A 30 semaines, il existe également un taux de réponse ACR 50% de 30% et ACR 70% de 8% contre respectivement 5% et 0% dans le groupe placebo.

Cette efficacité clinique s'est également traduite par une amélioration de la fonction et de la qualité de vie mesurées par le HAQ (Health Assessment Questionnaire) et le SF-36. On observe également une amélioration très rapide des paramètres biologiques avec une diminution du taux de facteur rhumatoïde et une normalisation de la CRP dès la 2^e semaine de traitement sous infliximab.

L'efficacité de l'association infliximab-méthotrexate est également démontrée par le fait que seulement 12% des patients ont arrêté le traitement pour inefficacité contre 36% dans le groupe méthotrexate seul.

Le taux des infections est plus élevé dans le groupe infliximab 10 mg/kg (64 et 73%) que dans les autres groupes mais le nombre d'effets indésirables sévères n'est pas plus élevé sous infliximab que sous placebo (9-13% versus 16%). D'autre part, 16% des patients ont présenté des facteurs anti-nucléaires sous infliximab avec un seul cas de lupus induit régressif à l'arrêt des perfusions. 10 cas de néoplasies, dont 4 lymphomes, ont également été diagnostiqués chez les patients traités, fréquence qui n'est pas significativement différente de celle observée chez les témoins.

Cette étude nous montre que l'efficacité et la sécurité de l'emploi de l'infliximab semble optimale à la posologie de 3 mg/kg administré toutes les 8 semaines, schéma thérapeutique qui est actuellement utilisé pour le traitement des polyarthrites rhumatoïdes.

Cette étude a été poursuivie à 54 et 102 semaines avec des résultats cliniques similaires. Il apparaît également une efficacité structurale de ce traitement avec un ralentissement significatif de la dégradation radiologique par rapport au méthotrexate seul.

5 LES DIFFERENTS SCORES RADIOLOGIQUES

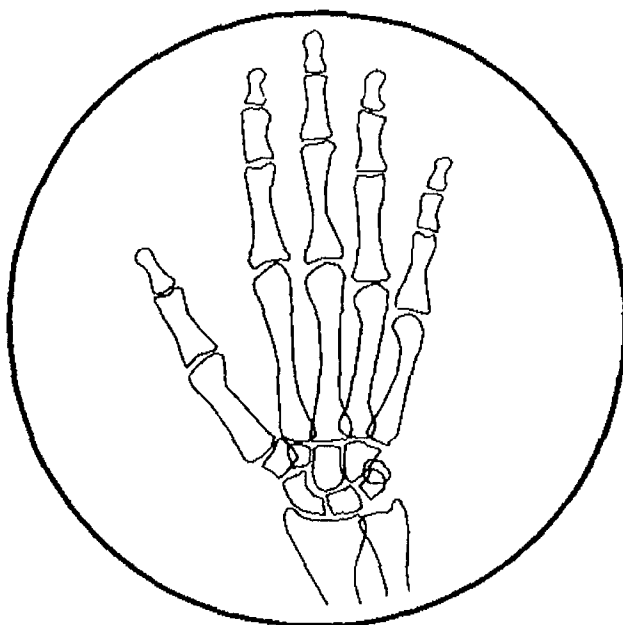
Différents scores radiologiques ont été établis pour suivre l'évolution des destructions radiologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La plupart d'entre eux ne prennent en compte que les articulations des mains et des poignets. Le plus ancien date de 1949. Les méthodes les plus connues et les plus utilisées restent celles décrites par Larsen et Sharp, qui ont subi plusieurs adaptations et modifications.

5.1 Les principaux scores radiologiques

5.1.1 Méthode de Steinbrocker

Décrite en 1949, cette méthode en quatre stades a pour but d'obtenir une évaluation globale du patient. Elle est basée sur les anomalies radiologiques (ostéopénie, érosions, pincement articulaire) et également sur les anomalies observées à l'examen clinique (déformations articulaires, atrophie musculaire). Elle se compose donc à la fois d'un score radiologique et d'un score fonctionnel. Les mains et les poignets sont examinés dans leur ensemble et l'articulation la plus évoluée définit le stade radiologique du patient. Ainsi cette méthode est d'utilisation simple et rapide en pratique courante mais pose également des problèmes de fiabilité. En effet, l'ostéopénie est difficile à définir et son évaluation dépend de la qualité des radiographies. D'autre part, il suffit qu'une seule articulation soit très atteinte pour définir un stade radiologique élevé, ce qui peut donc nettement surestimer la gravité de la maladie [97].

stade I	- ostéoporose en bande - aucune lésion destructrice
stade II	- ostéoporose - légère atteinte de l'interligne articulaire et petites érosions - absence de déformation
stade III	- ostéoporose - érosions et atteinte de l'interligne articulaire - subluxation, déviation
stade IV	- idem stade III - ankylose



Osteoporosis, Joint Space Narrowing,
Erosion, Malalignment, and Ankylosis

Score de Steinbrocker [97]

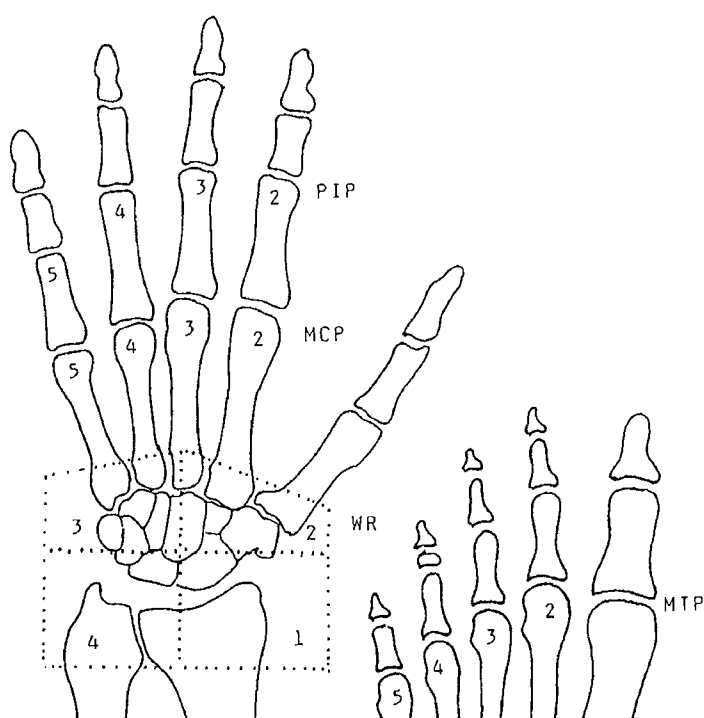
5.1.2 Méthode de Larsen

Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1974. Elle a, par la suite, été modifiée à plusieurs reprises. Il s'agit de la première méthode largement utilisée pour quantifier l'atteinte radiologique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle correspond à une approche globale qui inclut l'atteinte ostéoporotique, l'atteinte de l'interligne articulaire et les érosions osseuses, mais qui ne tient pas compte de l'ankylose et des désaxations articulaires. Elle se définit en cinq grades. Chaque articulation est cotée de manière indépendante, puis un score total est calculé [98].

Initialement, seules les articulations métacarpophalangiennes étaient évaluées. Par la suite, cette méthode a été étendue aux autres articulations des mains et des poignets et comprenait ainsi vingt-deux articulations pour les mains et poignets (les huit interphalangiennes proximales, les deux interphalangiennes des pouces, les dix métacarpophalangiennes et les deux radio-carpiennes), et dix pour les pieds (les dix métatarsophalangiennes). Ainsi, trente-deux articulations étaient évaluées avec un score total allant de 0 à 160. Les dernières modifications apportées à cette méthode ne tiennent plus compte des interphalangiennes des pouces et des métatarsophalangiennes des orteils. Par contre, le poignet est divisé en quatre parties distinctes. On évalue donc vingt-six articulations, avec un score total allant de 0 à 130 [99-101].

Il s'agit d'une méthode simple d'utilisation, avec une bonne reproductibilité inter- et intra-observateur. Il existe également une bonne corrélation entre ce score de Larsen et les autres paramètres d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. L'inconvénient principal de cette méthode est qu'elle reste complexe et surtout relativement longue à réaliser.

grade 0	normal
grade I	tuméfaction des parties molles et/ou pincement articulaire minime et/ou déminéralisation épiphysaire
grade II	érosions entraînant une destruction de la surface articulaire de moins de 25%
grade III	érosions entraînant une destruction de la surface articulaire de 26 à 50%
grade IV	érosions entraînant une destruction de la surface articulaire de 51 à 75%
grade V	érosions entraînant une destruction de la surface articulaire de plus de 75%



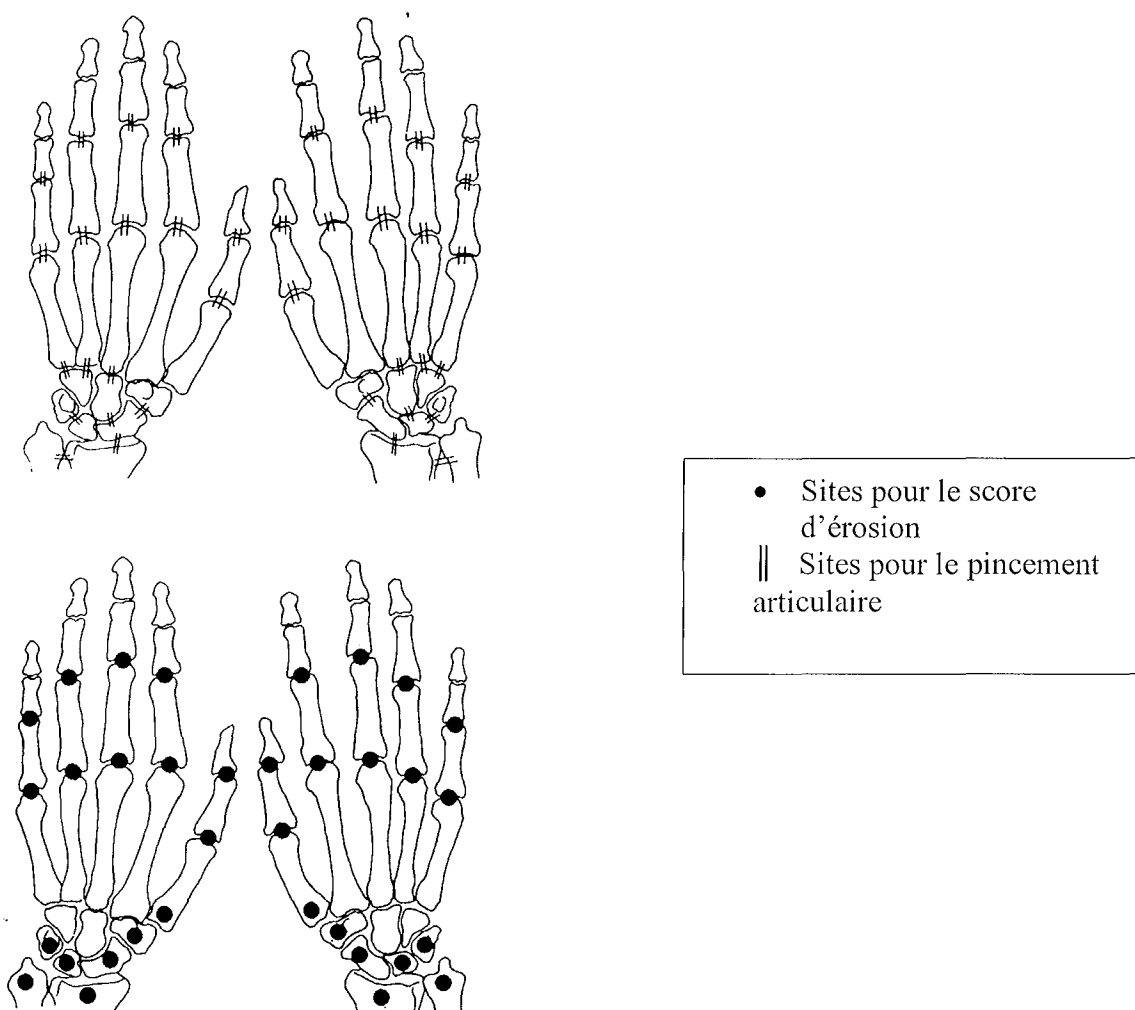
Score de Larsen [101]

5.1.3 Méthode de Sharp

Elle a été proposée pour la première fois en 1971 et comprend à la fois un score d'érosion et un score de pincement articulaire distincts. Initialement, l'évaluation incluait un très grand nombre d'articulations au niveau des mains et des poignets : dix interphalangiennes distales, huit interphalangiennes proximales, dix métacarpophalangiennes, tous les os du carpe et les articulations carpo-métacarpiennes, ainsi que l'extrémité inférieure du radius et de l'ulna, soit vingt-sept articulations pour chaque main et poignet [102]. En 1985, le nombre d'articulations à évaluer a été diminué pour comprendre dix-sept articulations pour le score d'érosion et dix-huit articulations pour évaluer l'interligne articulaire, au niveau de chaque main et poignet [103].

Une note de zéro à cinq est donnée pour chacune des articulations en fonction de l'importance des érosions, avec une note maximale lorsque l'érosion s'accompagne d'une destruction d'au moins 50%. On définit ensuite une note de zéro à quatre pour le pincement articulaire ; cette classification ne tient pas compte des subluxations et luxations. Ainsi, on obtient un score d'érosion compris entre 0 et 180 et un score de pincement articulaire compris entre 0 et 136, soit un score total de 0 à 316.

Cette méthode est plus précise que les précédentes, notamment pour détecter de petites modifications au niveau de l'évolution radiologique, et il existe une bonne corrélation entre l'évolution de ce score et les paramètres cliniques. De plus, cette méthode est bien reproductible et a été largement utilisée dans les études longitudinales pour préciser l'évolution des destructions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde [104,105], mais elle ne prend pas en compte les radiographies des pieds.



Score de Sharp [103]

5.1.4 Méthode de Sharp modifiée par Van Der Heijde

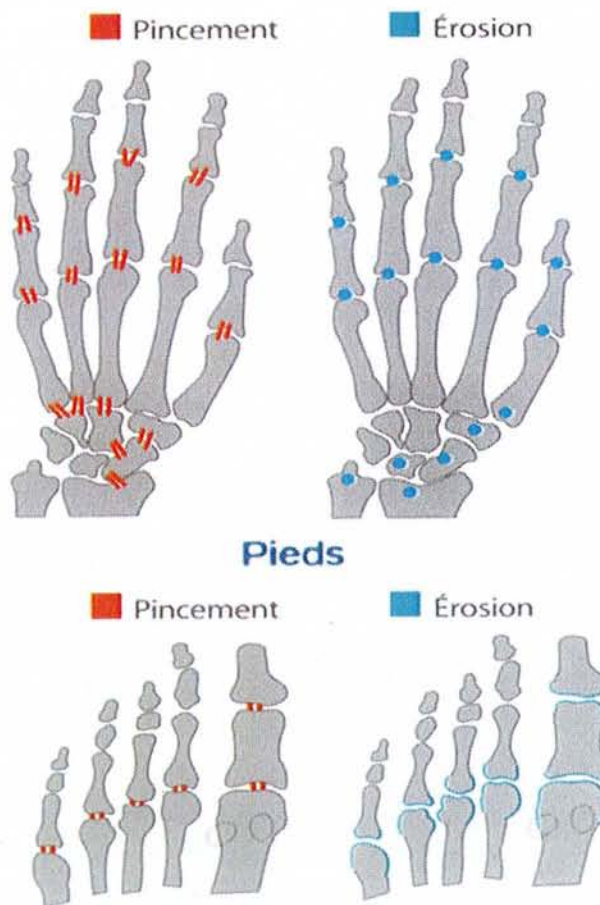
C'est en 1989 que Désirée Van Der Heijde modifie la méthode décrite par Sharp en 1985. Les érosions sont recherchées sur seize articulations au niveau des mains et six articulations au niveau des pieds, en prenant en compte les deux berges de l'articulation au niveau des pieds. La cotation se fait ensuite en cinq stades selon la taille des érosions, avec un score

d'érosion allant donc de 0 à 160 pour les mains et de 0 à 120 pour les pieds, soit un total de 0 à 280.

La cotation du pincement articulaire se fait en quatre stades et tient compte des luxations et subluxations. On analyse quinze articulations pour les mains et six pour les pieds. Le score de pincement peut donc aller de 0 à 120 pour les mains et de 0 à 48 pour les pieds, avec un total de 0 à 168.

Ces deux résultats permettent d'obtenir un score global qui est la somme des deux scores précédents, et qui peut donc aller de 0 à 448 [98,106].

Ce score est actuellement le plus utilisé en pratique car c'est le plus global. Il inclut en effet les érosions, le pincement de l'interligne articulaire, les subluxations et luxations, et de plus il étudie à la fois les mains et les pieds [107].



Score de Sharp modifié par Van Der Heijde [106]

5.2 Les autres scores radiologiques

5.2.1 Méthode de Kellgren

Cette méthode, décrite en 1956, quantifie l'ostéoporose et les érosions de manière séparée, en quatre stades distincts. L'atteinte de l'interligne articulaire est incluse dans le score d'érosion. Les mains et les poignets sont là aussi étudiés dans leur globalité et l'on obtient ainsi deux valeurs correspondant l'une à l'importance de l'ostéoporose, et l'autre à l'importance des érosions. Cette méthode est relativement simple à utiliser mais sa reproductibilité est médiocre, notamment en ce qui concerne l'évaluation de l'ostéopénie. De plus, aucune démonstration n'a été faite de la relation entre ce score radiologique et les paramètres d'évaluation clinique du patient. Ainsi cette méthode n'est-elle donc pas utiliser en pratique clinique et son usage reste exclusivement réservé pour les études épidémiologiques [97,105].

stade 0	aucune atteinte
stade I	lésion douteuse
stade II	atteinte légère
stade III	atteinte modérée
stade IV	atteinte sévère

5.2.2 Méthode de Berens et Lin

Ils ont proposé un score global en cinq stades. Un sixième stade a été rajouté ultérieurement, d'utilité contre-versée. Ce score n'a jamais été beaucoup utilisé car son intérêt n'a pas été démontré [105].

5.2.3 Rapport carpe / métacarpe

Trentham et Masi ont proposé une méthode quantitative simple pour quantifier la progression radiologique en 1976. Elle détermine la perte de substance au niveau du poignet en exprimant la largeur des deux rangées du carpe sur la longueur du 3^e métacarpien. Bien que simple d'utilisation, ce ratio est moins sensible que les différents scores d'érosion pour détecter la progression de la maladie [97].

5.2.4 Méthode de Genant

Décrite en 1983, cette méthode comprend également un score d'érosion et un score de pincement. L'évaluation se fait sur vingt-deux articulations pour les érosions (seize au niveau des mains et six pour les pieds) et dix-sept articulations pour le pincement articulaire (onze sites pour les mains et six pour les pieds), avec une cotation de zéro à quatre pour chaque score, soit un total de 0 à 176 pour le score d'érosion et de 0 à 136 pour le score de pincement articulaire. Les désaxations ne sont pas prise en compte et l'ankylose est cotée séparément. Cette méthode s'avère très peu utilisée car la reproductibilité entre différents observateurs s'avère médiocre [97].

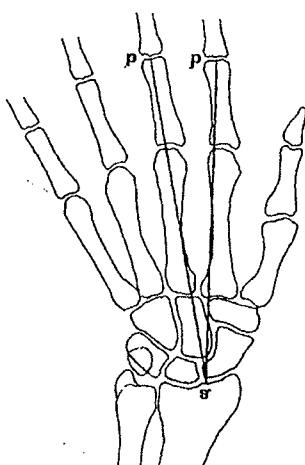
5.2.5 Méthode de Kaye

Il s'agit également d'une méthode comprenant un score d'érosion et un score de pincement. Décrite en 1987, elle tient compte des luxations et subluxations. Il existe une bonne corrélation entre les résultats observés chez les différents observateurs. Le score d'érosion évalue vingt-deux articulations et la cotation se fait en quatre stades. Pour le pincement articulaire, vingt-huit articulations sont prises en compte avec une cotation en cinq stades. Les désaxations sont cotés séparément, en trois stades, sur trente articulations [97].

Cette méthode paraît intéressante pour comparer des groupes de patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde mais n'est pas utilisée en pratique.

5.2.6 Distance « carpe-médius-index »

La mesure de la distance « carpe-médius-index » a été proposée par Amor en 1994 et dérive du rapport carpe / métacarpe. Elle se fait une radiographie des mains et des poignets de face en antéropostérieure et prend en compte les dix-huit articulations les plus touchées dans la polyarthrite rhumatoïde. On trace deux droites joignant la crête radiale à la base des deuxième phalanges de l'index et du médius droit et gauche et la distance « carpe-médius-index » correspond à la somme de ces quatre droites. Cette distance diminue donc en cas de pincement de l'interligne articulaire et également lorsque les articulations se déforment. On peut également calculer le rapport entre cette distance et la longueur du troisième métacarpien ce qui permet de comparer des clichés d'agrandissement différent [106,108].



Mesure de la distance « carpe-médius-index » [108]

5.2.7 Méthode de Scott

Il s'agit d'une modification du score de Larsen proposée en 1995 correspondant uniquement en une modification des différents grades proposés par Larsen [97].

5.2.8 Méthode de Rau et Herborn

Il s'agit d'une autre modification du score de Larsen proposée en 1995. Trente deux articulations sont évaluées selon six stades différents, et l'on obtient donc un score allant de 0 à 160. Ce score est une mesure quantitative de la destruction de la surface articulaire et est d'une application plus facile [97,109].

Stade 0	normal
Stade 1	élargissement des tissus mous, ostéoporose en bande
Stade 2	érosions avec une destruction de la surface articulaire < 25%
Stade 3	destruction de 26 à 50%
Stade 4	destruction 51 à 75%
Stade 5	destruction > 75%

5.2.9 Score de Ratingen

Cette nouvelle méthode a également été proposée par Rau et al, en 1998, et dérive également du score de Larsen. Elle définit un score d ‘érosion et de destruction articulaire au niveau de dix neuf articulations, et étudie à la fois les mains et les pieds. Elle ne prend pas en compte la taille des érosions, et l’importance de la destruction articulaire est définie selon la longueur de l’interruption de la corticale osseuse nettement visible par rapport à la surface articulaire totale. Cette méthode prend en compte trente huit articulations et se définit en cinq grades, et on obtient donc un score de 0 à 190 [97,109].

Grade 1	destruction < 20% de la surface articulaire totale
Grade 2	surface de destruction articulaire de 21-40%
Grade 3	surface de destruction articulaire de 41-60%
Grade 4	surface de destruction articulaire de 61-80%
Grade 5	surface de destruction articulaire > 80%

5.2.10 Le RAAD score

Le « Rheumatoid arthritis articular damage » score a été proposé en 2002 par l’équipe de Zijlstra. Cette méthode étudie trente cinq petites et grosses articulations (mains, pieds, rachis cervical, coudes...). On définit ensuite trois stades selon le degré d’atteinte de l’articulation. Cette méthode est très peu sensible pour définir de petites variations structurales. Elle a par contre l’avantage d’inclure de nombreuses articulations, et également de prendre en compte la présence de matériel prothétique [110].

Stade 0	Absence de lésion irréversible
Stade 1	Lésions modérées
Stade 2	Lésions sévères, ankylose, prothèse

5.3 Recommandations actuelles

La radiographie standard est actuellement la référence pour suivre l'efficacité structurale des nouvelles thérapeutiques utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, car elle est le reflet de la sévérité de la maladie et du handicap fonctionnel lié à cette maladie. Différents scores sont utilisés dans les études pour l'interprétation de ces radiographies, dont les plus utilisés sont le score de Larsen et le score de Sharp modifié car ils ont montré leur relative facilité d'utilisation et surtout leur bonne évaluation radiologique avec une bonne corrélation intra et inter observateur [111-113].

L'intérêt d'effectuer une lecture en aveugle de l'ordre chronologique est discuté, certains auteurs préconisant cette lecture en aveugle alors que d'autres ont montré que la connaissance de l'ordre chronologique des radiographies n'entraînait pas de surestimation significative des scores radiologiques [111,114].

L'importance de prendre en compte les radiographies des pieds a été démontrée dans plusieurs études, notamment dans celle de Priolo en 1996, chez 284 PR de moins de quatre ans, avec un suivi de un an. Dans cette étude, la prise en compte des radiographies des pieds a permis d'augmenter la sensibilité des critères radiologiques de 57 à 68%, car certains patients ont en effet des lésions prédominantes au niveau des pieds [115]. Ceci est également retrouvé dans une autre étude parue en 2004 où la présence d'érosions au niveau des pieds apparaît comme un signe parfois précoce dans les PR, permettant donc un diagnostic moins tardif [116].

Ainsi, les recommandations actuelles de l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatologic Clinical Trials) sont d'étudier à la fois les atteintes des mains et des pieds par des radiographies standards, réalisées chacune sur la même plaque en raison d'une meilleure reproductibilité. Il est ensuite préférable que les radiographies soient lues par deux observateurs indépendants avec ensuite réalisation d'une moyenne à partir des deux résultats obtenus. La méthode la plus fréquemment utilisée actuellement est donc celle de Sharp modifiée par Van Der Heijde, car elle s'avère être la plus complète [107,117].

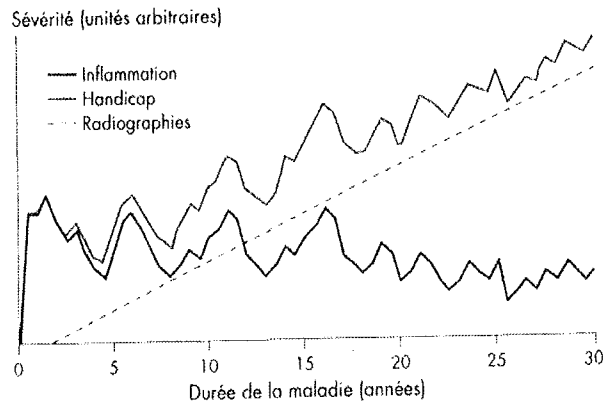
Pour notre étude, nous avons donc décidé d'utiliser le score de Sharp modifié par Van Der Heijde. Les radiographies standards ont ensuite été lues en aveugle de l'identité du patient et de la chronologie de réalisation des radiographies. La reproductibilité a été évaluée par l'interprétation de 10% des radiographies par deux observateurs indépendants, toujours en aveugle de l'identité des patients et de la date de réalisation des radiographies.

6 Evolution des lésions radiologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde

6.1 Généralités

Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre 2.3), le système RANK / RANKL joue un rôle important dans l'apparition des destructions articulaires par activation directe ou indirecte des ostéoclastes. Cette activation est directement influencée par le TNF α , d'où l'importance des thérapeutiques actuelles anti-TNF α . D'autres facteurs de risques de développement d'atteinte osseuse ont également leur importance, comme la présence de l'antigène HLA-DRB1, la présence de facteurs rhumatoïdes, des taux de base élevés des marqueurs du remodelage osseux... [45,46].

L'évolution radiographique de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas linéaire. Elle progresse en général rapidement pendant les trois premières années puis évolue par la suite selon un plateau légèrement ascendant. Il a été démontré que 75% des patients développent des érosions dans les deux premières années de la maladie ; la présence de lésions érosives constitue un des facteurs pronostiques de la maladie et est évocatrice d'une PR sévère. Il existe également une corrélation positive à long terme entre la progression radiologique de la maladie et le handicap fonctionnel, d'où la tendance actuellement à débiter un traitement de fond de manière très précoce, voir dès le diagnostic établi, afin de préserver de ce handicap [4].



Evolution du handicap dans la PR selon l'évolution de l'inflammation et des destructions articulaires d'après KirwanJ, J Rheumatol 1999 ; 26 : 720-5

6.2 Evolution naturelle ou avec les traitements de fond « classiques »

- ❖ En 1984, l'équipe de Scott a réalisé deux études prospectives visant à évaluer l'évolution radiologique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La première étude a été réalisée chez 64 patients atteints de PR traités par des traitements de deuxième intention (penicillamine, sels d'or), avec un suivi de un an. Durant cette année d'étude, il apparaît une corrélation significative entre l'amélioration clinique et des paramètres biologiques, mais pas de modification sur le plan radiologique [47].
- Le score de Larsen moyen au début de l'étude était de 45,4. L'augmentation moyenne de ce score durant l'étude a été de 8,9 (20% de la valeur initiale), avec au minimum l'absence de détérioration radiologique et au maximum une augmentation de 34 points (380% de la valeur initiale). Chez 22 patients, une radiographie intermédiaire à 6 mois a été pratiquée. Il apparaît que l'évolution radiologique durant les six derniers mois de l'étude est moins rapide que durant les six premiers mois. En effet, chez ces patients, le score initial de Larsen moyen était de 33,9, 39,1 à 6 mois et 41,4 à 12 mois. Il apparaît ainsi une variation de 69% durant les 6 premiers mois contre 31% entre 6 et 12 mois.

Dans la seconde étude, 88 patients atteints de PR ont été suivis durant 10 ans. Deux tiers de ces patients ont présenté une progression radiologique. Pourtant, le nombre de destruction articulaire par année a diminué significativement durant cette période (1,37 initialement contre 0,53 à la fin de l'étude), parallèlement à une amélioration des paramètres biologiques, suggérant donc toute l'importance d'un traitement adapté.

- ❖ Une étude portant sur 31 patients atteints de PR a été réalisée sur deux ans en 1991 par Rau, montrant l'effet du méthotrexate sur l'évolution radiologique. Des radiographies des mains, des poignets et des pieds ont été réalisées au début de l'étude, à un an et à deux ans. Le méthotrexate était administré depuis 3,9 ans en moyenne, avec une dose totale de 1,925 mg. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 8,1 ans. 24 patients avaient bénéficié d'un traitement par sels d'or avant l'introduction du méthotrexate.

Durant la période d'étude, le nombre d'articulations douloureuses a diminué de 22,5 à 8,3 (sur 40 articulations évaluées) et la vitesse de sédimentation a également diminué de 61,6 à 28,4 mm à la 1^{re} heure. 71% des patients ont ainsi présenté une réponse favorable sur le plan clinique et biologique.

36 (19%) des 190 articulations ayant un grade initial de 0 selon le score de Larsen ont progressé à un grade 1 ou 2 durant la première année, tandis que sous sels d'or, 39 (43,8%) des 89 articulations ont progressé. De même, 12,5% sous méthotrexate et 14,7% sous sels d'or des articulations atteintes à un grade 1 se sont dégradées durant la 1^{re} année d'étude. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux traitements pour les grades de Larsen plus élevés.

Il apparaît donc dans cette étude que le méthotrexate est plus efficace que les sels d'or pour limiter l'évolution des dégradations radiologiques, notamment lorsque les lésions initiales sont modérées [48].

L'efficacité du méthotrexate a également été démontrée en 1999 dans une étude dirigée par Rich, portant sur 24 patients [49]. Les radiographies ont été évaluées selon le score d'érosions de Sharp, et un taux de progression mensuel a été établi. Au bout de dix mois de traitement par méthotrexate, la moitié des patients ont montré l'absence d'évolution radiologique. 73% des patients présentant initialement des érosions et seulement 31% des patients sans érosions initiales ont présenté une évolution radiologique, soit un taux de progression de 0,017 dans le 1^o groupe et 0,049 dans le 2^o groupe. Cette étude montre donc tout l'intérêt de débiter un traitement de fond par méthotrexate au stade initial de la maladie c'est-à-dire avant l'apparition des érosions, car ce traitement permet d'en limiter l'apparition.

- ❖ Une étude multicentrique réalisée en 1994 a cherché à comparer l'évolution radiologique sous de faible dose de ciclosporine par rapport au placebo. Elle a inclus 122 patients présentant une PR active. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, avec un suivi de 48 semaines. Outre une amélioration des paramètres cliniques et biologiques, il apparaît une évolution radiologique significativement plus lente dans le groupe traité par ciclosporine par rapport au placebo (0,06 versus 1,03) [50].

Une deuxième étude réalisée par l'équipe de Pasero en 1996, portant sur 361 patients, traités par ciclosporine (167 patients) ou par un autre traitement de fond de type antipaludéen de synthèse ou sels d'or (173 patients), a également montré l'intérêt du traitement par ciclosporine. Ainsi, après un an de traitement, il apparaît une réduction significativement plus importante de la progression du nombre d'érosion ($1,3 \pm 3,1$ versus $2,4 \pm 3$ dans le groupe contrôle) et du score de destruction ($3,6 \pm 8,9$ versus $6,9 \pm 9,1$) selon la méthode de Larsen. En prenant en compte uniquement les patients sans érosion initialement, celles-ci apparaissent seulement dans 10,8% sous ciclosporine contre 51,8% dans le groupe contrôle [51].

- ❖ Lors d'une étude comparative réalisée à partir de 3 essais cliniques en 1995 par l'équipe de D. Van der Heijde, on retrouve une diminution de la progression radiologique significative lors des traitements par méthotrexate, salazopirine et sels d'or, alors qu'il n'y a pas de différence significative sous azathioprine et antipaludéen de synthèse [52].

- ❖ En 1998, l'équipe de Abu-Shakra, en Israël, a réalisé une étude visant à évaluer l'évolution clinique et radiologique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne recevant pas de traitement de fond. Ils ont donc inclus 44 patients, dont 22 qui n'étaient traités que par anti-inflammatoires non stéroïdiens et 22 qui bénéficiaient d'un traitement de fond par DMARDS. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 16,2 ans dans le groupe étudié contre 14,3 ans dans le groupe contrôle. Ils ont évalué l'évolution des lésions radiologiques par le score de Steinbrocker et de Sharp. En ce qui concerne les traitements de fond utilisés, on retrouve 11 patients sous méthotrexate (50%), 6 patients sous azathioprine (27%), 1 sous chloroquine (4,5%), 2 sous salazopirine (9%) et 16 prenaient de faibles doses de prednisone (73%).
 Il apparaît que les patients sans traitement de fond présentent un nombre significativement plus important d'articulations déformées : 13,8 versus 7,2. De plus, les lésions sont également plus sévères dans le groupe traité uniquement par AINS, que ce soit selon le score de Steinbrocker (24,4 versus 15,5) ou selon le score de Sharp (146,1 versus 65,7). Ainsi, en l'absence de traitement de fond, il existe des déformations articulaires 1,57 fois plus importantes selon la méthode de Steinbrocker et une augmentation 2,22 fois plus importante des scores d'érosions et de pincement articulaire selon le score de Sharp par rapport aux patients bénéficiant d'un traitement de fond [53].

- ❖ Une autre étude réalisée en 2003 a évalué la progression radiologique chez des patients suivis durant 10 ans. Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus 181 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde de

découverte récente (durée d'évolution moyenne de un an), sous différents traitements de fond classiques. Ces patients ont bénéficié de radiographies des mains et des pieds à 0, 5 et 10 ans qui ont ensuite été analysées selon le score de Larsen.

Dans cette étude, 82 patients (49%) avaient des érosions à l'inclusion et la plupart ont vu des érosions apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, 90% présentent des érosions au bout de deux ans et 96% au bout de dix ans d'évolution de leur polyarthrite rhumatoïde. Le score de Larsen moyen augmente de 6 au moment de l'inclusion à 41 au bout de 5 ans et 54 au bout de 10 ans. Il apparaît également dans cette étude que la progression radiologique est plus rapide au cours des deux premières années d'évolution de la maladie et que 75% des lésions se rencontrent au cours des cinq premières années [54].

- ❖ En 2003 également est parue une étude dirigée par Bukhari cherchant à déterminer l'intérêt de l'introduction d'un traitement de fond précoce au cours de la polyarthrite rhumatoïde sur l'évolution radiologique sur une période de cinq ans. 335 patients ont bénéficié de radiographies à un an et à cinq ans. 4 groupes ont été constitués : sans traitement de fond, traitement instauré depuis moins de 6 mois, 6 à 12 mois ou depuis plus de 12 mois. Les radiographies des mains et des pieds ont été étudiées selon le score de Larsen. Le score de progression a ensuite été corrélé à la présence ou non d'un traitement de fond et donc à la sévérité de la maladie [55].

D'une manière générale, il apparaît dans cette étude que l'évolution radiologique est plus importante dans le groupe ayant un traitement de fond par rapport au groupe sans traitement. Toutefois, en ajustant ces données à la sévérité de la maladie, l'introduction d'un traitement de fond de manière précoce montre un effet bénéfique sur la progression radiologique.

- ❖ Les études récentes montrent tout l'intérêt des combinaisons thérapeutiques au cours de la PR pour réduire les destructions articulaires et donc limiter le handicap fonctionnel.

Ainsi, l'équipe de Pincus a réalisé en 1999 une étude montrant l'intérêt des associations thérapeutiques avec une augmentation de l'efficacité et une toxicité acceptable. Ceci a également été démontré dans l'étude COBRA avec une efficacité supérieure de l'association prednisolone + méthotrexate + sulfasalazine par rapport à la sulfasalazine seule [56,57].

Les associations les plus couramment utilisées sont actuellement : méthotrexate + ciclosporine, méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine, méthotrexate + sulfasalazine + prednisolone et de manière plus récente méthotrexate + biothérapie.

Ces différentes études montrent toute l'importance d'introduire un traitement efficace et le plus précoce possible, au mieux durant les trois premières années voire les six premiers mois d'évolution de la maladie, afin de limiter au maximum les destructions articulaires et le handicap fonctionnel qui en découle [58].

6.3 L'évolution radiologique sous infliximab (REMICADE®)

L'étude la plus importante est également l'étude ATTRACT publiée en 1999 par l'équipe de Maini, portant sur 428 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [44]. Après une année de traitement par méthotrexate seul, on note une majoration de sept points du score de progression radiologique de Sharp modifié par Van Der Heijde. Ce score évalue à la fois les érosions osseuses et le pincement de l'interligne articulaire (comme définit dans le chapitre 5.1.4). Les auteurs trouvent une augmentation de plus de 10% (6,97 points en moyenne) du score radiographique chez les patients sous méthotrexate seul alors que sous l'association méthotrexate-infliximab, l'augmentation du score est comprise entre - 0,4 et 1,2 avec une moyenne de 0,6 points. De plus, ils n'observent pas de progression chez plus de 50% des patients traités par l'association infliximab-

méthotrexate, aussi bien pour le score total de Sharp que pour le score d'érosions ou le score du pincement articulaire. Cet effet bénéfique de l'association methotrexate-cA2 correspondant à une action préventive sur les destructions articulaires est significatif ($p < 0,001$) par rapport au méthotrexate seul tant pour les patients répondeurs selon les critères ACR 20 que pour ceux ne répondant pas au traitement par infliximab. Cet effet bénéfique est également présent chez les patients présentant déjà des lésions érosives marquées [59,60].

Ce ralentissement de la dégradation articulaire, voire l'amélioration observée chez certains malades, est confirmé par l'analyse du suivi à 102 semaines puisque le score total radiologique augmente de 12,6 points dans le groupe placebo et de -0,4 à 1,1 dans les groupes sous infliximab [61]. Ceci représente donc un progrès important dans le traitement de la PR et confirme le rôle essentiel du TNF α non seulement dans l'inflammation mais également dans les lésions destructrices de cette maladie. Ceci suggère également que l'infliximab peut prévenir les dégradations articulaires indépendamment de son effet anti-inflammatoire [62].

6.4 L'évolution radiologique sous adalimumab ou D2E7 (HUMIRA®)

- ❖ Les premières études démontrant l'efficacité clinique de l'adalimumab sont parues dès 1999, avec notamment une étude de phase I portant sur 20 patients traités par une dose unique de D2E7. On retrouve une amélioration du DAS 28 et de l'ACR 20 chez 40 à 70% des patients [63].
- ❖ Ceci a été confirmé par une autre étude parue en 1999 par l'équipe de Van De Putte portant sur 283 PR traitées par différentes doses de D2E7 (20, 40 ou 80 mg/2 semaines) contre placebo durant 3 mois. Dans cette étude, il existe une efficacité nettement supérieure de l'adalimumab par rapport au placebo, quelque soit la dose utilisée [64].
- ❖ La même année est parue une étude de phase I dirigée par l'équipe de Rau. 66 patients ont bénéficié d'un traitement par D2E7 à la dose de 0,5

à 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant un an. Ces patients ont bénéficié d'un bilan radiographique initial puis à 6 et 12 mois de traitement. Durant cette période d'observation, il n'a pas été mis en évidence de progression radiologique. Cette première étude suggère donc que le D2E7 permet de ralentir l'évolution radiologique chez les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde [65]. D'autre part, dans cette étude de phase I, 22 de ces patients avaient bénéficié de radiographies antérieures, avec une moyenne de 19 mois avant le début du traitement par D2E7. Il apparaît chez ces patients une évolution radiologique significative avant l'introduction du D2E7 tandis qu'il n'y a pas d'évolution significative une fois le traitement mis en place, renforçant donc l'idée que le D2E7 peut arrêter l'évolution radiologique [66,67].

- ❖ De nombreuses études ont ensuite été publiées en 2002, pour la plupart dans le cadre de l'EULAR avec notamment les études ARMADA et STAR visant à démontrer la sécurité d'emploi du D2E7 ainsi que son efficacité clinique, de manière isolée ou en association aux traitements de fond classiques [68-73].
- ❖ Les mêmes auteurs ont présenté à l'ACR en octobre 2002 et à l'EULAR en 2003 une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et l'évolution radiologique sous D2E7 chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et répondant de manière incomplète au méthotrexate. Cette étude, portant sur 52 semaines, a inclus 619 patients sous une dose stable de méthotrexate. A ce traitement a été associé de l'adalimumab à 20 mg/semaine, 40 mg/2 semaines ou du placebo. Un bilan radiologique a été effectué au début de l'étude, à 24 semaines puis à 52 semaines, et ces radiographies ont ensuite été lues en aveugle par deux observateurs, et cotées à l'aide du score de Sharp modifié. A 52 semaines, outre l'efficacité clinique, il apparaît également une différence significative sur le plan radiologique avec une inhibition de la progression des dégâts structuraux chez les patients traités par

adalimumab. En effet, on observe l'absence de nouvelles érosions chez 57,9% des patients traités par adalimumab 20 mg/semaine et chez 61,8% des patients traités par adalimumab 40 mg/2 semaines, alors que seulement 46% des patients sous placebo n'ont pas d'évolution radiologique, avec une efficacité clinique comparable à la dose de 20 mg/semaine ou 40 mg/2 semaines. Il existe une diminution significative des modifications du score de Sharp modifié total de 0,1 et 0,8 respectivement contre 2,7 sous placebo. De même, on retrouve une évolution significativement plus faible du score d'érosion sous adalimumab 20 et 40 mg par rapport au placebo à 52 semaines, et du score de pincement articulaire pour l'adalimumab à la dose de 40 mg/2 semaines. Les deux groupes bénéficiant d'un traitement par adalimumab présentent également une amélioration significative des différents paramètres cliniques étudiés par rapport au placebo [74,75]. Des sous-groupes ont été individualisés dans cette population. Ainsi, les auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la réponse clinique ou radiologique selon l'âge, le sexe, la présence de facteurs rhumatoïdes, l'utilisation de corticoïdes ainsi que l'ancienneté de la maladie et donc que tous les patients peuvent tirer un bénéfice de ce traitement [76-77].

- ❖ Une étude parue en 2003 portant sur 47 patients a été menée par l'équipe de Broeder, durant deux ans. Ces patients bénéficiaient d'un traitement par D2E7 en monothérapie. Un bilan radiographique a été réalisé à l'initiation du traitement puis à un an et à deux ans. Ces radiographies des mains et des pieds ont ensuite été analysées selon le score de Sharp modifié, par un seul observateur, en aveugle. L'évolution radiologique a alors été classée en deux groupes : évolution stable ou progressive.

36 patients ont réellement bénéficié d'un bilan radiologique initial et à deux ans. Après les deux années d'étude, il apparaît que 15 patients sur les 36 (42%) ne présentent pas de progression radiologique. La majorité de ces patients avec une évolution radiologique stable ont toujours le traitement par D2E7 au bout de ces deux ans d'étude (87% versus

52%). Parallèlement à cette bonne évolution sur le plan structural, on observe une diminution des taux sanguins des marqueurs du remodelage osseux [78].

6.5 L'évolution radiologique sous étanercept (ENBREL®)

- ❖ Dès 1997, l'équipe de Moreland a démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'étanercept dans une étude multicentrique en double aveugle, portant sur 180 patients présentant une PR réfractaire aux autres traitements de fond, avec un suivi de trois mois [79].
- ❖ La même équipe, dans une étude de phase II, a cherché à démontrer l'efficacité de l'étanercept à plus long terme. Ainsi, ils ont réalisés une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contre placebo, durant six mois, portant sur 234 PR actives. Cette étude a également confirmée la supériorité de l'étanercept par rapport au placebo avec une réponse ACR 20 de 62% à trois mois et 23% à six mois sous étanercept versus respectivement 23% et 11% dans le groupe placebo, avec une amélioration de la qualité de vie des patients, et des effets indésirables limités [80].
- ❖ Une étude de phase III randomisée dirigée par Finck en 1999 a regroupé 632 patients souffrant d'une PR active évoluant depuis moins de trois ans. Trois groupes ont été formés (étanercept 10 mg deux fois/semaine, étanercept 25 mg deux fois/semaine et méthotrexate), avec un suivi de un an. Les patients ont bénéficié d'un suivi clinique avec mesure des scores ACR 20 et ACR 50, et d'une évaluation structurale par un bilan radiographique initial et à un an de traitement. Ces radiographies ont été interprétées selon le score de Sharp. Dans cette étude, l'étanercept à la dose de 25 mg deux fois/semaine est le traitement le plus efficace selon les critères ACR, avec une réponse clinique rapide. Ceci est également valable sur le plan radiologique avec un ralentissement significatif des dégradations

structurales sous étanercept par rapport au placebo selon le score de Sharp après un an de traitement (0,91 versus 1,59) [81].

- ❖ Une autre étude parue en 2000, sous l'égide de Spencer-Green, a comparé l'efficacité clinique et radiologique de l'étanercept par rapport au méthotrexate dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, chez 713 patients souffrant d'une PR ou d'un rhumatisme inflammatoire chronique juvénile. Au bout d'un an de traitement, 60% des patients sous méthotrexate et 72% des patients sous étanercept n'ont pas d'évolution des érosions sur les radiographies selon le score de Sharp. D'autre part, le taux d'augmentation du nombre d'érosions est plus faible dans le groupe sous étanercept par rapport au méthotrexate, avec une variation à douze mois ≤ 2 points dans le premier groupe versus ≤ 4 points dans le deuxième groupe, chez 90% des patients [82].
- ❖ Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Bathon et coll. comparant l'étanercept au méthotrexate chez 632 patients atteints d'une PR active récente, avec un suivi de 12 mois. Sur le plan radiologique, les érosions et l'interligne articulaire ont été mesurés selon le score de Sharp modifié. L'augmentation moyenne du score d'érosion durant les six premiers mois de l'étude est de 0,30 dans le groupe sous étanercept versus 0,68 dans le groupe sous méthotrexate, et respectivement de 0,47 et 1,03 à un an. Il y a donc un ralentissement des dégradations radiologiques sous étanercept. D'autre part, parmi les patients sous étanercept, 72% n'ont pas d'augmentation de leur score d'érosion, contre seulement 60% dans le groupe sous méthotrexate [83].
- ❖ Cette même étude a été poursuivie chez 512 patients durant une année supplémentaire. Les radiographies ont été lues en ignorant le traitement suivi et l'ordre chronologique de réalisation des images. Après deux ans de traitement, la variation moyenne du score total de Sharp et du score d'érosion est toujours significativement plus faible dans le groupe traité par étanercept par rapport au groupe sous méthotrexate : 1,3 et 0,66 unités versus 3,2 et 1,86 unités. Parallèlement, l'efficacité clinique est également

supérieure sous étanercept à deux ans, avec toujours des effets secondaires modérés [84,85].

- ❖ De manière plus récente, une analyse rétrospective sur quatre ans est parue portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'étanercept chez les patients de plus de 65 ans. Sur les 1128 patients inclus, 197 (17%) ont plus de 65 ans. Après un an de traitement, les résultats en terme d'efficacité sont similaires dans les deux groupes, ainsi que la tolérance du traitement. Il apparaît donc que l'utilisation de l'étanercept est également conseillée chez les personnes âgées, qui peuvent également tirées bénéfice du ralentissement des dégradations structurales et du handicap fonctionnel, avec amélioration de la qualité de vie [86].

6.6 L'évolution radiologique sous anakinra (KINERET®)

L'interleukine-1 (IL-1) est une autre cytokine pro-inflammatoire présente en quantité excessive dans la polyarthrite rhumatoïde. Elle induit la production de métalloprotéinases et de prostaglandines avec le TNF- α , responsables de la résorption osseuse et des destructions cartilagineuses au cours de la PR

L'IL-1 Ra est une cytokine présente à l'état naturel : il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1. Dans la PR, il a été mis en évidence un déséquilibre de ce système avec une production d'IL-1 Ra insuffisante pour bloquer les effets pro-inflammatoires de l'IL-1.

L'anakinra est un IL-1 Ra recombinant non glycosylé produit par *E. coli*, d'une demi-vie de 6 heures et avec une biodisponibilité de 95% après injection sous-cutanée [87,88].

- ❖ L'efficacité a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contre placebo sur 24 semaines, incluant 472 PR. Les patients ont été répartis en quatre groupes : placebo, 30, 75 ou 150 mg/j d'IL-1 Ra par voie sous-cutanée. Le pourcentage de patients répondeurs selon les

critères ACR 20 est de 27% dans le groupe placebo et de 43% dans le groupe à 150 mg/j, seul groupe avec une différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'évolution radiologique a été faite avec le score de Larsen. Celle-ci objective une progression des lésions radiologiques dans les deux groupes : 6,5 pour le groupe placebo contre 3,9 dans le groupe IL-1 Ra, soit une réduction de 41% du taux de progression radiologique et de 46% du nombre d'articulations avec érosions [89,90].

- ❖ L'évaluation de l'effet structural radiologique a été reprise par l'équipe de Jiang en 2000 chez ces 472 patients. Ils ont bénéficié de radiographies des mains à J0, 24 et 48 semaines, avec ensuite deux systèmes de cotation : la méthode de Larsen et le score de Genant. Dès la 24^e semaine on observe une réduction significative du score de Genant pour la progression du pincement articulaire et du score total dans tous les groupes de traitement, correspondant à une réduction de 38% pour les érosions, 58% pour le pincement et 47% pour le score total. On retrouve également une bonne corrélation entre les scores de Larsen et de Genant à J0, 24 et 48 semaines. Dans le groupe traitement, le bénéfice se maintenait pendant la période 24-48 semaines, avec une progression radiologique plus lente que lors de la période 0-24 semaines en ce qui concerne les érosions, et un effet bénéfique plus linéaire pour la hauteur de l'interligne articulaire[91-93].
- ❖ En 2003, Rau rapporte l'observation d'une patiente de 55 ans présentant une PR restant active malgré l'utilisation de différents traitements de fonds, avec apparition d'importantes lésions radiologiques, notamment au niveau des pieds. Pour cette raison, cette patiente a été placée sous anakinra à la dose de 75 mg/jour, pendant six mois. L'amélioration clinique a été ressentie dès la quatrième semaine de traitement. D'un point de vue radiologique, aucune nouvelle érosion n'est apparue durant toute la durée du traitement qui s'est poursuivie durant un an, et on retrouve même quelques signes de reconstruction osseuse avec réapparition d'un os cortical [94].

6.7 Comparaisons des différentes molécules

La comparaison de ces différents inhibiteurs cytokiniques, que sont les anti-TNF α et l'IL-1 Ra, est difficile en raison des différences de populations entre les études et surtout des différentes méthodes utilisées pour l'interprétation des radiographies. Toutefois, une méta-analyse démontre que ces molécules peuvent effectivement agir sur les mécanismes physiopathologiques associant la dégradation du cartilage articulaire et les érosions osseuses, ce qui se traduit par un ralentissement de la progression des lésions radiologiques [95,96].

Ainsi, les principales études concernant l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept et l'anakinra diffèrent notamment en raison :

- de l'ancienneté de la PR : 10 ans pour l'infliximab, 11 ans pour l'adalimumab, 1 an pour l'éta nercept et 4 ans pour l'anakinra
 - de la prise de corticoïdes plus fréquente dans l'étude sur l'infliximab
 - de l'association au méthotrexate pour l'infliximab et l'adalimumab alors que les autres molécules sont évaluées en monothérapie
 - de la durée de l'étude : 54 semaines pour l'infliximab, 52 semaines pour l'adalimumab et l'éta nercept, et 24 semaines pour l'anakinra
 - de la difficulté d'évaluer la sévérité de la PR.
-
- Dans l'étude ATTRACT, les effets de l'infliximab associés au méthotrexate sont comparés au méthotrexate seul. L'évolution radiologique se fait au niveau des mains et des pieds selon le score de Sharp modifié par Van Der Heijde, avec un score total allant de 0 à 440, un score d'érosion de 0 à 280 et un score de pincement articulaire de 0 à 160. L'association infliximab-méthotrexate est significativement supérieure au méthotrexate seul en ce qui concerne le ralentissement de la progression :
 - du score de Sharp total : 1,3 vs 7,0
 - du score d'érosion : 0,2 vs 4,0
 - du score de pincement articulaire : 1,1 vs 2,9.

- Le traitement par adalimumab associé au méthotrexate a été comparé à l'efficacité du traitement par méthotrexate seul, avec une évaluation radiologique basée sur le score de Sharp modifié. Comme pour l'infliximab, l'association a une efficacité significativement supérieure au méthotrexate seul en ce qui concerne l'évolution :
 - du score de Sharp total : 0,1 vs 2,7
 - du score d'érosion : 0,0 vs 1,1
 - du score de pincement articulaire : 0,1 vs 1,1.
- L'étanercept en monothérapie a été comparé au méthotrexate seul avec une évaluation des radiographies selon le score de Sharp modifié par Van Der Heijde. Dans cette étude, le score total va de 0 à 398, le score d'érosions de 0 à 230 et le score de pincement articulaire de 0 à 168. La progression radiologique diffère considérablement par rapport à l'étude sur l'infliximab puisque dans le groupe contrôle sous méthotrexate, le score de Sharp augmente de 7,0 dans la première étude et seulement de 1,6 dans l'étude sur l'étanercept. Durant les 52 semaines d'étude on note :
 - un léger ralentissement du score total : 1,0 vs 1,6
 - un ralentissement significatif du score d'érosions : 0,5 vs 1,0
 - l'absence de différence sur le score de pincement articulaire : 0,6 dans les deux groupes.
- Dans l'étude sur l'anakinra, seules les radiographies des mains ont été analysées selon un score de Sharp modifié allant de 0 à 202. Il existe un ralentissement de ce score sous anakinra (3,8 vs 6,4), mais seulement à 24 semaines et non à un an comme dans les autres études.

	Infliximab (I)	Humira (H)	Etanercept (E)	Anakinra (A)
Durée PR (ans)	10±8	11	1,0±0,9	4,1±2,4
CRP (mg/dl)	3,9±3,4	1,7	3,3±4,0	4,1±3,8
Corticoïdes (%)	63		39	41
Traitement	combinaison (I+MTX)	combinaison (H+MTX)	monothérapie (E vs MTX)	monothérapie (A vs placebo)
Durée étude (semaines)	54	52	52	24
Evaluation radio	mains+pieds	mains+pieds	mains+pieds	mains
Score total	0-440		0-398	0-202

Comparaison des paramètres d'études des anti-TNFα et IL-1 Ra [95].

	Infliximab		Humira		Etanercept		Anakinra	
	MTX	I+MTX	MTX	H+MTX	MTX	E	Placebo	A
Marges du score	0-440				0-398		0-202	
Score total	7,0	1,3	2,7	0,1	1,6	1,0	3,6	1,8
Score d'érosion	4,0	0,2	1,7	0,0	1,0	0,5	2,0	1,1
Pincement articulaire	2,9	1,1	1,1	0,1	0,6	0,6	1,6	0,7

Evolution des scores radiologiques selon les molécules utilisées [95].

7 ETUDE PERSONNELLE

7.1 Objectif

Notre objectif est d'étudier l'évolution de la destruction articulaire radiologique chez les patients traités par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde sévère active.

7.2 Patients et méthode

7.2.1 Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective qui a inclus 67 patients répondant aux conditions suivantes : polyarthrite rhumatoïde active selon les critères ACR, rebelle à au moins un traitement de fond bien mené dont le méthotrexate, et ayant bénéficié d'un bilan radiologique initial, puis d'un nouveau bilan radiologique à un et/ou deux ans. Le suivi de ces patients a donc été d'au moins un an. Les critères de poursuite du traitement étaient l'efficacité clinique selon les DAS 28 et la tolérance clinique et biologique.

7.2.2 Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers cliniques des patients du service de rhumatologie du CHU Nancy-Brabois. Le début de l'inclusion s'est fait à partir de mars 2000.

Aucun patient n'a été perdu de vue mais certains ont été sortis de l'étude en raison d'un échappement thérapeutique ou pour effets indésirables, pour d'autres il existe des données manquantes et enfin certains patients n'ont pas un recul suffisant pour compléter l'étude.

Une fiche de renseignements a été rédigée pour chaque patient permettant de centraliser toutes les informations relatives à sa pathologie et au suivi du traitement.

Cette fiche comportait :

- Des renseignements généraux sur le patient et l'histoire de sa pathologie :
 - ❑ Age
 - ❑ Sexe
 - ❑ Durée d'évolution de la maladie
 - ❑ Facteurs rhumatoïdes
 - ❑ Traitement de fond actuel
 - ❑ Prescription de corticoïdes
 - ❑ Supplémentation vitamino-calcique
 - ❑ Biphosphonates / traitement hormonal substitutif
 - ❑ Date de début du traitement par infliximab
- Des données permettant d'évaluer l'efficacité du traitement :
 - ❑ Nombre d'articulations douloureuses
 - ❑ Nombre d'articulations tuméfiées
 - ❑ Echelle visuelle analogique de douleur
 - ❑ DAS 28
- Des données d'évaluation radiologique :
 - ❑ Score de Sharp modifié par Van Der Heijde réalisé sur des radiographies des mains et des pieds

7.2.3 Protocole de traitement par infliximab

Avant l'initiation du traitement, tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'un bilan biologique, d'une radiographie pulmonaire et d'une intradermoréaction à la tuberculine. Chaque patient bénéficie ensuite d'une perfusion de 3 mg/kg d'infliximab sur deux heures.

Les perfusions avaient lieu selon un rythme bien défini et identique pour chaque patient : la première à S0, la deuxième à S2, la troisième à S6 puis une perfusion toutes les huit semaines, en association avec le méthotrexate, ou parfois avec le leflunomide.

Lors de la première perfusion la surveillance hospitalière durait 24 heures. Une surveillance clinique et tensionnelle était réalisée pendant et jusqu'à deux heures après l'arrêt de la perfusion, avec ralentissement du débit de la perfusion en cas d'effets indésirables bénins. En cas d'échappement thérapeutique, les perfusions ont été rapprochées à six semaines avant de décider de l'arrêt du traitement pour échec. Le traitement a également été arrêté en cas d'apparition d'effets indésirables sévères, c'est-à-dire ayant donné lieu à une hospitalisation ou engageant le pronostic vital.

Lors de chaque perfusion tous les patients ont bénéficié :

- d'une évaluation clinique complète avec recueil du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées selon l'index de Ritchie, recherche des effets indésirables intercurrents et notamment infectieux
- d'un bilan biologique associant NFS, plaquettes, VS, PCR, ionogramme sanguin, fonction rénale, fonction hépatique, recherche de facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-nucléaires et anti-DNA
- d'une recherche d'anticorps anti-infliximab
- d'un relevé de la posologie de corticoïdes et de méthotrexate administrée

Par ailleurs, des radiographies des mains et des pieds étaient réalisées lors de l'inclusion, ainsi qu'à un an et à deux ans de traitement par infliximab.

7.2.4 Critères d'évaluation clinique

Nous avons apprécié l'efficacité clinique du traitement par l'analyse des paramètres suivants :

- Nombre d'articulations douloureuses (0-68) selon l'indice articulaire de l'ACR
- Nombre d'articulations tuméfiées (0-66) selon l'indice de synovites de l'ACR
- Douleur selon l'EVA (0-100)
- DAS 28
- VS à la première heure (en mm)
- Posologie de méthotrexate et d'anti-inflammatoires stéroïdiens.

7.2.5 Critères d'évaluation radiologique

Nous avons étudié l'évolution radiologique au niveau des mains et des pieds à l'aide du score de Sharp modifié par Van Der Heijde. Les radiographies standards ont été lues en aveugle de l'identité du patient et de l'ordre chronologique de réalisation des radiographies.

Ce score est divisé en deux parties : le score d'érosion et le pincement articulaire.

La note de pincement articulaire est obtenue par l'analyse de :

- quinze sites au niveau des mains : quatre articulations interphalangiennes proximales, cinq articulations métacarpo-phalangiennes, troisième à cinquième articulations carpométacarpiennes, articulation trapézo-scaphoïdienne, articulation scaphoïdo-capitale, articulation radiocarpienne

- six sites au niveau des pieds : cinq articulations métatarsophalangiennes, articulation interphalangienne de l'hallux

Une note de 0 à 4 est ensuite donnée à chaque articulation selon l'importance du pincement articulaire, permettant d'obtenir un score de 0 à 120 pour les mains et 0 à 48 pour les pieds :

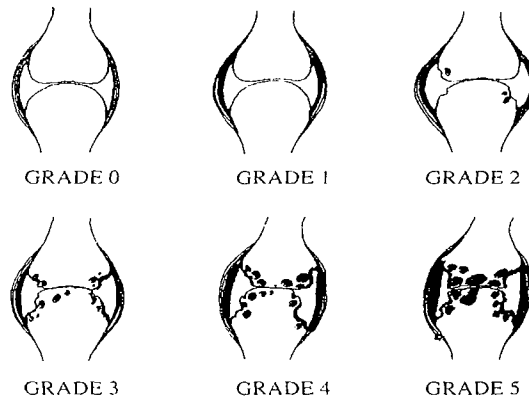
- 0 = absence de pincement articulaire
- 1 = pincement localisé ou douteux
- 2 = pincement $\leq 50\%$
- 3 = pincement $> 50\%$ ou subluxation
- 4 = disparition totale de l'interligne articulaire ou luxation complète.

La note d'érosions est quant à elle obtenue par l'analyse de :

- seize sites pour chaque main : quatre articulations interphalangiennes proximales, articulation interphalangienne du pouce, cinq articulations métacarpo-phalangiennes, base du premier métacarpien, trapèze et trapézoïde, scaphoïde, lunatum, ulna, radius
- six sites pour chaque pied. : cinq articulations métatarsophalangiennes et articulation interphalangienne de l'hallux en cotant chaque berge de l'articulation.

Les érosions sont ensuite notées de 0 à 5 en fonction de leur taille et en référence à un atlas similaire à celui utilisé pour le score de Larsen et le score obtenu va donc de 0 à 160 pour les mains et 0 à 120 pour les pieds.

Le score de Sharp total correspond à la somme des deux scores précédents et va donc de 0 à 448.



grade 0 : pas de lésion osseuse ou articulaire

grade 1 : érosions discrètes ou douteuses

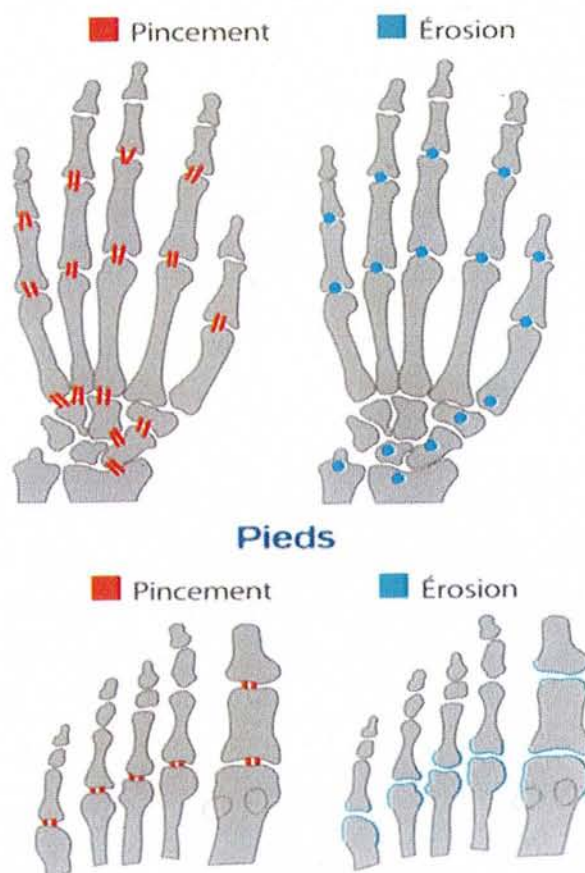
grade 2 : présence d'érosions certaines, de petite taille

grade 3 : érosions plus importantes sans atteinte de l'interligne articulaire

grade 4 : érosions avec destruction articulaire modéré à sévère

grade 5 : destruction articulaire très sévère, les surfaces articulaires ont disparues

Cotation des érosions osseuses [106]



Sites pris en compte pour le calcul du score de Sharp modifié [106]

7.3 Analyse statistique

✓ Description

La description des données démographiques, des caractéristiques de la maladie et de l'évolution des variables radiologiques a été réalisée par des pourcentages et des moyennes.

Les différences à l'inclusion entre les données démographiques et les caractéristiques de la maladie ont été analysées par des tests non paramétriques de Wilcoxon.

✓ *Evolution des scores radiologiques*

L'évolution des scores radiologiques entre l'inclusion et la mesure à 2 ans et à 1 an a été analysée par des tests t appariés.

La proportion de patients dont les scores se stabilisent ou s'améliorent et les patients dont les scores s'aggravent est décrite par des pourcentages.

✓ *Facteurs modifiant l'évolution des scores radiologiques*

Les scores radiologiques à 2 ans ont été analysés en fonction des données démographiques et des caractéristiques de la maladie par des tests non paramétriques de Wilcoxon et des coefficients de corrélation de Spearman.

Des analyses multivariées ont été réalisées pour les trois scores radiologiques à 2 ans.

Les moyennes des différences entre les scores radiologiques à 2 ans et les scores à l'inclusion ont été analysés en fonction des données démographiques et des caractéristiques de la maladie par des tests non paramétriques de Wilcoxon et des coefficients de corrélation de Spearman.

Les associations entre données démographiques et caractéristiques de la maladie et les scores radiologiques au cours du temps ont également été analysées en analyse bivariable par le calcul des odds ratio entre l'existence d'une stabilisation ou amélioration des scores (différence de score inférieure ou égale à 0 entre la mesure à 2 ans et la mesure à l'inclusion) ou d'une aggravation (différence de score supérieure à 0) et les variables indépendantes (données démographiques et caractéristiques de la maladie).

✓ *Reproductibilité*

La reproductibilité inter observateur est calculée par un coefficient de corrélation non paramétrique de Spearman (il n'y a en fait pas suffisamment de malades pour que le coefficient de corrélation intra-classe soit vraiment fiable).

L'analyse statistique a été réalisée avec le soutien du Service d'Epidémiologie et d'Évaluation cliniques,

Centre d'Epidémiologie Clinique - INSERM, Hôpital Marin, CHU de Nancy.

7.4 Résultats

7.4.1 Caractéristiques de la population étudiée (tableau n°1)

Soixante sept patients présentant une PR sévère traitée par infliximab ont été inclus dans notre étude. Ce traitement se fait en association avec le méthotrexate pour 64 patients avec une dose moyenne de 9,41 mg/semaine ($\pm 2,7$), ou avec le leflunomide pour trois d'entre eux.

Cette population est à nette prédominance féminine puisqu'il y a 55 femmes (82,1%) et 12 hommes (17,9%).

L'âge moyen de ces patients est de 55,9 ans ($\pm 12,4$).

La durée d'évolution moyenne de la maladie au moment de l'introduction du traitement par infliximab est de 14,1 ans ($\pm 7,7$).

Il s'agit de PR actives avec un nombre d'articulations douloureuses initial de 21,5 ($\pm 12,2$) sur 44, un nombre d'articulations tuméfiées initial de 9,3 ($\pm 8,4$) sur 44 et un DAS 28 initial de 5,69 ($\pm 1,29$).

Sur le plan thérapeutique, 59,7% des patients prennent des corticoïdes avec une dose moyenne de 4,6 mg/jour ($\pm 5,1$ mg) d'équivalent prednisone.

Trente patients (44,8%) bénéficient d'une supplémentation vitamino-calcique et dix neuf patients (28,4%) d'un traitement par bisphosphonates.

Treize femmes (19,4%) ont un traitement hormonal substitutif et dix huit femmes (26,9%) ne sont pas ménopausées.

Sur le plan radiologique, le score d'érosion initial est de 142,2 ($\pm 45,5$) sur 280 et le score de pincement articulaire de 64,2 ($\pm 29,8$) sur 168. Le score total de Sharp moyen est donc de 206,4 ($\pm 71,2$) sur 448.

Tableau n°1 : caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion

Nombre de patients	67
Sexe femmes/hommes	55/12 (82,1%/17,9%)
Age moyen (*)	55,9 ans ($\pm$ 12,4)
Ancienneté de la PR (*)	14,1 ans ($\pm$ 7,7)
Dose moyenne de méthotrexate (*)	9,41 mg/se ($\pm$ 2,7)
Dose moyenne de corticoïdes (*)	4,6 mg/j ($\pm$ 5,1)
Nombre d'articulations douloureuses (sur 44)(*)	21,5 ($\pm$ 12,2)
Nombre d'articulations tuméfiées (sur 44)(*)	9,3 ($\pm$ 8,4)
DAS 28(*)	5,69 ($\pm$ 1,29)
Supplémentation vitamino-calcique	44,8%
Bisphosphonates	28,4%
Traitement hormonal substitutif	19,4%
Score d'érosion (sur 280)(*)	142,2 ($\pm$ 45,5)
Score de pincement articulaire (sur 168)(*)	64,2 ($\pm$ 29,8)
Score de Sharp total (sur 448)(*)	206,4 ($\pm$ 71,2)

(*) : écart-type

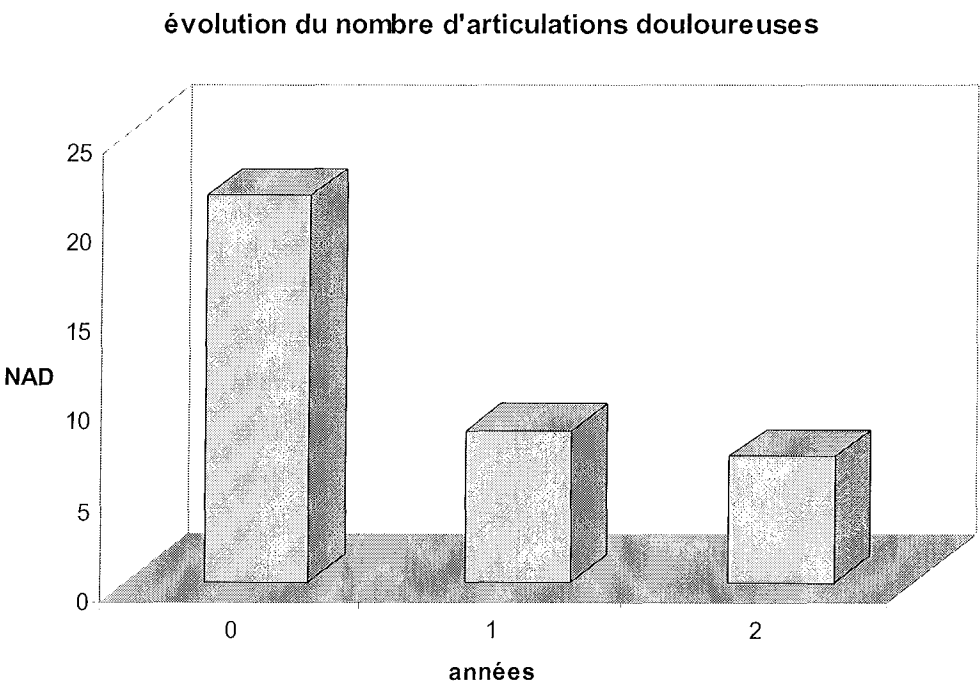
7.4.2 Variations des paramètres clinico-biologiques sous infliximab

7.4.2.1 Articulations douloureuses et tuméfiées

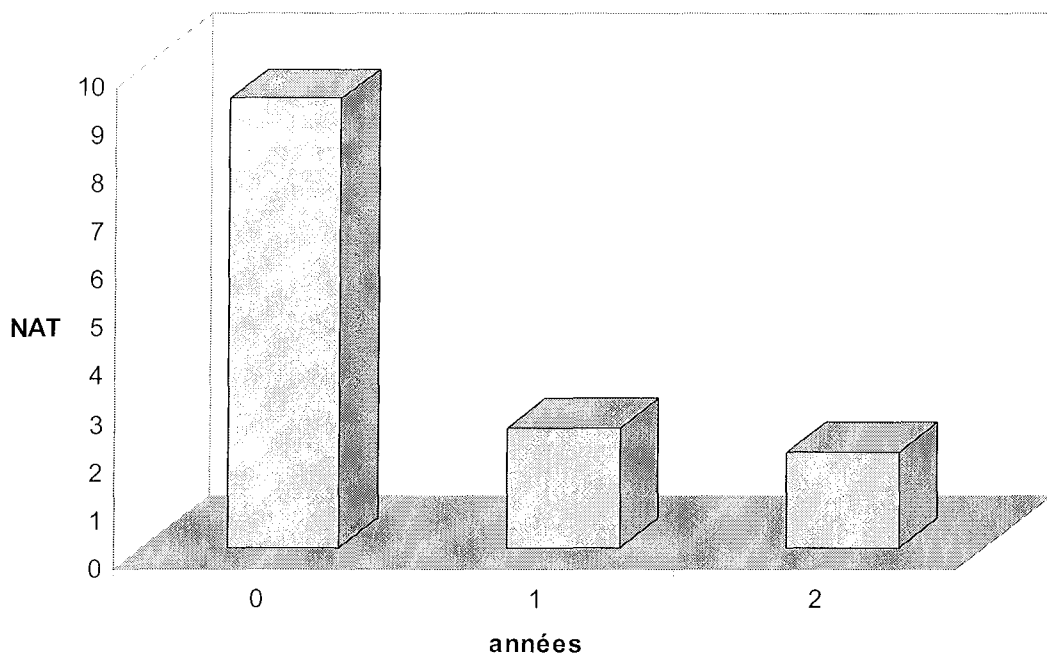
L'infliximab a démontré son efficacité clinique chez nos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec une amélioration rapide des différents paramètres de suivi de la maladie, notamment dans la première année de traitement, avec ensuite une stabilisation de ces paramètres.

Ainsi, nous mettons en évidence une diminution du nombre d'articulations douloureuses de 21,5 ($\pm 12,2$) initialement à 8,4 ($\pm 10,0$) à un an, et à 7,1 ($\pm 8,6$) à deux ans, soit une amélioration de 61% au cours de la première année de traitement, et de 15,5% supplémentaires au cours de la deuxième année. L'amélioration totale est ainsi de 66,8%.

Le nombre d'articulations tuméfiées diminue également de manière importante puisqu'il est de 9,3 ($\pm 8,4$) à l'instauration du traitement et de 2,5 ($\pm 3,2$) à un an, soit une amélioration de 73,1% la première année. Ce nombre est de 2,0 ($\pm 2,4$) à deux ans, ce qui représente une amélioration supplémentaire de 20%. L'amélioration totale du nombre d'articulations tuméfiées est ainsi de 78,5%.

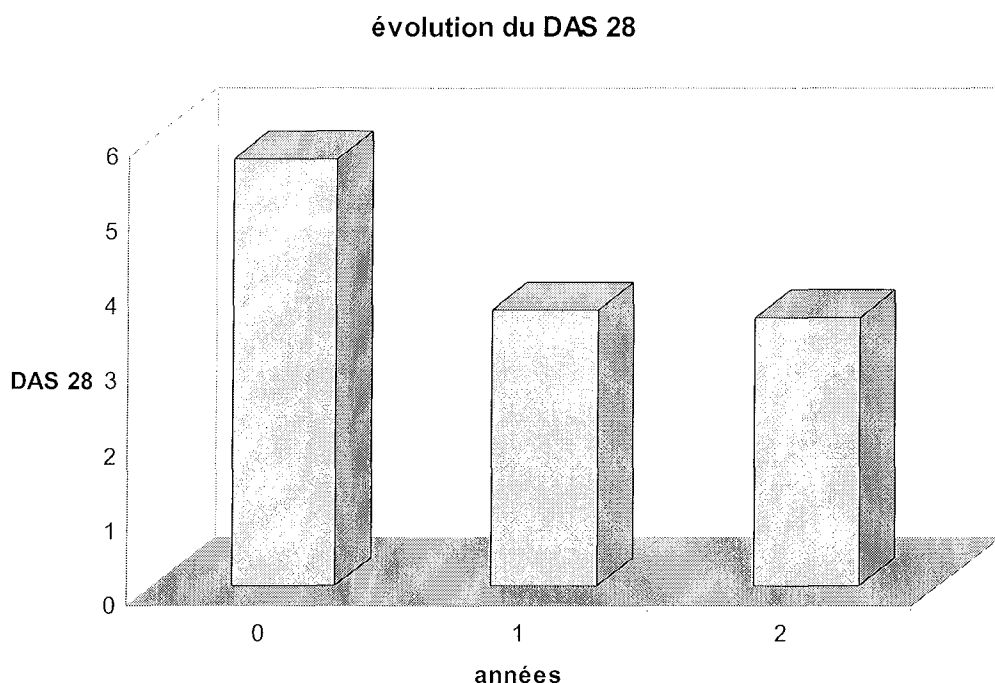


évolution du nombre d'articulations tuméfiées



7.4.2.2 DAS 28

La même efficacité se retrouve sur l'évolution du DAS 28 qui inclus des paramètres cliniques et biologiques en prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées (sur 28), la vitesse de sédimentation et la mesure de l'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100. Ainsi l'amélioration de ce paramètre est également très satisfaisante puisque le DAS 28 est de 5,69 ($\pm 1,29$) initialement, 3,69 ($\pm 1,51$) à un an et 3,59 ($\pm 1,28$) à deux ans. Il existe donc une amélioration de 35,1% la première année et de 2,7% l'année suivante, avec une amélioration globale de 36,9% au total sur les deux ans.



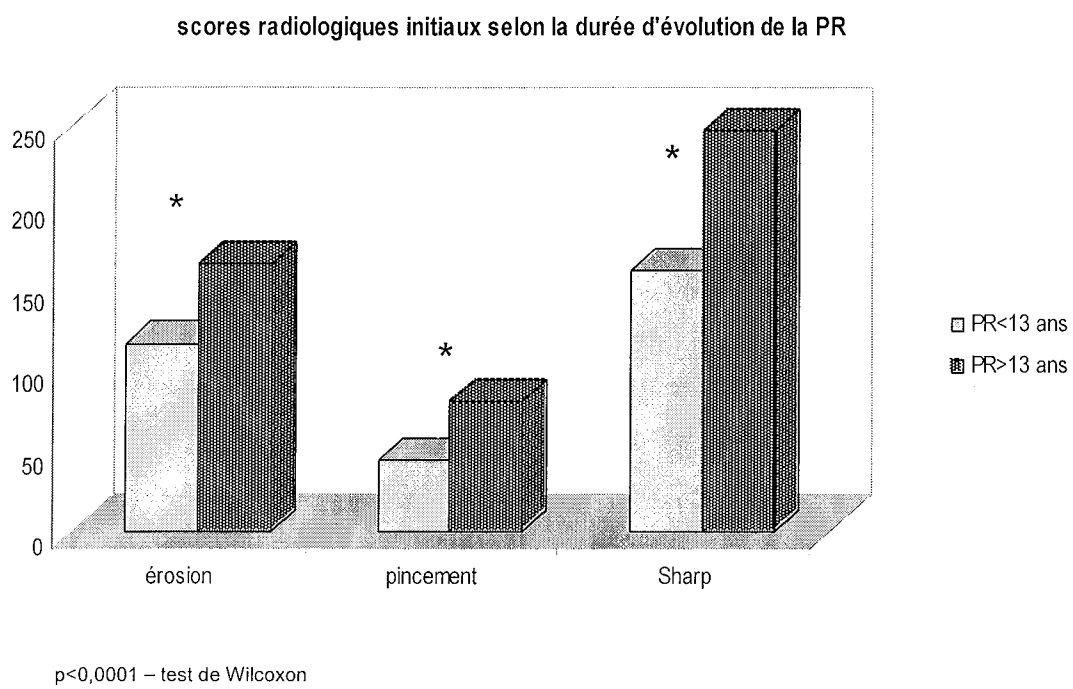
7.4.3 Les scores radiologiques à l'inclusion

L'analyse des données radiologiques à l'instauration du traitement par infliximab ne retrouve pas de différence significative sur l'importance des destructions osseuses en fonction du sexe des patients, de leur âge, du nombre d'articulations tuméfiées ou encore de la dose de corticoïdes (Annexe 1).

Il existe par contre, les dégradations structurales sont statistiquement moins importantes lorsque la durée d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde est inférieure à 13 ans, aussi bien pour les scores d'érosions et de pincement articulaire que pour le score total ($p < 0,0001$).

On constate également un score de pincement articulaire et un score total plus faible pour les patients présentant une maladie moins active avec un DAS 28 < 5,1 ($p = 0,04$), mais il n'y a pas de différence significative au niveau du score d'érosions ($p = 0,06$).

Par ailleurs, il existe une tendance à une atteinte osseuse moindre en ce qui concerne le score de pincement et le score total ($p=0,02$ et $0,06$) lorsque le nombre d'articulations douloureuses initial est inférieur à 20, c'est-à-dire dans les formes moins sévères.



7.4.4 Reproductibilité interobservateur

Nous avons testé la reproductibilité interobservateur sur dix neuf radiographies de mains et pieds. Nous avons obtenu une excellente corrélation entre les deux observateurs (coefficient de corrélation 0,98, $p < 0,0001$).

7.4.5 L'évolution des scores radiologiques (tableau n°2)

L'analyse des différents scores au cours des deux années d'études montre une relative stabilité des valeurs.

Après un an de traitement, la différence entre le score à l'inclusion et le score à un an retrouve une légère amélioration des valeurs mais non significative, traduisant surtout le fait qu'il n'y a pas d'accentuation des dégradations osseuses sous infliximab.

Après deux ans de traitement, il existe une aggravation non significative du nombre d'érosions (4,15 points) alors qu'on retrouve une amélioration statistiquement significative du score de pincement de 6,24 points (p=0,034).

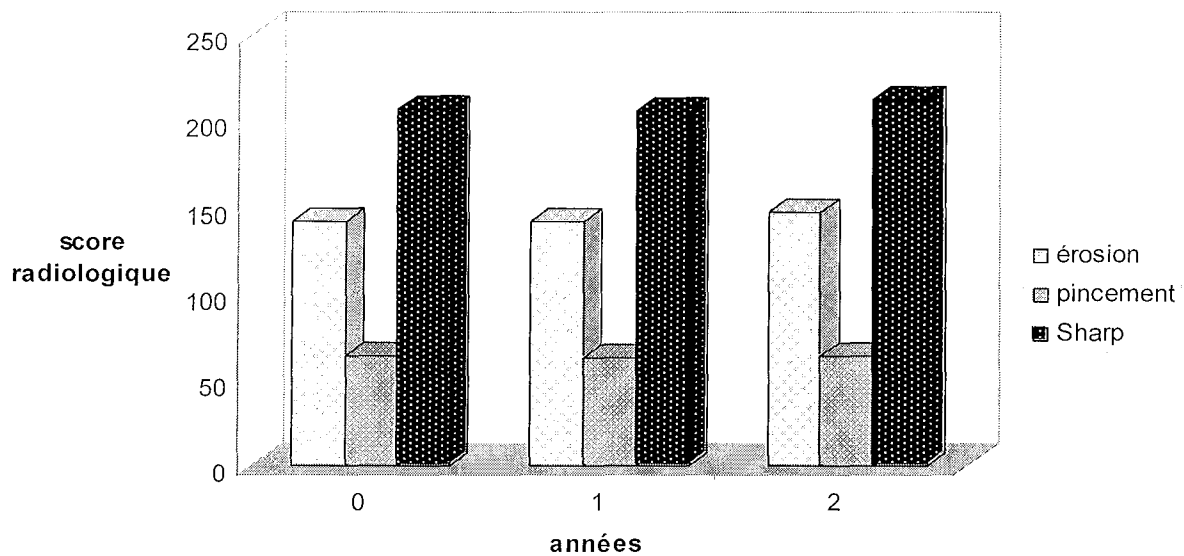
Tableau n°2 : évolution du score radiologique

Différences	Moyenne"	Ecart-type	p*
érosion 0 – érosion 2	-4,15	27,86	0,04
pincement 0 – pincement 2	6,24	16,15	0,034
sharp 0 – sharp 2	1,67	37,04	0,80
érosion 0 – érosion 1	1,30	20,61	0,67
pincement 0 – pincement 1	1,96	13,84	0,34
sharp 0 – sharp 1	3,24	26,06	0,40

*p significatif si <0,05 – tests t appariés

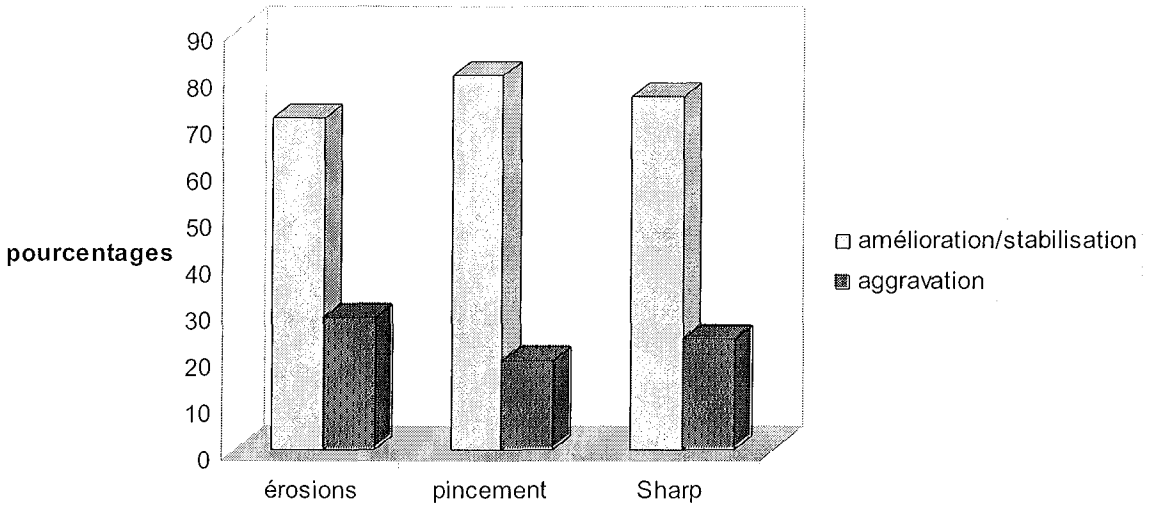
"moyenne=moyenne totale des différences

évolution du score de Sharp



Dans notre étude, nous avons pu constater que chez la majorité des patients sous infliximab, les lésions radiologiques se stabilisaient. En effet, l'absence d'aggravation des lésions structurales s'observent chez 71,6% des patients en ce qui concerne le score d'érosion, 80,6% pour le score de pincement articulaire et 76,1% pour le score total, soit une stabilisation globale des destructions osseuses dans 76,1% des cas.

évolution des scores radiologiques



7.4.6 Influence des paramètres démographiques et cliniques

Dans notre étude, aucun des paramètres démographiques, cliniques, biologiques ou thérapeutiques n'a montré de réelle influence sur le risque d'aggravation des lésions osseuses, en terme de différence des scores radiologiques. La durée d'évolution de la PR, qui représentait à l'inclusion un facteur significatif de différence du score radiologique, n'influence pas l'évolution structurale sous infliximab. On peut tout de même noter que les PR anciennes répondent un peu moins bien au traitement sur le plan structural puisqu'elles continuent à s'aggraver (7,9 points en moyenne) alors que les PR de moins de 13 ans ont plutôt tendance à s'améliorer (-2,5 points en moyenne), mais ces variations ne sont pas significatives. Le seul paramètre influençant de manière faiblement significative l'évolution structurale est le DAS 28. En effet, on s'aperçoit que les patients qui avaient un DAS 28 plus élevé à l'inclusion tirent un plus grand bénéfice du traitement puisqu'on retrouve dans cette population une amélioration du score radiologique de 9,3 points ($\pm 17,3$) alors qu'il existe une légère accentuation des lésions (de 3,2 points $\pm 6,0$) chez les patients présentant initialement un DAS 28 < 5,1 ($p=0,0455$).

Des résultats similaires se retrouvent en étudiant le coefficient de corrélation entre les différents paramètres de l'étude et l'évolution du score radiologique. Ainsi, le DAS 28 initial apparaît comme un facteur prédictif de l'aggravation radiologique à deux ans : plus le DAS 28 est élevé à l'inclusion, moins il y a de destruction osseuse, c'est-à-dire que la prévention des dégradations habituellement observées dans la PR est plus visible sur les patients présentant une maladie plus active (coefficient de corrélation de 0,36 à 0,47) (Annexes 2 et 3).

Lorsque l'on étudie la variation des scores à deux ans et non l'étude de la différence de ces scores à deux intervalles de temps, il apparaît cette fois une influence statistiquement significative des scores initiaux sur les scores à deux ans. Ainsi, les patients qui initialement présentaient une atteinte plus modérée présentent toujours à deux ans un score radiologique inférieur à ceux qui ont une atteinte structurale initiale plus importante. On constate également que l'atteinte structurale est moins sévère à deux ans chez les patients de moins de 55 ans et chez ceux dont l'évolution de la PR est inférieure à 13 ans. Ceci est également nettement retrouvé par l'étude des coefficients de corrélation qui montrent des résultats statistiquement significatifs sur les trois scores radiologiques à 2 ans, également en fonction de l'âge des patients, de la durée d'évolution de la PR et de l'atteinte structurale initiale (Annexes 4 et 5).

En prenant en compte le calcul des Odd Ratio, on constate que seules les PR de moins de 13 ans ont 4,87 fois plus de chance de ne pas s'aggraver par rapport aux PR de plus de 13 ans en ce qui concerne le score de Sharp total ($p=0,016$), ce qui rejoint les données apportées par les annexes 2 et 3 (Annexe 6).

En ce qui concerne l'évolution par tertile, les patients présentant des lésions radiologiques initiales plus faibles en ce qui concerne le score d'érosions, le score de pincement ou encore le score de Sharp total ont plus de chance de ne pas s'aggraver par rapport aux patients présentant des lésions plus élevées, mais les résultats ne sont pas significatifs.

Dans les analyses multivariées, les scores initiaux sont toujours associés au score final ($p<0,0001$). En ce qui concerne l'âge et la durée d'évolution de la PR, cette association est inconstante. En étudiant le pourcentage de variance expliquée, on

note que le score de Sharp total est expliqué à 81% par l'âge et par le score de Sharp initial, le score d'érosion à 78% par l'âge, la durée de la PR et le score d'érosion initial, le score de pincement articulaire à 77% par le score de pincement initial.

8 DISCUSSION

8.1 Population étudiée

8.1.1 Caractéristiques générales de la population à l'inclusion

Nous avons réalisé une étude ouverte prospective sur trois ans dans une cohorte de 67 PR. Hormis la première étude portant sur l'efficacité de l'infliximab publiée en 1993 qui est une étude ouverte [37], toutes les études suivantes sont des études randomisées en double aveugle, comparant l'infliximab au placebo [38,40] ou au méthotrexate [41,43,44]. L'absence de population témoin est une des limites de notre étude, mais étant donné les preuves d'efficacité de ces traitements, nous ne pouvions laisser des patients présentant une PR active sans traitement par biothérapie. Les données des dossiers antérieurs n'étaient pas suffisantes pour réaliser une étude cas-témoins. Cependant, la durée de notre étude permet d'avoir un aperçu de l'efficacité structurale de l'infliximab.

L'infliximab est administré en association avec le méthotrexate dans 95,5% des cas comme cela est recommandé, et au léflunomide pour 3 patients (4,5%). Il existe en effet une synergie dans l'association infliximab-méthotrexate démontrée par une efficacité supérieure de l'association par rapport au traitement par infliximab seul, et également une durée d'action supérieure car le méthotrexate limiterait l'apparition d'anticorps anti-infliximab [40].

Les caractéristiques générales de la population lors de l'inclusion sont homogènes et comparables à celles retrouvées dans les différentes études, et notamment dans l'étude ATTRACT. Ainsi, il existe une prédominance féminine (82,1%) qui s'explique par la nette prévalence de la maladie chez les femmes [1]. L'âge moyen de 55,9 ans correspond également à celui des différentes études.

La durée d'évolution de la PR à l'inclusion est plus longue dans notre étude avec une moyenne de 14,1 ans, alors qu'elle n'est que de 8,4 ans dans l'étude ATTRACT.

Dans notre étude, les patients présentent une PR très sévère puisque le DAS 28 moyen à l'inclusion est de 5,69.

8.1.2 Caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques à l'inclusion

L'examen clinique atteste de la sévérité et de l'activité de la maladie, en retrouvant un nombre d'articulations douloureuses (NAD) de 21,1 sur 44 et un nombre d'articulations tuméfiées (NAT) de 9,3 sur 44. Ces scores sont toutefois moindres que ceux retrouvés dans la littérature où le NAD se situe plutôt entre 23 et 33 et le NAT entre 16 et 20 [43,44].

Le DAS 28 témoigne également que nous avons à faire à des PR actives puisqu'il est initialement de 5,69 en moyenne, pour une maladie très active caractérisée par un DAS 28 supérieur à 5,1.

Sur le plan thérapeutique, la posologie moyenne de méthotrexate est de 9,41 mg/semaine, ce qui est moins que dans l'étude ATTRACT où elle est de 15 mg/semaine, mais les américains utilisent globalement des doses supérieures aux nôtres et systématiquement en association avec des folates, ce qui diminue son efficacité [44].

59,7% des patients prennent des corticoïdes avec une dose moyenne de 4,6 mg/jour d'équivalent prednisone, avec des résultats similaires dans la littérature [43,44].

Notre population correspond donc à une population de PR sévères, actives, résistante à au moins un traitement de fond dont le méthotrexate. Ces caractéristiques sont comparables à celles rapportées dans la littérature dans différentes études sur l'efficacité et la tolérance de l'infliximab comme traitement de la PR.

Dans notre étude, le score radiologique initial de Sharp est relativement élevé avec un score d'érosion de 142,2, un score de pincement articulaire de 64,2 et un score total de 206,4 initialement. La comparaison avec les données de la littérature est impossible car seules les différences d'évolution sont prises en compte.

8.2 Résultats

8.2.1 Efficacité clinico-biologique

Dans notre étude on retrouve, comme dans toutes les études précédemment publiées, une remarquable réponse clinique et biologique à l'infliximab.

Ainsi, le nombre d'articulations douloureuses diminue de 61% au cours de la première année de traitement, et de 66,8% en deux ans ce qui est tout à fait remarquable. Le nombre d'articulations tuméfiées diminue également de manière importante : de 73,1% la première année, et de 78,5% sur les deux ans de suivi.

Le DAS 28, qui inclut un paramètre de suivi biologique par la vitesse de sédimentation, montre également de très bons résultats avec une amélioration de ce score de 35,1% la première année de traitement, et de 36,9% au total sur les deux ans d'étude.

Les résultats observés dans la littérature sont similaires puisque dès la première étude évaluant l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la PR en 1993, l'équipe d'Elliott a pu montrer une amélioration des critères de suivi dès la deuxième perfusion, quelque soit la dose d'infliximab administrée (1, 3 ou 10 mg/kg) [38]. Cette réponse se maintient ensuite à S4 avec une réponse aux critères de Paulus 20% de 44% sous infliximab 1 mg/kg ($p < 0,0083$ versus placebo) et de 79% sous infliximab 10 mg/kg ($p < 0,0001$ versus placebo). Respectivement, 38% et 58% de ces mêmes patients ont satisfaits à l'index de Paulus 50%.

Ces résultats se confirment également dans l'étude de Maini en 1998 qui est une étude en double aveugle comparant l'efficacité de l'association infliximab+méthotrexate par rapport au méthotrexate seul [43]. Ainsi, les patients sous infliximab montrent une durée moyenne de réponse Paulus 20% supérieure à ceux du groupe sous méthotrexate seul, avec une réponse encore potentialisée par l'association infliximab-méthotrexate qui augmente le nombre de patients répondeurs et allonge la durée moyenne de la réponse clinique.

L'étude ATTRACT [44] montre des résultats similaires avec une réponse ACR 20% obtenue chez 50% des patients dès la 2^e perfusion d'infliximab, et chez près de 90% à la 6^e semaine de traitement. Dans cette étude, le nombre d'articulations douloureuses diminue de 59% (de 32 à 12) et le nombre d'articulations tuméfiées

diminue de 52% (de 19 à 9) en 30 semaines. Parallèlement, on observe également une amélioration de l'EVA douleur et de l'index fonctionnel HAQ de respectivement 33% et 13%.

8.2.2 Efficacité structurale

Les patients inclus dans notre étude présentent déjà des dégradations structurales relativement importantes puisque le score d'érosions initial est de 142,2 sur 280, le score de pincement articulaire de 64,2 sur 168 et le score total de 206,4 sur 448.

Ces différents scores sont supérieurs à ceux observés dans la littérature et notamment dans l'étude ATTRACT où le score total de Sharp moyen est de 67 à 82 selon les groupes. Ce score est au maximum de 440 car il ne prend pas en compte deux articulations au niveau des pieds pour le calcul du score de pincement articulaire [44,60].

En étudiant la variation des différents scores radiologiques à l'inclusion en fonction des données démographiques, cliniques et biologiques, il apparaît que le sexe et l'âge des patients ainsi que le nombre d'articulations tuméfiées n'influent pas sur l'importance des dégradations structurales. Par contre, ces dégradations sont moins importantes chez les patients présentant des PR plus récentes (de moins de 13 ans d'évolution) et également mieux contrôlées avec un DAS 28<5,1. D'où l'importance de bien juguler la maladie et ceci le plus tôt possible afin de limiter le handicap fonctionnel qui découle de ces dégradations osseuses, comme déjà démontré à plusieurs reprises dans la littérature [58].

Après un an de traitement par infliximab, la différence des valeurs entre le score à l'inclusion et le score à un an montre une légère amélioration des valeurs (de 1,3 à 3,24 points) mais de manière non significative. Ceci traduit donc la stabilité de l'atteinte osseuse et la prévention des dégradations structurales habituellement observées dans la PR [53,54].

L'étude ATTRACT montre des résultats similaires à 54 semaines. En effet, dans le groupe sous méthotrexate seul, il existe une augmentation de 9 à 10% du score total de Sharp, soit une augmentation globale de 7 points ($p<0,001$). Par contre, il n'y a pas de différence significative du score radiographique chez les patients traités par infliximab en comparant les données initiales aux valeurs obtenues après un an de traitement. Les valeurs varient de 1,6 points pour le groupe infliximab 3 mg/kg toutes les 4 semaines à -0,7 points dans le groupe sous infliximab 10 mg/kg toutes les 4 semaines [44,60].

Au bout de deux ans de traitement, nous avons constaté une aggravation non significative du nombre d'érosions de 4,15 points alors que le score de pincement articulaire s'améliore de manière significative ($p=0,034$) de 6,24 points. Le score total de Sharp reste quant à lui stable avec une évolution modérée de 1,67 points. Des résultats tout à fait concordants se retrouvent dans l'étude ATTRACT à 102 semaines puisque l'évolution du score global augmente en moyenne de 0,7 points (évolution globale de -0,4 à 1,2) dans les groupes sous infliximab, et de 12,6 points dans le groupe sous méthotrexate seul [61].

Ainsi, il apparaît dans notre étude que 76,1% présentent une amélioration, ou du moins une stabilisation des dégradations structurales. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux observés dans la littérature où l'amélioration du score radiologique se retrouve dans 39 à 55%, mais ils restent surtout nettement supérieurs à ceux obtenus lors du traitement par méthotrexate seul puisque dans ce groupe, seul 14% des patients voient leur score radiologique décroître [60].

8.2.3 Influence des paramètres démographiques et cliniques

Dans notre étude, le seul paramètre influençant de manière significative l'évolution radiologique sous infliximab en terme de différence des moyennes des différents scores est le DAS 28 à l'inclusion. En effet, dans la population ayant une maladie très active à l'instauration du traitement, il existe une amélioration du score radiologique de 9,3 points, c'est-à-dire qu'on retrouve des signes de

reconstruction osseuse. Par contre, les patients ayant un DAS 28 initial inférieur à 5,1 voient leurs lésions radiologiques s'accroître légèrement. Ainsi, la prévention des dégradations structurales habituellement observées dans la PR est plus visible chez les patients présentant une maladie très active, et ils tirent donc un plus grand bénéfice du traitement.

Si l'on prend en compte les différents scores à deux ans, il apparaît cette fois une influence statistiquement significative de l'âge et de la durée de la PR, avec une atteinte à deux ans moins sévère chez les patients de moins de 55 ans et chez ceux dont la durée de la PR est inférieure à 13 ans. Le score à deux ans est également corrélé à l'atteinte initiale et les différents scores radiologiques à deux ans sont ainsi significativement plus faibles lorsque l'atteinte initiale était moins importante.

Dans l'étude ATTRACT, la progression des dégradations structurales est réduite chez les patients présentant une réponse clinique à l'association infliximab+méthotrexate à 54 semaines, ainsi que chez les patients ne répondant pas au traitement. Les résultats sont également similaires en étudiant les sous-populations de PR récentes (inférieures à trois ans), ou encore l'importance de l'atteinte structurale initiale.

Ces différentes études concourent à dire que l'efficacité clinique et structurale de l'infliximab existe, quelque soit les caractéristiques cliniques et démographiques initiales, et également quelque soit la réponse au traitement. Ainsi, l'efficacité structurale est réelle, que les patients soient répondeurs ou non au traitement par infliximab selon les critères ACR 20%.

La progression des dégradations structurales se poursuit chez une minorité de patients malgré le traitement par infliximab et méthotrexate. Cependant, cette évolution négative n'est pas non plus corrélée aux caractéristiques initiales de la population, incluant la durée de la maladie, la durée du traitement par méthotrexate ou encore le nombre d'articulations douloureuses ou tuméfiées [60].

8.2.4 Comparaison avec les autres biothérapies

Des résultats similaires sont retrouvés dans les études sur l'adalimumab en association avec le méthotrexate. En effet, il existe également une stabilisation significative des dégradations structurales par rapport au traitement par méthotrexate seul, avec une stabilisation du score d'érosion (0,0 versus 1,7), du score de pincement articulaire (0,1 versus 1,1) et du score de Sharp total (0,1 versus 2,7, $p < 0,001$). L'analyse des sous-populations ne retrouve pas de différence significative d'évolution selon les données démographiques initiales, à savoir le sexe, l'âge des patients, la présence de facteurs rhumatoïdes, la prise de corticoïdes ou encore la durée d'évolution de la PR [76,77].

Dans cette étude également, 61,8% des patients ne présentent pas de nouvelles érosions à 52 semaines, rejoignant les résultats que nous avons obtenus dans notre étude.

Dans une autre étude portant sur 47 patients avec un suivi de deux ans, Broeder retrouve quant à lui une stabilité de la progression des lésions structurales plus importante lorsque le score radiologique initial est plus faible et le pourcentage de femmes plus élevé, mais ces résultats ne sont pas significatifs [78].

Sous étanercept, le ralentissement des dégradations structurales a également été démontré au niveau du score d'érosion et du score total versus placebo (respectivement 0,5 versus 1,0 et 1,0 versus 1,6). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le score de pincement articulaire.

L'absence d'évolution des lésions, et notamment l'absence d'apparition de nouvelles érosions, est ici très élevée puisque le taux atteint 60% chez les patients sous méthotrexate et 72% dans le groupe sous étanercept [83].

A deux ans, 63% sous traitement versus 51% sous méthotrexate ne présentent pas de nouvelles érosions, et 70% versus 58% n'ont pas d'aggravation de leur score radiologique total. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'évolution du score de pincement articulaire [84,85].

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans notre étude en ce qui concerne l'anti-TNF α , mais ils sont largement supérieurs à ceux décrits dans la littérature pour l'évolution structurale sous méthotrexate.

Ces études sur l'étanercept mettent également en évidence quelques éléments de corrélation entre l'évolution structurale et les données cliniques. Ainsi, une meilleure réponse clinique, en ce qui concerne l'évolution du nombre d'articulations tuméfiées ainsi que la protéine C réactive, est corrélée avec une diminution de la progression radiologique de manière significative dans leur groupe de patients ($p < 0,001$).

L'anakinra, qui agit en limitant l'action de l'interleukine-1 dont l'implication dans la destruction osseuse dans la PR a été démontrée à plusieurs reprises. Dans l'étude de Watt il apparaît, après 24 semaines de traitement, une évolution du score radiologique de Larsen de 6,5 points dans le groupe placebo et seulement de 3,9 points dans le groupe sous anakinra. Ceci représente une diminution de 41% du score de progression radiologique, et de 46% du nombre d'articulations présentant des érosions [89,90].

Dans cette étude, il n'y a pas de progression radiologique chez 17% des patients sous placebo, résultats comparables à ceux décrits dans la littérature.

Par contre, sous anakinra, il n'y a pas d'évolution radiologique chez seulement 28% des patients, résultats bien inférieurs à ceux retrouvés dans les différentes études sur les anti-TNF α .

8.3 Modalités du suivi structural

Afin d'obtenir des études fiables sur l'efficacité structurale des nouveaux traitements dans la polyarthrite rhumatoïde, il est important que le support d'étude soit bien standardisé. Ainsi, la radiographie standard a montré tout son intérêt d'une part par son faible coût, sa facilité d'accès et sa reproductibilité. D'autre part, la radiographie représente le reflet de la progression de la maladie, elle permet d'en suivre l'évolution de manière régulière et peut également être randomisée et lue en aveugle afin d'obtenir un score d'évolution objectif, ce qui est important dans les essais thérapeutiques [112].

Il est important d'effectuer un suivi radiologique régulier et suffisamment rapproché, d'une part pour détecter les formes érosives qui présentent

généralement une évolution plus sévère [118], et d'autre part pour suivre l'efficacité thérapeutique. Dans une étude menée par Van Der Heijde portant sur 147 PR récente, la progression radiologique s'avère plus importante lors de la première année de suivi que lors des deux suivantes, d'où l'importance d'effectuer un bilan radiologique de manière régulière [119]. D'autre part, même si de nouvelles érosions se développent rarement en l'absence de signes inflammatoires locaux [120], l'étude de Molenaar a montré que chez 15% des patients en rémission clinique il apparaît de nouvelles érosions osseuses, donc l'examen clinique seul ne suffit pas pour suivre l'évolution des malades atteints de PR [121].

Certaines techniques d'imagerie plus récentes semblent montrer leur supériorité dans la détection des érosions osseuses dans la PR. Ainsi, dans son étude parue en 2003, Ostergaard a étudié chez 10 patients présentant une PR le développement d'érosions osseuses au niveau du poignet par résonance magnétique nucléaire (IRM) et radiographie standard. Chez ces patients, qui ont bénéficié d'une imagerie chaque année durant cinq ans, il apparaît que l'IRM détecte la présence des nouvelles érosions en moyenne deux ans avant la radiographie standard, et un an avant dans 78% des cas [122].

L'IRM apparaît ainsi comme un moyen plus fiable et plus précis pour suivre l'évolution structurale des PR, mais son utilisation reste très limitée en raison de son coût nettement supérieur à celui des radiographies standards et de son accès très limité en pratique courante.

Actuellement, une autre approche apparaît prometteuse. Il s'agit de la recherche d'érosions osseuses à l'aide de l'échographie, qui semble être un moyen efficace, peu coûteux et facile d'accès, sans inconvénient pour le patient car il n'y a pas d'irradiation ni de contre-indication à son emploi.

Ces techniques d'évaluation manquent encore de critères standardisés et doivent être validés sur des populations plus importantes.

9 CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde reste actuellement une maladie grave et invalidante, mais l'émergence ces dernières années des biothérapies en a considérablement modifiée l'évolution. Ainsi, ces molécules qui agissent au cœur même des mécanismes pathogéniques de la maladie, constituent un progrès remarquable dans le traitement de la PR en raison d'une efficacité nettement supérieure à tous les traitements utilisés antérieurement, et d'une bonne tolérance.

L'infliximab, qui a fait l'objet de notre étude, est une de ces nouvelles molécules. Les résultats de notre travail confirment son efficacité spectaculaire, notamment clinique. Son efficacité structurale est également remarquable puisque l'infliximab permet de ralentir l'évolution des dégradations structurales habituellement décrites dans la PR, avec absence d'évolution des lésions chez 76,1% des patients durant les deux années de notre étude.

Toutefois, il convient de rester prudent car, outre les problèmes médico-économiques engendrés par le coût élevé de ces nouvelles molécules, les effets de ces traitements à long terme ne sont actuellement pas connus, notamment les effets indésirables néoplasiques.

Bibliographie

- 1) Alarcon GS - Epidemiology of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1995 : 589-604
- 2) Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al - Prevalence of rheumatoid arthritis in France. Eular 2003 : OP0034 (abstract)
- 3) Ryckewaert A, Bardin T - Polyarthrite rhumatoïde. Les maladies systémiques. Paris, Médecine-Sciences Flammarion. 1993 : 143-94
- 4) Sany J - La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Pathologie Science. John Libbey EUROTTEXT
- 5) Miossec P - Cytokines et polyarthrite rhumatoïde. De la physiopathologie au traitement. La lettre du Rhum 2000 ; Suppl 266 : 17-23
- 6) Cronstein BN, Weissmann G - The adhesion molecules of inflammation. Arthritis Rheum 1993 ; 36 : 147-157
- 7) Boissier MC - Pistes pathogéniques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 2002 ; 69 Suppl. 5 : 172-81
- 8) Meyer O - La balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 2002 ; 69 Suppl. 5 : 182-93
- 9) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN - Role of cytokines in RA. Annu, Rev Immunol 1996 ; 14 : 397-440
- 10) Brennan FM, Maini RN, Feldmann M - TNF alpha : a pivotal role in RA? Br J Rheumatol 1994 ; 31 : 293-98

- 11) Dayer JM - Rôle de l'interleukine-1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 2002 ; 69 Suppl. 5 : 194-205
- 12) Lioté F - Cytokines et voies de signalisation cellulaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 2002 ; 69 Suppl. 5 : 206-12
- 13) Lacraz S, Nicod L, Chicheportiche R et al - IL10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. J Clin Invest 1995 ; 96 : 2304-2310
- 14) Dinarello CA, Moldawer LL - Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. Amgen 2002
- 15) Crotti TN, Smith MD, Weedon H et al - Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients : semiquantitative and quantitative analysis. Ann Rheum Dis 2002 ; 61 : 1047-1054
- 16) Redlich K, Hayer S, Maier A et al - Tumor necrosis factor α – mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. Arthritis Rheum 2003 ; Vol. 46, N°3 : 785-792
- 17) Bresnihan B - Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis : what is really happening. J Rheumatol 2002 ; 29 : 44-48
- 18) Meyer O - Place des thérapeutiques anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde. La presse médicale 2000 ; 29, n°9
- 19) Mugnier B, Bouvenot G - Les anticorps monoclonaux anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Interne 2000 ; 21 : 854-62

- 20) Tetta C, Camussi G, Modena V et al - Tumor necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49 : 665-667
- 21) Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN - Localization of tumor necrosis factor α in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1991;34 : 1125-1132
- 22) Deleuran BW, Chu CQ, Field M et al - Localization of tumor necrosis factor receptor in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1992;35 : 1170-1178
- 23) Wendling D, Toussirot E - Les thérapeutiques ciblées anti-TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1999 ; 66 : 211-215
- 24) Fautrel B, Cherin P - Intérêt des molécules anti-TNF α dans les maladies inflammatoires et infectieuses. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 872-88
- 25) Rankin ECC, Choy EHS, Kassimos D et al - The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody (CDP 571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 : 334-42
- 26) Hazleman B, Smith M, Moss K et al - Efficacy of a novel pegylated humanised anti-TNF fragment (CDP 870) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (Suppl 1) : 87
- 27) Keystone E, Choy E, Kalden J et al - CDP 870 A novel, pegylated, humanized TNF inhibitor is effective in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. *ACR San Francisco* 2001
- 28) Schering-Plough Laboratoires - Remicade®. Résumé et caractéristiques du produit. Juillet 2000

- 29)Furst DE, Weisman M, Paulus HE, Stevens RM - Intraveinuous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (Lenercept) : results of a dose-finding study in rheumatoid arthritis. J of Rheumatol 2003; 30:10 : 2123-25
- 30)Rau , Sander O, Van Riel P et al - Intraveinuous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (Lenercept) : a double blind, placebo controlled dose-finding study in rheumatoid arthritis. J of Rheumatol 2003; 30:4 : 680-90
- 31)Wyeth - Mentions légales complètes : Enbrel
- 32)Sany J - Nouvelles biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum (Ed Fr) 1999 ; 66 : 625-637
- 33)Chary-Valckenaere I, Porumb H, Taillandier E, Pourel J - Les oligonucléotides : une nouvelle perspective en rhumatologie ? Rev Rhum (Ed Fr) 1998; 65 : 597-599
- 34)Kahan A - Anti-TNF α : résultats des essais cliniques.Rev Rhum (Ed Fr) 2001 ; 68 Suppl 1 : 21-6
- 35)Feldmann M, Maini RN - Le TNF α comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : découverte, études précliniques et cliniques. Rev Rhum (Ed Fr) 2002 ; 69 : 12-9
- 36)Remicade® : Lettre d'information aux prescripteurs et pharmaciens - Centocor/Schering-Plough. Janv 2002
- 37)Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Woody JN - Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . Arthritis Rheum 1993 ; Vol 36, N°12 : 1681-1690

- 38)Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Woody JN - Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344 : 1105-10
- 39)Maini RN, Elliott MJ, Feldmann M, Woody JN - Clinical response of rheumatoid arthritis to anti-TNF α (cA2) monoclonal antibody is related to administered dose and persistence of circulating antibody (abstract). *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl 9) : 186
- 40)Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Woody JN - Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) in patient with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344 : 1125-27
- 41)Kavanaugh A, Cush J, St Clair E - Anti-TNF α monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis patients with active disease on methotrexate : results of a double blind, placebo controlled multicenter trial (abstract). *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl 9) : 123
- 42)Kavanaugh A, Cush J, St Clair E - Anti-TNF α monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis patients with active disease on methotrexate : results of open label, repeated dose administration following a single dose, double blind, placebo controlled trial (abstract). *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl 9) : 244
- 43)Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, 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
- 44)Maini RN, St Clair EW, Breedveld F et al - 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 : 1932-39

- 45) Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al - Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46 : 906-912
- 46) Garnero P, Landewé R, Boers M et al - Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid. *Arthritis Rheum* 2002;46 : 2847-2856
- 47) Scott DL, Grindulis KA, Struthers GR et al - Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984, 43 : 8-17
- 48) Rau R, Herborn G, Karger T, Werdier D - Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1991;34 : 1236-1243
- 49) Rich E, Moreland LW, Alarcon GS - Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *Rheumatol* 1999 ; 26 : 259-61
- 50) Forre O - Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. *Arthritis Rheum* 1994; Vol 37, N°10 : 1506-1512
- 51) Pasero G, Priolo F, Marubini E et al - Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with ciclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996; 39 : 1006-1015
- 52) Van Riel PLCM, Van Der Heijde DMFM, Nuvér-Zwart IH - Radiographic progression in rheumatoid arthritis : results of 3 comparative trials. *J Rheumatol* 1995; 22 : 1797-9

- 53) Abu-Shakra M, Toker R, Flusser D et al - Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Arthritis Rheum* 1998;41 : 1190-1195
- 54) Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K - Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 : 611-616
- 55) Bukhari MAS, Wiles NJ, Lunt M - Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. *Arthritis Rheum* 2003;48 : 46-53
- 56) Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM - Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis : a prevent strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131 : 768-774
- 57) Bruynesteyn K, Van Der Heijde D, Boers M et al - Contribution of progression of erosive damage previously eroded joints in early rheumatoid arthritis trials : COBRA trial as an example. *Arthritis Rheum* 2002;47 : 532-536
- 58) Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwindermann AH - Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology* 2000; 39 : 998-1003
- 59) Lipsky P, St Clair W, Furst D et al - 54-week clinical and radiological results from the ATTRACT trial : a phase III study of infliximab in patients with RA despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl 9) : S401
- 60) Lipsky P, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW et al - Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1594-602

- 61)Lipsky P, van Der Heijde D, St Clair W et al - 102-week clinical and radiological results from the ATTRACT trial : a 2 year, randomised, controlled, phase III trial of infliximab in patients with active RA despite methotrexate. Arthritis Rheum 2000; 43 (Suppl 9) : S269
- 62)St Clair EW - Infliximab treatment for rheumatic disease : clinical and radiological efficacy. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl II) : ii67-ii69
- 63)Kempeni J - Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α monoclonal antibody D2E7. Ann Rheum Dis 1999; 58 (Suppl I) : i70-i72
- 64)Van de Putte IBA, Rau R, Breedveld FC et al - Efficacy of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in rheumatoid arthritis (abstract). Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl 9) : S400
- 65)Rau R, Herborn G, Sander O et al - Long-term treatment with the fully human anti-TNF antibody D2E7 slows radiographic progression disease progression in rheumatoid arthritis (abstract). Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl 9) : S400
- 66)Kempeni J - Update on D2E7 : a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal anti-body. Ann Rheum Dis 2000; 59 : i44-i45
- 67)Rau R - Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis : the initials results of five trials. Ann Rheum Dis 2002; 61 : i70-i73
- 68)Kavanaugh A, Weinblatt M, Keystone E et al - The ARMADA trial : 12-month efficacy and safety of combination therapy with adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF monoclonal antibody, and méthotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. EULAR juin 2002

- 69) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al - Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* January 2003;48 : 35-45
- 70) Strand V, Weinblatt M, Keystone E et al - Treatment with adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, improves physical function and health-related quality of life (HRQOL) in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *EULAR* juin 2002
- 71) Schiff M, Furst D, Strand V et al - A randomized, controlled safety trial of adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, given to RA patients in combinaison with standard rheumatologic care : STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *EULAR* juin 2002
- 72) Furst DE, Fleischmann R, Birbara C et al - Efficacy of adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF monoclonal antibody, administred to rheumatoid arthritis in combinaison with other antirheumatic therapy in the STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) trial. *EULAR* juin 2002
- 73) Barrera P, Van Der Maas A, Van Ede AE, Kiemeney BALM - Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor- α antibody compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41 : 430-439
- 74) Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J et al - Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy. *ACR* October 2002, Abstract n°468
- 75) Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J et al - Adalimumab inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA. *EULAR* 2003, Abstract n°OP0003

- 76)Keystone E, Furst DE, Kavanaugh AF et al - Subgroup analysis of radiographic progression in RA patients treated with adalimumab. EULAR 2003, Abstract n°THU0198
- 77)Keystone E, Kavanaugh AF, Fischkoff S - Response to adalimumab in patients with early versus late rheumatoid arthritis. EULAR 2003, Abstract n°THU0201
- 78)Broeder AA, Joosten LAB, Saxne T et al - Long term anti-tumour necrosis factor α monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and pronostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Ann Rheum Dis 2002; 61 : 311-318
- 79)Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al - Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997;337 : 141-7
- 80)Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al - Etanercept therapy in rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130 : 478-486
- 81)Finck B, Martin R, Fleischmann R et al - A phase III trial of etanercept vs methotrexate in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999;42 : 280
- 82)Spencer-Green G - Etanercept (Enbrel) : update on therapeutic use. Ann Rheum Dis 2000;59 : i46-i49
- 83)Bathon J, Martin RW, Fleischmann RM et al - A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343 : 1586-93

- 84)Genovese M, Martin R, Fleischmann R et al - Enbrel® (etanercept) vs methotrexate in early rheumatoid arthritis : two-year follow-up. *Arthritis Rheum* 2000;43 : 1217
- 85)Genovese M, Bathon J, Martin R et al - Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46 : 1443-1450
- 86)Fleischmann R, Baumgartner S, Tindall E et al - Response to etanercept (Enbrel®) in elderly patients with rheumatoid arthritis : a retrospective analysis of clinical trials results. *J Rheumatol* 2003;30 : 691-6
- 87)Wendling D, Jorgensen C - Biothérapies et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum [Ed Fr]* 2002;69 : 94-100
- 88)Schiff MH - Role of interleukin-1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59 : 103-8
- 89)Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M et al - Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41 : 2196-2204
- 90)Watt I, Cobby M - Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist : radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 : 21-25
- 91)Jiang J, Genant H, Watt I et al - A multicenter, double-blind, dose ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis, radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000;43 : 1001-9

- 92) Genant HK - Interleukin-1 receptor antagonist treatment of rheumatoid arthritis patients : radiologic progression and correlation of Genant/Sharp and Larsen scoring methods. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 : 26-32
- 93) Bresnihan B - Effects of anakinra on clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 : 74-77
- 94) Rau R, Sander O, Wassenberg S - Erosion healing in rheumatoid arthritis after anakinra treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62 : 671-673
- 95) Bresnihan B - Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002;29 : 39-43
- 96) Strand V, Land  w   R, Van Der Heijde D - Using estimated yearly progression rates to compare radiographic data across recent randomised controlled trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 : ii64-ii66
- 97) Kaye JJ - Radiographic methods of assessment (scoring) of rheumatic disease. *Rheum Dis Clinics of North America* 1991;17 : 457-470
- 98) Boini S, Guillemin F - Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 : 817-827
- 99) Larsen A, Dale K, Eek M - Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiologica Diagnosis* 1977;4 : 481-491
- 100) Larsen A, Thoen J - Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatology* 1987;16 : 395-401

- 101) Larsen A - How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? The Journal of Rheumatology 1995;22 : 1974-1975
- 102) Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J - Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1971;14 : 706-720
- 103) Sharp JT, Young DY, Bluhm GB et al - How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? Arthritis and Rheum 1985;28 : 1326-1335
- 104) Sharp JT, Bluhm GB, Brook A - Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1985;28 : 16-24
- 105) Sharp JT - Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1989;32 : 221-229
- 106) Dougados M - La mesure : méthodes d'évaluation des affections rhumatismales
- 107) Van Der Heijde DMFM, Simon L, Smolen J - How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis : guidelines from a roundtable discussion. Arthritis and Rheum 2002;47 : 215-218
- 108) Amor B, Denke A, L'huillier F et al - La distance "carpe-medius-index" : une mesure pour quantifier les lésions radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum. (Ed. Fr.) 1994; 61 : 247-254
- 109) Tanaka E, Yamanaka H, Matsuda Y - Comparaison of the Rau method and the Larsen method in the evaluation of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29 : 682-687

- 110) Zijlstra TR, Bernelot Mooens HJ, Bukhari MAS - The rheumatoid arthritis articular damage score : first steps in developing a clinical index of long term damage in RA. *Ann. Rheum. Dis.* 2002 ; 61 : 20-23
- 111) Rau R, Wassenberg S, Perschel W, Herborn G - Radiologic healing phenomena in rheumatoid arthritis can be identified by different observers blinded as to chronological sequence. *Arthritis Rheum* 1998;41 : 136
- 112) Van Der Heijde DMFM - Radiographic imaging : the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39 : 9-16
- 113) Ory P - Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 : 597-604
- 114) Bruynesteyn K, Van Der Heijde D, Boers M et al – Detecting radiological changes in rheumatoid arthritis that are considered important by clinical experts : influence of reading with or without known sequence. *J Rheumatol* 2002; 29 : 2306-12
- 115) Priolo F, Bacarini L, Cammisa M, Cerase A – The value of radiographic changes in the feet of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;22 : 1752
- 116) Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot J et al – Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004;31 : 66-70
- 117) Richard-Micelli C, Maillefert JF, Dougados M – Pertinence clinique de la réduction de la progression radiographique sous anti-TNF, au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum (Ed Fr)* 2001 ; 68 : 3-9

- 118) Paulus H, Oh M, Sharp J et al – Correlation of single time-point damage scores with observed progression of radiographic damage during the first 6 years of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30 : 705-13
- 119) Van Der Heijde DMFM, Van Leeuwen MA, Van Riel PLCM et al. - Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1992;35 : 26-34
- 120) Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P – Erosions develop rarely in joints without clinically detectable inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30 : 2580-4
- 121) Molenaar E, Voskuyl A, Dinant H et al – Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004 ;50 : 36-42
- 122) Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al – New radiographic bone erosions in the wrist of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003;48 : 2128-2131

ANNEXE 1 : Différences à l'inclusion

			nb érosions à inclusion			nb pincements à inclusion			sharp à inclusion		
		N	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p
	hommes	11	134.91	56.03	0.81	66.82	34.80	0.74	201.73	86.84	0.8
	femmes	48	143.92	43.30		63.56	28.96		207.46	68.16	
	< 55 ans	8	139.5	38.35	0.19	55.125	16.82	0.07	194.63	48.82	0.1
	≥ 55 ans	24	159.79	29.86		73.042	26.68		232.83	52.40	
à PR	<13 ans	28	116.32	41.07	<.0001	45.04	23.25	<.0001	161.36	59.50	<.00
	≥13 ans	31	165.65	36.02		81.45	24.16		247.06	54.90	
lations dl	<20	31	131.48	46.90	0.11	55.87	27.10	0.02	187.32	69.83	0.0
	≥20	28	154.14	41.59		73.36	30.49		227.50	67.78	
lations ées	<7	28	140.04	49.55	0.57	62.54	32.56	0.60	202.54	79.30	0.6
	≥ 7	31	144.23	42.32		65.64	27.61		209.87	64.16	
≥8	<5.1	19	124.11	58.18	0.06	53.84	31.35	0.04	177.89	87.38	0.0
	≥5.1	40	150.85	35.85		69.07	28.17		219.93	58.59	
oides	<7.5mg/j	46	143.76	43.46	0.92	64.98	27.85	0.63	208.72	66.98	0.8
	≥7.5mg/j	13	136.85	53.84		61.31	37.18		198.15	87.10	

ANNEXE 2 : Comparaison des différences d'évolution des scores en fonction des données démographiques et des caractéristiques cliniques

			nb érosions_2 - nb érosions_0			nb pincements_2 - nb pincements_0			sharp_2 - sharp_0				
		N	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p		
sexe	hommes	6	-6.33	21.61	0.39	-	13.67	18.60	0.29	-	20.00	29.45	0.16
	femmes	27	6.48	28.88		-4.59	15.46		2.41	37.78			
age	< 55 ans	15	-0.87	33.31	0.36	-5.67	13.78	0.83	-6.53	41.74	0.71		
	≥ 55 ans	18	8.33	22.50		-6.72	18.28		2.39	33.32			
durée PR	<13 ans	12	-2.50	24.11	0.29	-	8.167	15.79	0.75	-	10.67	32.66	0.19
	≥13 ans	21	7.95	29.67		-	5.143	16.64		-	3.48	39.15	
nb articulations dl T0	<20	15	9.93	22.70	0.27	-2.13	10.41	0.21	8.733	27.72	0.16		
	≥20	18	-0.67	31.34		-9.67	19.35		-	10.33	42.13		
nb articulations gonflées T0	<7	11	9.18	18.61	0.65	-4.54	9.74	0.81	5.91	21.76	0.56		
	≥ 7	22	1.64	31.59		-7.09	18.71		-5.45	42.67			
das_28 T0	>5.1	8	10.62	25.81	0.66	3.25	5.99	0.0455	13.87	25.7	0.19		
	≥5.1	25	2.08	28.67		-9.28	17.26		-6.64	39.11			
corticoides	<7.5mg/j	26	4.5	25.98	0.79	-6.11	16.44	0.93	-1.08	35.91	0.79		
	≥7.5mg/j	7	2.86	36.37		-6.71	16.30		-3.86	44.02			

ANNEXE 3 : étude du coefficient de corrélation sur les différences de scores

:33	nb érosions_2 - nb érosions_0		nb pincements_2 - nb pincements_0		sharp_2 - sharp_0	
	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
je	0.18	0.32	0.09	0.62	0.17	0.35
urée PR	0.14	0.42	-0.07	0.70	0.13	0.47
o articulations dl_0	-0.11	0.56	-0.18	0.31	-0.15	0.40
o articulations dl_1	-0.15	0.43	0.02	0.92	-0.09	0.65
o articulations dl_2	0.065	0.74	0.09	0.64	0.10	0.60
o articulations gonflées_0	0.30	0.09	0.24	0.20	0.35	0.045
b articulations gonflées 1	0.07	0.73	-0.05	0.77	0.05	0.78
b articulations gonflées_2	0.008	0.97	0.17	0.37	0.07	0.69
IAS_28_0	-0.36	0.04	-0.42	0.02	-0.47	0.007
IAS_28_1	-0.14	0.47	-0.15	0.44	-0.13	0.49
IAS_28_2	0.008	0.96	-0.001	0.99	0.01	0.95
corticoïdes	-0.04	0.81	0.21	0.23	0.03	0.88

ANNEXE 4 : Comparaison de l'évolution des scores à deux ans en fonction des données démographiques et des caractéristiques cliniques

			érosion 2ans			pincement 2ans			sharp 2ans		
	Variable	N	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p	Mean	Std Dev	p
SEXE	hommes	7	142.00	41.57	0.76	52.86	28.02	0.40	194.86	66.46	0.55
	femmes	34	148.53	49.85		66.29	33.93		215.24	79.24	
age	< 55 ans	18	122.17	50.96	0.003	48.83	31.27	0.004	171.00	77.10	0.002
	≥ 55 ans	23	167.17	35.69		75.87	29.95		243.65	60.97	
durée PR	<13 ans	14	113.29	43.47	0.0030	39.36	18.53	0.0007	152.64	54.98	0.0011
	≥13 ans	27	165.11	40.81		76.78	31.84		242.41	68.66	
nb articulations dI T0	<20	16	145.56	56.26	0.98	58.37	34.04	0.34	204.81	86.54	0.80
	≥20	25	148.60	43.32		67.60	32.61		216.20	71.46	
nb articulations gonflées T0	<7	14	149.43	50.74	0.96	62.14	33.81	0.76	212.57	83.10	1.00
	≥ 7	27	146.37	47.67		64.96	33.28		211.33	75.02	
as 28 T0	<5.1	8	142.13	70.06	0.90	61.25	40.02	0.56	203.38	105.57	0.77
	≥5.1	33	148.70	42.57		64.67	31.85		213.79	70.14	
orticoides	<7.5mg/j	30	148.63	45.03	0.70	61.80	29.75	0.65	210.90	71.07	1.00
	≥7.5mg/j	11	144.09	58.02		70.00	41.87		214.09	94.64	
b érosions T0	1er tertile	16	117.87	45.88	<.0001	54.56	32.44	0.002	172.44	72.34	0.0002
	2ème tertile	16	144.75	28.69		54.00	21.06		199.62	45.84	
	3ème tertile	9	204.67	25.32		98.56	30.67		303.22	54.47	
o pincements T0	1er tertile	15	118.07	49.25	0.007	53.53	34.08	0.01	171.60	76.36	0.009
	2ème tertile	18	154.50	30.97		58.61	21.99		213.11	48.95	
	3ème tertile	8	186.50	48.28		95.75	35.92		284.00	82.64	
arp T0	1er tertile	15	115.87	47.96	0.0002	54.07	33.95	0.01	169.93	75.92	0.001
	2ème tertile	18	149.06	29.30		57.61	22.69		207.44	48.60	
	3ème tertile	8	202.87	29.86		97.00	33.65		299.87	61.65	

ANNEXE 5 : étude des coefficients de corrélation entre les scores à deux ans et les caractéristiques cliniques

	érosion_2		pincement_2		sharp_2	
N=41	r	p	r	p	r	p
AGE	0.58	<.0001	0.48	0.002	0.58	<.0001
CORTICOIDES	-0.15	0.36	-0.01	0.95	-0.08	0.63
DUREE_PR	0.60	<.0001	0.65	<.0001	0.65	<.0001
NAD_0	0.02	0.88	0.09	0.57	0.04	0.79
NAD_1	-0.05	0.75	0.07	0.65	0.02	0.89
NAD_2	0.11	0.51	0.12	0.44	0.11	0.51
NAT_0	-0.09	0.57	0.06	0.72	-0.06	0.71
NAT_1	0.03	0.87	-0.01	0.95	0.03	0.84
NAT_2	0.003	0.99	-0.03	0.84	0.006	0.97
DAS_28_0	0.08	0.63	0.08	0.63	0.05	0.73
DAS_28_1	0.10	0.55	0.21	0.21	0.18	0.27
DAS_28_2	0.29	0.08	0.28	0.09	0.29	0.07
érosion_T0	0.79	<.0001	0.61	0.0002	0.75	<.0001
pincement_T0	0.74	<.0001	0.82	<.0001	0.78	<.0001
sharp_T0	0.83	<.0001	0.73	<.0001	0.82	<.0001



VU

NANCY, le **20 juillet 2004**
Le Président de Thèse

NANCY, le **14 septembre 2004**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. POUREL**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THESE
NANCY, le **16 septembre 2004**
LE PRESIDENT DE L' UNIVERSITE DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE

OBJECTIF : Etudier l'évolution de la destruction articulaire radiologique chez les patients traités par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde sévère active.

PATIENTS ET METHODE : Etude prospective de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère active, résistant à au moins un traitement de fond dont le méthotrexate. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance par un suivi clinique (nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, échelle visuelle analogique de la douleur, événements intercurrents) et biologique (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, bilan hépatique et rénal, bilan immunologique). Réalisation de radiographies standards des mains et des pieds à l'instauration du traitement puis à un an et/ou deux ans de traitement. Analyse des radiographies à l'aide du score de Sharp modifié par Van Der Heijde. Etude de l'évolution de ce score par des tests t appariés, des tests non paramétriques de Wilcoxon, des coefficients de corrélation de Spearman, analyse bi- et multivariée.

RESULTATS : 67 patients ont été inclus : âge moyen 55,9 ans, 82,1% de femmes, durée moyenne d'évolution de la maladie 14,1 ans, dose moyenne de méthotrexate 9,4 mg/semaine, score de Sharp total initial de 206,4. En deux ans amélioration du nombre d'articulations douloureuses de 66,8% et du nombre d'articulations tuméfiées de 78,5%. Stabilisation des lésions radiologiques pour 76,1% des patients. Evolution structurale plus favorable chez les patients de moins de 55 ans, avec une PR évoluant depuis moins de 13 ans et une maladie initiale moins active avec un DAS 28<5,1.

CONCLUSION : Nous confirmons l'efficacité clinique rapide de l'infliximab et surtout la stabilisation des dégradations structurales dès un an de traitement, avec un maintien à deux ans.

TITRE EN ANGLAIS

Evaluation of structural efficacy of infliximab for treatment of severe rheumatoid arthritis.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2004

MOTS CLEFS :

Polyarthrite rhumatoïde, infliximab, efficacité structurale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex