

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2003 / 2004

THESE N° 303/1

Biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$  dans le  
traitement de la polyarthrite rhumatoïde  
et de la maladie de Crohn:  
infiximab et etanercept.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 janvier 2004

PAR

. Gérald BEYLOT

. Né le 19/09/1978 à Libourne

EXAMINATEURS DE LA THESE

Me le Professeur Nicole OUDART ..... – Président

M. le Professeur Philippe BERTIN ..... – Juge

Me Jeanne MOREAU, maître de conférences..... – Juge

Me Catherine JUSSEAUME, pharmacien..... – Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESSEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOSGIRAUD** Claudine

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – PARASITOLOGIE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**OUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

**MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

**ASSISTANT**

<b>FAURE</b> Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

**ATER**

<b>BELLET</b> Virginie
<b>DUCHIRON</b> Cécile

## Remerciements

Je remercie le **professeur Oudart** de présider ce jury et d'avoir suivi l'élaboration de cette thèse. Veuillez accepter tous mes remerciements et ma reconnaissance.

Monsieur le **professeur Bertin**, je vous remercie de l'attention que vous avez portée à l'élaboration de ma thèse et suis très honoré de votre participation à ce jury.

**Madame Moreau**, votre aide dans l'élaboration de cette thèse m'a été précieuse et je vous suis très reconnaissant de participer à ce jury.

**Madame Jusseaume**, je vous suis très reconnaissant de participer au jury de cette thèse. Veuillez accepter tous mes remerciements.

Je remercie également madame Louis (laboratoire Shering-Plough) et monsieur Deplage (laboratoire Wyeth-Lederlé) pour leur aide concernant les produits Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup>.

Je dédie cette thèse à ma **maman** qui a fait de nombreux sacrifices pour me permettre de suivre des études supérieures.

# Plan

- 1 Introduction
- 2 Biologie du Tumor Necrosis Factor alpha
  - 2.1 Le TNF $\alpha$ : formes solubles et formes membranaires
  - 2.2 Les récepteurs du TNF $\alpha$
  - 2.3 Origines cellulaires
  - 2.4 Les principales étapes de la synthèse du TNF $\alpha$ 
    - 2.4.1 Les inducteurs de sa synthèse
    - 2.4.2 Les voies de signalisation intracellulaire
      - 2.4.2.1 La voie du *nuclear factor  $\kappa$ B*
      - 2.4.2.2 La voie des *mitogen activated protein kinase*
    - 2.4.3 Régulation post-transcriptionnelle de l'ARN messager du TNF $\alpha$
  - 2.5 Activités biologiques
- 3 Rôles pathogènes du TNF $\alpha$ 
  - 3.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde
    - 3.1.1 Définition – symptomatologie
    - 3.1.2 Physiopathologie
      - 3.1.2.1 Une susceptibilité génétique
      - 3.1.2.2 Des facteurs favorisants
      - 3.1.2.3 D'importantes perturbations du système immunitaire
    - 3.1.3 Responsabilités du TNF $\alpha$
  - 3.2 Dans la maladie de Crohn
    - 3.2.1 Définition – symptomatologie
    - 3.2.2 Physiopathologie
      - 3.2.2.1 Facteurs génétiques
      - 3.2.2.2 Facteurs environnementaux

3.2.2.3 Facteurs immunologiques

3.2.3 Responsabilités du TNF $\alpha$

## 4 Stratégies thérapeutiques anti-TNF $\alpha$

### 4.1 Différentes voies d'action

4.1.1 Inhibiteurs de la signalisation intra-cellulaire

4.1.1.1 Inhibiteurs des *mitogen activated protein kinases*

4.1.1.2 Inhibiteurs de *nuclear factor  $\kappa$ B*

4.1.1.3 Inhibiteurs de la transcription par modification de la concentration en acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc)

4.1.2 Régulateurs des mécanismes post-transcriptionnels de l'ARN messager du TNF $\alpha$

4.1.3 Inhibiteurs de la libération membranaire du TNF $\alpha$

4.1.4 Inhibiteurs de l'activité biologique du TNF $\alpha$

4.1.4.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$

4.1.4.2 Récepteurs solubles

4.1.5 Inhibiteurs de l'activation cellulaire induite par le TNF $\alpha$

4.2 Les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  disponibles

## 5 Descriptif comparatif de l'etanercept et de l'infliximab

5.1 Description des molécules

5.1.1 L'infliximab

5.1.2 L'etanercept

5.2 Mise au point et production

5.3 Indications thérapeutiques

5.4 Mécanisme d'action

5.5 Efficacité clinique

5.5.1 Critères d'évaluation des traitements

5.5.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

5.5.1.2 Dans la maladie de Crohn

5.5.2 Etudes cliniques de l'etanercept

5.5.2.1 Etude de Moreland et al.: etanercept versus placebo

5.5.2.2 Etude de Weinblatt et al.: etanercept plus methotrexate versus methotrexate seul

5.5.2.3 Etude de Genovese et al.: etanercept versus methotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde récente

5.5.3 Etudes cliniques de l'infliximab

5.5.3.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

5.5.3.2 Dans la maladie de Crohn

5.6 Tolérance

5.6.1 Les réactions au site d'injection

5.6.2 Le risque infectieux

5.6.3 Le risque tumoral

5.6.4 Immunogénicité

5.6.5 Le risque de demyélinisation

5.6.6 Insuffisance cardiaque

5.6.7 Surveillance

5.7 Pharmacocinétique

5.8 Contre-indications

5.9 Interactions médicamenteuses

5.10 Grossesse et allaitement

5.11 Utilisation pratique

5.11.1 Posologie et mode d'administration

5.11.2 Modalités de prescription et de délivrance

5.11.3 Coût

6 Perspectives d'indications thérapeutiques pour les anti-

TNF $\alpha$

## 7 Evaluation personnelle d'Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges

7.1 Evaluation de Remicade<sup>®</sup> dans le service de Rhumatologie

7.2 Etude de cas cliniques

7.2.1 Traitement d'une maladie de Crohn fistulisée par Remicade<sup>®</sup>

7.2.2 Traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par Enbrel<sup>®</sup>

## 8 Conclusion

# **1 Introduction**

La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn sont deux maladies inflammatoires chroniques invalidantes. L'étude de leur physiopathologie montre des désordres immunitaires à l'origine d'une inflammation chronique délétère. Cette inflammation résulte d'un déséquilibre de la balance entre les cytokines pro-inflammatoires sur-exprimées et les cytokines anti-inflammatoires sous-exprimées. Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle central dans ce processus inflammatoire pathologique. Il stimule la synthèse de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et se trouve à l'origine des destructions tissulaires rencontrées dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. En agissant de manière ciblée sur le TNF $\alpha$ , il semble donc possible d'enrayer la réaction inflammatoire à l'origine des symptômes de ces deux maladies. L'absence d'étiologie bien définie et de traitements spécifiques pour ces pathologies a conduit les scientifiques à trouver de nouvelles voies d'action. Il a été mis au point des molécules anti-TNF $\alpha$  bloquant l'activité biologique de cette cytokine: ce sont les biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$ . Depuis quelques années, deux molécules anti-TNF $\alpha$  sont utilisées en France: l'infliximab et l'etanercept. L'infliximab est un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre le TNF $\alpha$  qui est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. L'etanercept est un récepteur soluble du TNF $\alpha$  qui est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais inefficace dans la maladie de Crohn. Différentes études cliniques et l'utilisation quasi-quotidienne de l'etanercept et de l'infliximab par les médecins spécialistes montrent une grande efficacité et une bonne tolérance de ces nouvelles biothérapeutiques.

## **2 Biologie du Tumor Necrosis Factor alpha**

Une bonne connaissance de la biologie du *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) permet de mieux appréhender ses activités biologiques pathogènes, ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques pour inhiber son action.

Le TNF $\alpha$  appartient à une superfamille de molécules régulant les systèmes de défense immunitaire, la survie cellulaire et l'organogenèse.<sup>[1]</sup>

Le terme TNF regroupe trois types de molécules: le TNF $\alpha$  et les lymphotoxines  $\alpha$  et  $\beta$  (LT  $\alpha$  et  $\beta$ ).<sup>[1]</sup>

Seul le TNF $\alpha$  sera abordé dans cette thèse.

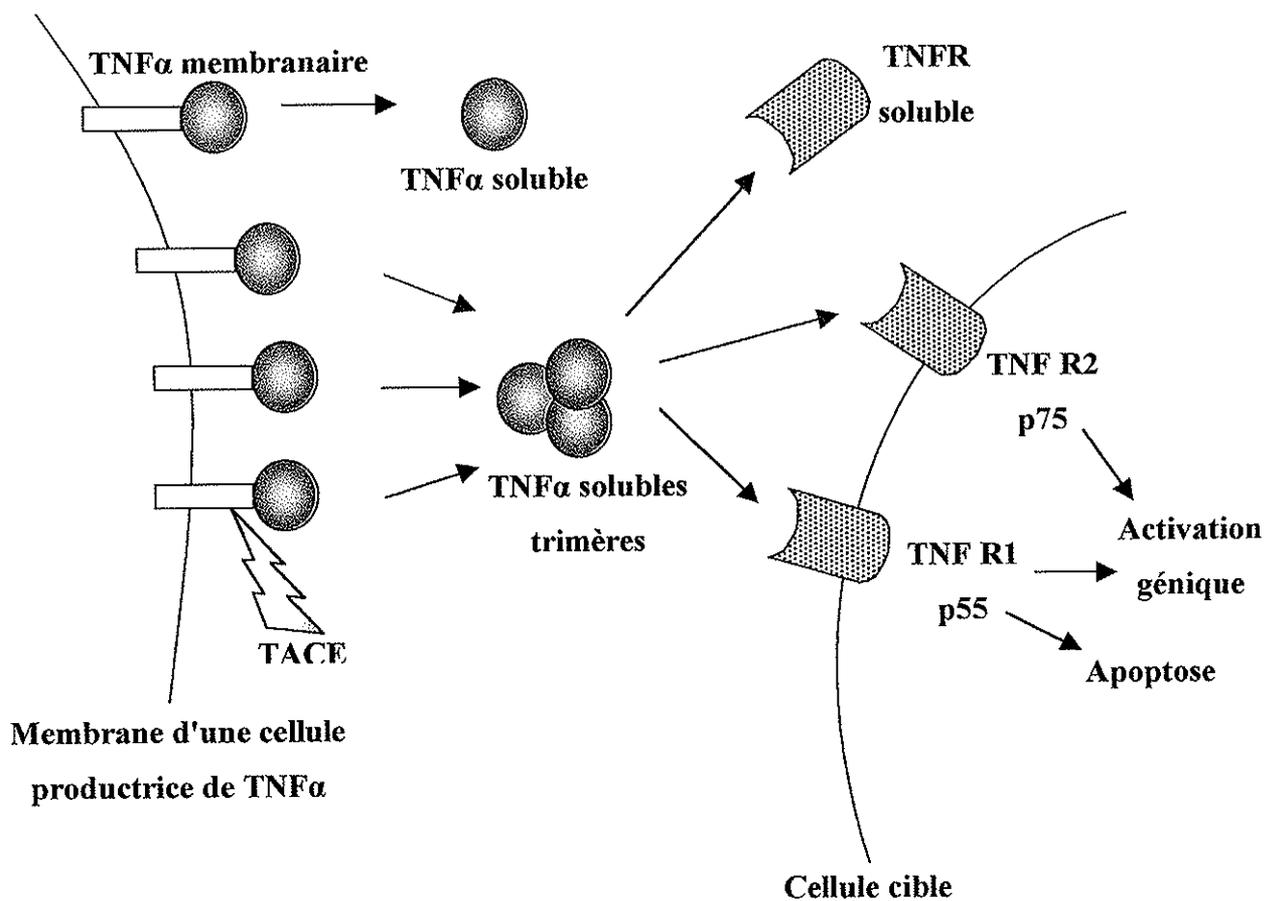
### **2.1 Le TNF $\alpha$ : formes solubles et formes membranaires**

Le TNF $\alpha$  est produit sous la forme d'une protéine membranaire de 26 kDa. Celle-ci peut être clivée par une métalloprotéinase membranaire appelée *TNF convertase enzyme* (TACE). Cette forme soluble du TNF $\alpha$ , de 17 kDa, va s'assembler sous forme de trimère.<sup>[1]</sup>

Ainsi nous avons 2 formes biologiquement actives de TNF $\alpha$ : la forme membranaire qui agit lors de contacts cellulaires, la forme trimère soluble qui agit à distance: schéma 1.

### **2.2 Les récepteurs du TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$  possède deux récepteurs, qui sont d'ailleurs communs avec la LT $\alpha$ . Il s'agit des *receptor tumor necrosis factor 1* (TNFR1 ou p55) et *receptor tumor necrosis factor 2* (TNFR2 ou p75). Ces deux récepteurs sont présents sur de nombreux types cellulaires, le TNFR2 étant surtout présent sur les leucocytes et les cellules endothéliales.<sup>[1]</sup>



**Schéma 1:** Le Tumor Necrosis Factor alpha et ses récepteurs

TNF R1 et R2 sont des glycoprotéines membranaires d'un poids moléculaire respectif de 55 kDa et 75 kDa.<sup>[2]</sup>

Ces deux récepteurs peuvent être libérés sous forme soluble par un clivage protéolytique ou sécrétés après épissage alternatif de leur acide ribonucléique (ARN) messenger.<sup>[1]</sup>

A l'état membranaire, ces récepteurs sont fonctionnels après s'être assemblés en trimère.

Selon leur forme, soluble ou membranaire, les récepteurs du TNF $\alpha$  ont deux fonctions:

- les formes membranaires, lors de leur liaison au TNF $\alpha$  (membranaire ou soluble), sont responsables de la signalisation intracellulaire entraînant soit l'apoptose soit l'activation génique de la cellule cible. Le TNFR1 est surtout responsable de l'apoptose alors que le TNFR2 est seulement responsable de l'activation génique
- les formes solubles sont des inhibiteurs physiologiques du TNF $\alpha$ , permettant ainsi une régulation naturelle de son activité.<sup>[1]</sup>

## **2.3 Origines cellulaires**

De nombreuses cellules sont capables de synthétiser du TNF $\alpha$ . Il s'agit principalement des monocytes et des macrophages, mais également à un moindre degré des lymphocytes B, des lymphocytes T (de type Th1), des cellules natural killer (NK), des polynucléaires neutrophiles, des fibroblastes, des cellules de Langerhans, des cellules épithéliales digestives, des mastocytes, des kératinocytes, des chondrocytes, des astrocytes.<sup>[1,2,3]</sup>

Toutes ces cellules possèdent des TNFR, ainsi que les gènes du TNF $\alpha$ , situés chez l'homme sur le chromosome 6 près des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité.<sup>[1,2]</sup>

## **2.4 Les principales étapes de la synthèse du TNF $\alpha$**

Dans la biologie du TNF $\alpha$ , il existe quatre étapes majeures: l'induction de la synthèse par divers stimuli infectieux ou immunitaires, la régulation post-transcriptionnelle, la libération de la forme soluble et l'activation des cellules cibles par fixation du TNF $\alpha$ .

### 2.4.1 Les inducteurs de sa synthèse

Il existe 2 grandes catégories de stimuli pouvant induire la synthèse de TNF $\alpha$ : les agents microbiens et les stimuli immunologiques.

Bactéries, virus, champignons et parasites peuvent déclencher cette synthèse. Mais le principal agent bactérien responsable est le lipopolysaccharide (LPS).

Parmi les stimuli immunologiques nous avons des cytokines (interleukine 1 [IL-1], TNF $\alpha$  [en effet le TNF $\alpha$  est capable de stimuler et amplifier sa propre synthèse: activité autocrine]), des facteurs de croissance (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF], *macrophage colony-stimulating factor* [M-CSF]), le fragment Fc des immunoglobulines ... mais également les tumeurs, les rejets de greffe et les agressions physiques (radiothérapie par exemple).<sup>[1,2]</sup>

### 2.4.2 Les voies de signalisation intracellulaire

Lorsqu'un inducteur se fixe sur son récepteur membranaire, il entraîne une activation des gènes du TNF $\alpha$ . Cette activation génique peut se faire principalement par deux voies de signalisation: celle du *nuclear factor  $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) ou celle des *mitogen activated protein kinase* (MAPK).

#### 2.4.2.1 La voie du *nuclear factor $\kappa$ B*

A l'état basal le NF- $\kappa$ B est inhibé dans le cytoplasme des cellules par l'I $\kappa$ B. Lors de l'activation de la cellule, l'I $\kappa$ B est phosphorylé, ce qui entraîne la libération du facteur de transcription NF- $\kappa$ B. Ce dernier va activer dans le noyau plusieurs gènes dont celui du TNF $\alpha$ .<sup>[1]</sup>

#### 2.4.2.2 La voie des *mitogen activated protein kinase*

La liaison du stimulus avec son récepteur va entraîner l'activation de kinases puis la synthèse d'un facteur de transcription: l'*activator protein 1* (AP-1). Ce facteur AP-1 va activer dans le noyau de nombreux gènes dont celui du TNF $\alpha$ .<sup>[1]</sup>

### 2.4.3 Régulation post-transcriptionnelle de l'ARN messenger du TNF $\alpha$

Quand une cellule productrice de TNF $\alpha$ , comme le macrophage, est stimulée, la transcription du gène des TNF est multipliée par trois alors que la production d'ARN messenger va l'être 100 fois et la synthèse de TNF $\alpha$  10 000 fois.<sup>[1]</sup>

Il est donc important qu'une régulation post-transcriptionnelle agisse en fonction des besoins en TNF $\alpha$  de la cellule.

Deux facteurs participent à cette régulation:

- les séquences *adenosine-uridine riche element* (AURE):

L'ARN messenger possède des séquences régulatrices dont l'AURE. Ce dernier va régler la dégradation et la translation de l'ARN du TNF $\alpha$ .

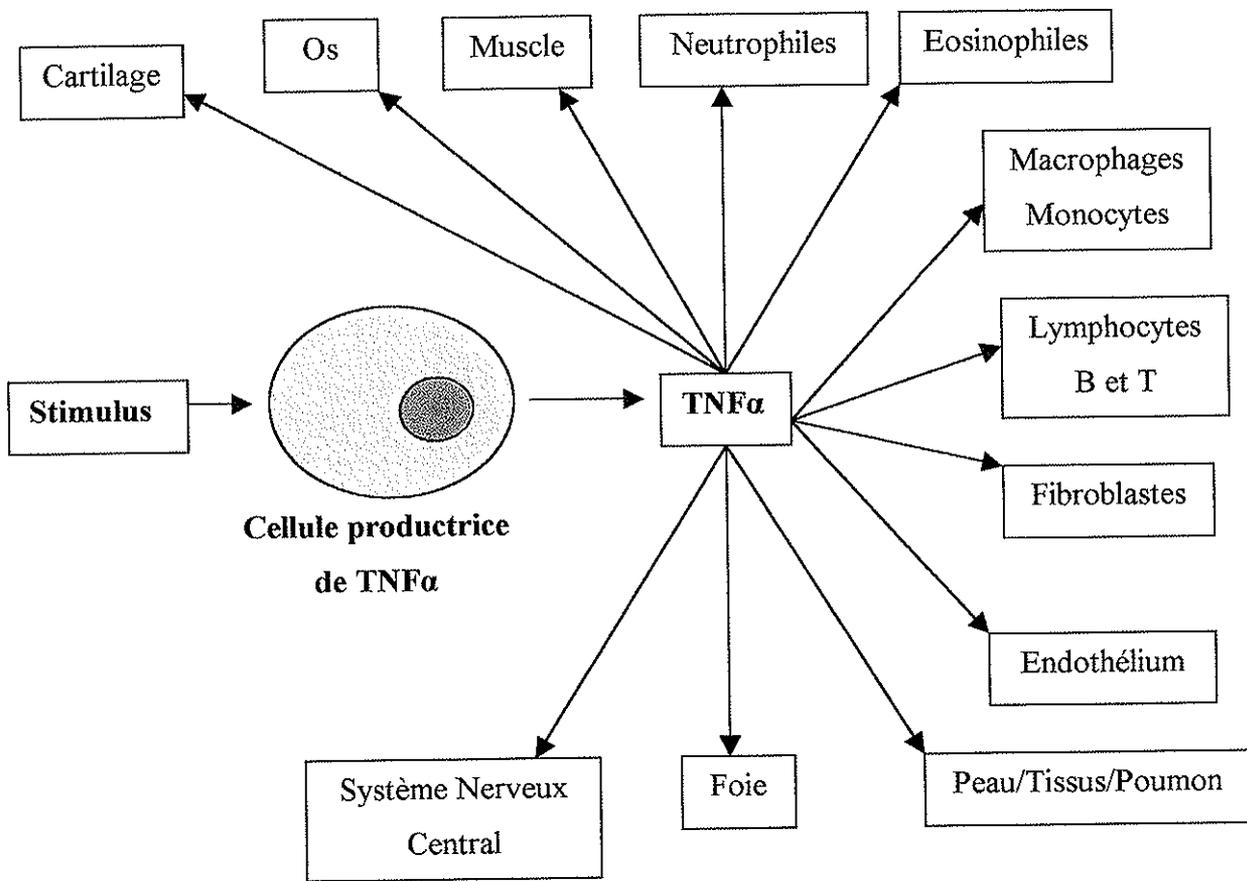
- les protéines *adenosine-uridine riche element binding-protein* (AUBP):

Le rôle stabilisateur et répresseur translationnel de l'AURE vis-à-vis de son ARN messenger s'exerce après fixation de l'AUBP. Ainsi à l'état basal, une cellule productrice de TNF $\alpha$  a l'AUBP fixé à la séquence AURE, bloquant ainsi l'ARN messenger. Ce blocage est levé lors de l'activation de la cellule.<sup>[1]</sup>

## 2.5 Activités biologiques

Le TNF $\alpha$  est une cytokine, c'est à dire une molécule qui assure la communication entre les cellules de plusieurs systèmes. Lorsque les cellules productrices sont activées par les stimuli précédemment cités, le TNF $\alpha$  libéré va agir sur de nombreux systèmes, organes ou cellules de l'organisme: schéma 2.

Historiquement, l'une des premières fonctions mise en évidence fut la nécrose de tumeurs d'où le terme de *tumor necrosis factor*.<sup>[2]</sup>



**Schéma 2:** Quelques exemples des cibles du TNF $\alpha$

Bien plus que cette activité anti-tumorale, le TNF $\alpha$  est avant tout une cytokine clé de la défense immunitaire innée. Pour lutter contre un agent infectieux, le TNF $\alpha$  possède de nombreuses actions.<sup>[1,2,3]</sup>

- sur le système nerveux central (SNC): il agit sur la thermorégulation en induisant la fièvre. Il est également responsable d'une hypotension, une cachexie, une augmentation des catécholamines voire d'un syndrome de choc
- sur le foie: il entraîne la synthèse de protéines de l'inflammation (dont la CRP) via l'IL-6 et une hypoalbuminémie
- sur les sites inflammatoires: il recrute des cellules en augmentant l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et cellulaires (sélectines, *inter-cellular adhesion molecule* [ICAM-1], *vascular cell adhesion molecule*

[VCAM-1]) et des chémokines (*monocyte chemoattractant protein-1* [MCP-1], IL-8 ...)

- il active les monocytes et les macrophages
- sur les neutrophiles, les cellules épithéliales, les chondrocytes ... le TNF $\alpha$  stimule la libération de molécules de défense immédiate: radicaux libres, monoxyde d'azote (NO), métalloprotéinases (MMP-1 et MMP-3)
- il induit l'apoptose des cellules infectées
- il stimule la synthèse de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) et celle de facteurs de croissance (GM-CSF)
- il active également le système immunitaire adaptatif en stimulant les lymphocytes T et B.

Le TNF $\alpha$  est donc capable d'activer de nombreuses cellules du système immunitaire: macrophage, monocyte, lymphocyte T et B, polynucléaire neutrophile, éosinophile.

Mais il a surtout une activité pro-inflammatoire puissante. Cela s'explique par sa capacité à induire la synthèse de nombreux facteurs pro-inflammatoires dont les leucotriènes, la prostaglandine E2 (PGE2), le TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le cortisol, et la multiplicité des sites où il exerce cette action: os, cartilage, poumons, endothélium vasculaire, foie, tube digestif, muscle, système nerveux central ...

Notons aussi parmi ces nombreuses activités biologiques que le TNF $\alpha$  agit:

- sur la coagulation: avec une activité pro-coagulante
- sur l'os: augmentation de la résorption osseuse par activation des ostéoclastes
- sur le cartilage: diminution de la synthèse de protéoglycanes, libération par les chondrocytes de NO, MMP, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et élastase
- sur la peau, les tissus, les poumons: infiltrat cellulaire, œdème, nécrose, hémorragie
- sur les muscles: protéolyse.

### **3 Rôles pathogènes du TNF $\alpha$**

Les rôles pathogènes du TNF $\alpha$  découlent directement de ses activités biologiques normales. Cependant, dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, il existe un déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires Th1 / cytokines anti-inflammatoires Th2, où le TNF $\alpha$  est surexprimé.

Les cytokines pro-inflammatoires sont principalement le TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et l'interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ).

Les cytokines anti-inflammatoires sont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13.

On divise les lymphocytes T chez l'homme en plusieurs groupes dont les cellules Th1 qui produisent les cytokines pro-inflammatoires et les cellules Th2 qui produisent les cytokines anti-inflammatoires.<sup>[4]</sup>

Lors du déséquilibre de la balance cytokinique, la production de cytokines pro-inflammatoires, par les cellules Th1 présentes en grand nombre, est fortement augmentée alors que la production de cytokines anti-inflammatoires n'est que faiblement augmentée.<sup>[3,5]</sup>

Les cytokines anti-inflammatoires assurant une régulation de l'inflammation se trouvant déficitaires, celles pro-inflammatoires, dont le TNF $\alpha$ , voient leurs activités biologiques accrues.

#### **3.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde**

Par son caractère inflammatoire, sa chronicité, ses conséquences sur la structure articulaire, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est probablement la maladie chronique qui traduit le mieux le rôle physiopathologique direct des cytokines.<sup>[4]</sup>

Par son rôle central dans la cascade des cytokines, le TNF $\alpha$  est une cytokine clé dans la PR et donc une cible thérapeutique privilégiée.<sup>[5]</sup>

### 3.1.1 Définition – symptomatologie

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par des arthrites des membres (atteinte initiale souvent distale puis extension à d'autres articulations avec une tendance à la symétrie), des synovites prolifératives (pannus synovial) agressives provoquant des érosions osseuses et une dégradation des cartilages (responsables de déformations), et des désordres auto-immuns (facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-(pro-)filaggrine).<sup>[6]</sup>

Elle est considérée comme une maladie auto-immune systémique dont l'évolution progressive provoque des atteintes articulaires et extra-articulaires.<sup>[7]</sup>

Il s'agit de la plus fréquente et la plus grave des arthrites rhumatismales chroniques.

Elle est observée dans les deux sexes et à tout âge. Cependant la PR est plus fréquente chez la femme (atteinte au moins deux fois plus que l'homme), plutôt entre 30 et 50 ans.<sup>[6]</sup>

La PR représente un véritable problème de santé publique car c'est une pathologie très handicapante: 50 % des malades sont contraints d'arrêter leur activité professionnelle dans les 10 ans suivant l'apparition des premiers symptômes cliniques.<sup>[7]</sup>

Cette maladie, bien qu'étant grave et invalidante, ne met pas en jeu le pronostic vital du patient. On a toutefois démontré récemment que les patients atteints de PR avaient une espérance de vie écourtée de l'ordre de 5 ans (7 ans pour les hommes et 3 ans pour les femmes).<sup>[8]</sup>

Le pronostic vital peut être menacé dans les formes graves liées à une vascularite rhumatoïde disséminée ou lorsque se développe une amylose conduisant en quelques années à une insuffisance rénale.<sup>[6]</sup>

Cliniquement, la PR se caractérise par:

- des arthrites: les articulations distales des membres sont en général les premières touchées, de façon bilatérale (aux membres supérieurs: poignets, métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP); aux

membres inférieurs: sous-taliennes, médiotarsiennes, chevilles et genoux). Avec le temps il y a une extension topographique aux articulations distales, épaules, rachis cervical...

- des synovites caractérisées par des douleurs, une chaleur locale cutanée, une limitation des mouvements articulaires, une tuméfaction articulaire (tissulaire ou liquidienne)
- des lésions péri-articulaires: des ténosynovites (atteinte inflammatoire des tendons et de leurs gaines synoviales), des bursites
- des manifestations extra-articulaires: fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement, nodules rhumatoïdes (de grande valeur diagnostique), amyotrophie, myalgies...<sup>[6]</sup>

La synoviale rhumatoïde se caractérise par une hypertrophie des villosités, une prolifération des cellules synoviales de surface, une infiltration par des cellules inflammatoires, des dépôts de fibrine, des foyers de cellules nécrosées, une hypervascularisation.<sup>[6]</sup>

La PR s'étend sur de très nombreuses années. L'atteinte inflammatoire des articulations entraîne des déminéralisations, des érosions osseuses, des pincements d'interlignes articulaires, des géodes. Cela aboutit à des raideurs et des déformations articulaires définitives.<sup>[6]</sup>

### **3.1.2 Physiopathologie**

L'origine de la polyarthrite rhumatoïde reste inconnue. C'est une maladie plurifactorielle dépendant de la combinaison de plusieurs éléments.

#### **3.1.2.1 Une susceptibilité génétique**

Parmi les gènes du système HLA de classe II, les gènes HLA-DR (allèles HLA-DR4, HLA-DR1) sont liés à une susceptibilité génétique pour la PR. Un au moins de ces gènes est présent chez environ 80 % des patients souffrant de PR contre environ 35 % dans la population normale.<sup>[6]</sup>

### 3.1.2.2 Des facteurs favorisants

L'implication de facteurs environnementaux reste très discutée (virus, bactéries...). Des facteurs endocriniens semblent intervenir dans le développement de cette maladie. On peut observer un plus grand nombre de cas chez la femme, une fréquente survenue autour de la ménopause, des rémissions provoquées par une grossesse avec reprise évolutive à la suite de l'accouchement. De plus, il a été observé une fréquence apparemment significative de survenue de la maladie dans les mois suivant un traumatisme psychologique.<sup>[6]</sup>

### 3.1.2.3 D'importantes perturbations du système immunitaire

Point essentiel de la physiopathologie, plusieurs perturbations du système immunitaire caractérisent la maladie: production d'auto-anticorps, phénomènes inflammatoires chroniques.

Il existe deux théories concernant l'origine des perturbations immunologiques. D'une part, les lymphocytes T, activés par un antigène causal qui reste à identifier, sembleraient être à l'origine du déclenchement des anomalies immunologiques, donc de la maladie. L'activation des lymphocytes T provoque leur migration intra-articulaire. Leur interaction avec les cellules mésenchymateuses augmente le recrutement de leucocytes. Par la suite la place des lymphocytes T s'amenuise au profit des monocytes et des macrophages. La seconde conception met en avant une localisation initiale au niveau des articulations. Dans cette théorie, les cellules mésenchymateuses résidentes, en particulier des fibroblastes ou synoviocytes, prennent un morphotype qualifié de pseudo-transformé. Cette activation entraîne alors la migration accrue des lymphocytes T qui devraient contribuer à l'élimination de la réaction initiale et de l'agent causal. Cette réaction aboutit à un processus chronique.<sup>[9]</sup>

L'inflammation synoviale comprend une étape de néovascularisation critique facilitant le recrutement des lymphocytes, monocytes et polynucléaires sanguins.

Les plasmocytes provenant de la différenciation des lymphocytes B sont responsables de la sécrétion des auto-anticorps: facteurs rhumatoïdes

(immunoglobulines IgM), anticorps anti-(pro-)filaggrine (ce sont des anticorps anti-périnucléaires, anti-kératine et anti-citrulline).<sup>[6]</sup>

L'activation des monocytes et macrophages est responsable de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires: TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8. Ces cytokines ont des effets systémiques: fièvre, asthénie par effet hypothalamique, hyperleucocytose et hyperplaquetose par effet médullaire, élévation du taux de protéine C réactive (CRP) via l'IL-6 par effet hépatique. Ces cytokines ont surtout des effets locaux qui contribuent à l'initiation et à la chronicité du processus inflammatoire intra-articulaire: libération de métalloprotéinases entraînant la destruction du cartilage et des structures articulaires.<sup>[9]</sup>

L'interaction entre les cellules d'origine sanguine et les cellules mésenchymateuses provoque une prolifération pseudo-tumorale de la synoviale: le pannus.

### 3.1.3 Responsabilités du TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  compte de nombreuses actions directes ou indirectes (via l'IL-1) dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde.

L'hypersécrétion de TNF $\alpha$  est responsable:

- d'une augmentation de l'expression des adhésines (sélectines, ICAM-1, VCAM-1) et des chémokines (IL-8, MCP-1, RANTES [*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*]). Cela augmente la migration intrasynoviale des lymphocytes et polynucléaires neutrophiles
- d'une augmentation de l'expression des facteurs d'angiogénèse: VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PAF (*platelet activating factor*), monoxyde d'azote, VCAM-1 soluble, facilitant la néoangiogénèse synoviale
- d'une augmentation de l'expression des cytokines et facteurs de croissance pro-inflammatoires: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF, LIF
- d'une diminution de l'expression des cytokines anti-inflammatoires: IL-10, IL-4

- d'une augmentation des médiateurs de l'inflammation tels que la prostaglandine E2, le NO, le PAF, des radicaux libres, des leucotriènes, provoquant les lésions tissulaires
- d'un effet procoagulant
- d'une prolifération des synoviocytes fibroblastiques augmentant le pannus synovial
- de l'induction de la chondrolyse par inhibition de la synthèse de la matrice extracellulaire par les chondrocytes et augmentation de la synthèse intra-articulaire de metalloprotéinases de type collagénase (MMP-1), gélatinase (MMP-2 et 9) et stromélysine 1 (MMP-3)
- de l'induction de l'ostéolyse par inhibition de la formation osseuse par les ostéoblastes et activation de la résorption osseuse par les ostéoclastes
- d'effets systémiques: protéolyse, lipolyse, synthèse de protéines de l'inflammation (CRP) par le foie, fièvre, anorexie...<sup>[1]</sup>

## 3.2 Dans la maladie de Crohn

Cette pathologie chronique du tube digestif est un second exemple mettant en avant le rôle important du TNF $\alpha$  dans le processus inflammatoire responsable de lésions tissulaires.

### 3.2.1 Définition – symptomatologie

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre simultanément ou successivement n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus.<sup>[10]</sup>

Les localisations les plus fréquentes sont l'iléon, le côlon et l'anus.<sup>[10,11]</sup>

Cette maladie se caractérise macroscopiquement par une atteinte segmentaire du tube digestif; il existe des zones intercalaires saines. La MC est responsable d'un épaissement pariétal, d'ulcérations, de fissures, de fistules, de pseudopolypes et de sténoses.<sup>[11]</sup>

D'un point de vue histologique, nous observons des granulomes épithélioïdes (ce sont des amas cellulaires, le plus souvent de lymphocytes), la présence d'intervalles de muqueuse histologiquement saine, une inflammation focale et transmurale de la muqueuse.<sup>[11]</sup>

C'est une affection cosmopolite qui est plus répandue dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. La moitié des cas apparaissent entre 20 et 50 ans. Bien que son origine reste inconnue, on sait que les lésions intestinales sont dues à une activation non contrôlée du système immunitaire muqueux.

La MC se caractérise cliniquement par des douleurs abdominales, des diarrhées, des rectorragies, une atteinte périnéale (écoulement anal purulent provenant de fistules, douleurs périnéales venant d'abcès), une anorexie, un amaigrissement, de la température ainsi que des signes extra-digestifs (atteinte rhumatologique, lésions cutanées ou oculaires).<sup>[11]</sup>

Les fistules sont une conséquence directe de l'inflammation transmurale et des fissures.

Le pronostic vital à long terme est peu favorable. La plupart des décès sont liés aux complications septiques de la maladie.<sup>[12]</sup>

### **3.2.2 Physiopathologie**

La maladie de Crohn est une maladie à médiation immunitaire dont l'étiologie reste encore inconnue. Les lésions intestinales sont dues à une hyperactivation non contrôlée des systèmes immunitaires muqueux. En amont de cette activation interviennent des facteurs environnementaux (mode de vie, agents infectieux...) et des facteurs génétiques.

#### **3.2.2.1 Facteurs génétiques**

Une susceptibilité génétique est fortement suggérée par plusieurs observations:

- il existe une fréquence importante des formes familiales (8 à 40 % des cas) présentant des similitudes cliniques entre elles et un début plus précoce
- un facteur ethnique est démontré pour les populations juives ashkénazes originaires d'Europe centrale
- il y a un haut degré de concordance pour la maladie chez les jumeaux homozygotes <sup>[10]</sup>

#### 3.2.2.2 Facteurs environnementaux

Il existe un gradient nord-sud avec une fréquence plus élevée dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Ce gradient nord-sud se retrouve même au sein de l'Europe.

L'incidence de la MC augmente régulièrement en Europe depuis les années 1950.

Le tabagisme actif augmente le risque d'apparition de la maladie et aggrave l'évolutivité des lésions.

De plus certains agents infectieux pourraient avoir un rôle dans le déclenchement et/ou la pérennisation de la MC: mycobactéries, flore saprophyte endogène.<sup>[11]</sup>

#### 3.2.2.3 Facteurs immunologiques

Le facteur essentiel responsable de cette maladie est l'hyperactivation de l'immunité cellulaire et humorale de la muqueuse intestinale.

Cette activation du système immunitaire muqueux pourrait être due à une stimulation antigénique accrue mais aussi à une anomalie de la régulation de la réponse immunitaire.

Cela entraîne une augmentation importante de la densité, dans la muqueuse intestinale, des lymphocytes T, des plasmocytes et des macrophages. Ces cellules immunitaires sont responsables d'une production exagérée de cytokines inflammatoires: IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, TGF $\beta$  et IFN $\gamma$ . Ces médiateurs de l'inflammation sont responsables de la lyse cellulaire et de la destruction de la matrice extracellulaire. L'activation des collagénases, des métalloprotéinases et de l'élastase participent à la destruction de la matrice et des parois vasculaires. L'ischémie est favorisée par l'hypercoagulabilité. La fibrose est la conséquence de

la destruction tissulaire et d'une synthèse accrue de collagène par les fibroblastes sous l'action des cytokines et des facteurs de croissance.<sup>[10]</sup>

### **3.2.3 Responsabilités du TNF $\alpha$**

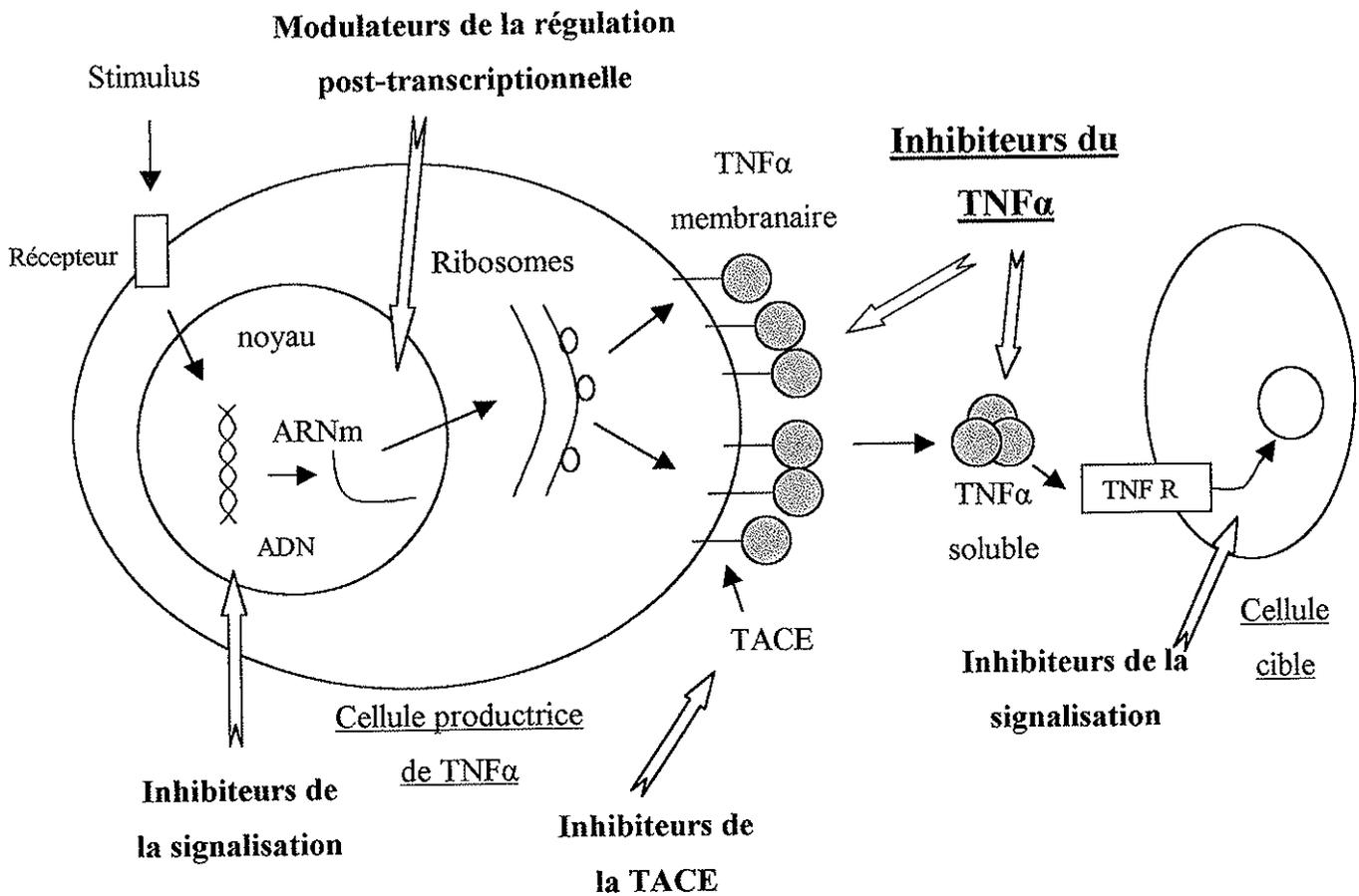
Au cours de la MC, une surexpression de TNF $\alpha$  est présente dans la muqueuse, la sous-muqueuse, la séreuse, les granulomes, les centres germinatifs des follicules lymphoïdes et la graisse mésentérique.

Cette synthèse anormale de TNF $\alpha$  est principalement due aux macrophages dans la lamina propria et aux adipocytes et macrophages du mésentère.<sup>[11]</sup>

Ainsi les activités biologiques du TNF $\alpha$  vont être exagérées:

- inflammation transmurale de la muqueuse intestinale
- recrutement important des leucocytes en augmentant l'expression des molécules d'adhésion. Ces leucocytes sont responsables d'une hyperplasie lymphoïde diffuse et de granulomes
- stimulation de la synthèse d'interférons, de radicaux libres, de leucotriènes, du PAF... participant à l'inflammation
- libération de métalloprotéinases, de collagénases, de radicaux libres provoquant des lésions tissulaires
- activité procoagulante favorisant l'ischémie
- les différentes activités pro-inflammatoires du TNF $\alpha$  induisant une destruction cellulaire sont responsables des ulcérations, fissures et fistules.

## 4 Stratégies thérapeutiques anti-TNF $\alpha$



**Schéma 3: Différentes stratégies anti-TNF $\alpha$**

La connaissance des étapes fondamentales de la biologie du TNF $\alpha$  permet d'envisager différentes stratégies thérapeutiques permettant de bloquer son action. Différentes voies d'action sont possibles: inhiber sa production, inhiber son action biologique, inhiber l'activation des cellules cibles: schéma 3. De ces différentes méthodes d'inhibition du TNF $\alpha$  découlent les différentes molécules anti-TNF $\alpha$  actuellement disponibles.

## 4.1 Différentes voies d'action

### 4.1.1 Inhibiteurs de la signalisation intra-cellulaire

On peut agir sur les 2 principales voies de signalisation induisant la synthèse de TNF $\alpha$ : la voie des MAPK et celle de NF- $\kappa$ B.

#### 4.1.1.1 Inhibiteurs des *mitogen activated protein kinases*

Ils agiront sur les trois voies impliquées dans la régulation des gènes Fos et Jun formant AP-1:

→ inhibiteurs de "Jun kinase": la voie de Jun kinase (JNK) régule l'expression du TNF $\alpha$  mais aussi de différentes métalloprotéinases. Un inhibiteur spécifique de JNK a été identifié; il entraîne une réduction de la production de TNF $\alpha$ , de MMP, de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et aussi d'IL-2 et d'interféron  $\gamma$ .

→ inhibiteurs de p38: il existe plusieurs inhibiteurs de p38 MAPK. Ils sont capables d'inhiber la transcription de différentes cytokines et d'agir sur les protéines AUBP. Ainsi ils bloquent la production de TNF $\alpha$  mais aussi d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et de COX-2.

→ inhibiteurs de *extracellular signal regulated kinase* (ERK): il existe plusieurs inhibiteurs de *mitogen-activated protein external signal-regulated kinase kinase 1* (MEKK-1), une kinase essentielle de la voie ERK. Ces inhibiteurs sont capables de bloquer l'activation et la prolifération des lymphocytes T.<sup>[1]</sup>

#### 4.1.1.2 Inhibiteurs de *nuclear factor $\kappa$ B*

Plusieurs cibles sont également possibles.

Les inhibiteurs du protéosome vont agir en empêchant la libération de NF- $\kappa$ B par I $\kappa$ B.

Les radicaux libres peuvent activer NF- $\kappa$ B donc des anti-oxydants peuvent moduler l'activation de NF- $\kappa$ B.

Les inhibiteurs de I $\kappa$ B kinases vont agir sur le site ATP de phosphorylation de cette kinase. Ils réduisent fortement la production de TNF $\alpha$ , mais ils n'agissent pas que

sur le TNF $\alpha$  car plus de 70 gènes interviennent dans l'inflammation sous la dépendance de NF- $\kappa$ B.

D'autres molécules plus connues mais moins spécifiques comme les corticoïdes, la mésalamine et la ciclosporine sont capables de réduire la synthèse de TNF $\alpha$  en agissant sur la voie des MAPK (AP-1) et de NF- $\kappa$ B. [1]

#### 4.1.1.3 Inhibiteurs de la transcription par modification de la concentration en acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc)

Toute molécule capable d'augmenter le taux d'AMPc intra-cellulaire peut inhiber la synthèse de TNF $\alpha$ . Il s'agit des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type IV (enzyme de dégradation de l'AMPc), des prostanoïdes (PGE2 et prostacycline, activant l'adenylate cyclase) et des immunoglobulines intra-veineuses polyvalentes. [1]

### 4.1.2 Régulateurs des mécanismes post-transcriptionnels de l'ARN messager du TNF $\alpha$

La régulation post-transcriptionnelle de TNF $\alpha$  est une étape fondamentale dans la synthèse de cette cytokine.

Lors de l'activation cellulaire, les protéines *adenosine-uridine rich element binding protein*(AUBP) répressives sont phosphorylées, libérant ainsi les séquences AURE.

La modulation des protéines AUBP est une autre voie thérapeutique prometteuse.

Le thalidomide, de mécanisme d'action complexe, agirait en stabilisant l'ARN messager du TNF $\alpha$ , vraisemblablement en bloquant la voie de p38. Cependant son efficacité est contre-balancée par ses effets indésirables parfois graves, ce qui justifie la recherche d'analogues mieux tolérés. [1]

### 4.1.3 Inhibiteurs de la libération membranaire du TNF $\alpha$

Ce sont les inhibiteurs de la TACE. L'inhibition de la TACE pourrait être une voie de blocage du TNF $\alpha$  inhibant ainsi sa libération membranaire. Cependant les

inhibiteurs de la TACE auraient une action non spécifique bloquant d'autres mécanismes biologiques.<sup>[1]</sup>

#### **4.1.4 Inhibiteurs de l'activité biologique du TNF $\alpha$**

Il en existe deux catégories: les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles.

##### **4.1.4.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$**

Ce sont des anticorps qui vont agir sur le TNF $\alpha$  soluble et membranaire sans inhiber les lymphotoxines  $\alpha$  et  $\beta$ . Il existe différents anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$ : chimériques, humains, pégylés.

Les anticorps monoclonaux complexent le TNF $\alpha$  soluble bloquant son activité et entraînant sa dégradation. Ils peuvent également se fixer sur le TNF $\alpha$  membranaire induisant potentiellement la lyse de la cellule en présence du complément (ce qui est le cas pour l'infliximab, IgG1 capable de fixer le complément).<sup>[1]</sup>

##### **4.1.4.2 Récepteurs solubles**

Contrairement aux anticorps dirigés contre le TNF $\alpha$ , les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  existent naturellement (TNF R1 et R2) et sont des inhibiteurs physiologiques du TNF $\alpha$ .

Les récepteurs solubles vont complexer le TNF $\alpha$  soluble, bloquant son activité et entraînant sa dégradation. Ils peuvent également fixer le TNF $\alpha$  membranaire mais n'entraînent pas la lyse cellulaire.<sup>[1]</sup>

#### **4.1.5 Inhibiteurs de l'activation cellulaire induite par le TNF $\alpha$**

Deux voies sont possibles. D'une part, on peut utiliser des modificateurs de la structure *pre ligand binding assembly domain* (PLAD) des monomères des récepteurs de TNF $\alpha$ . Il est envisageable de bloquer les séquences PLAD des monomères formant le récepteur trimère actif du TNF $\alpha$ . Le défaut d'assemblage des monomères rendrait ce récepteur non fonctionnel.

D'autre part, on peut utiliser des inhibiteurs de la signalisation intracellulaire. La fixation du TNF $\alpha$  sur ses récepteurs entraîne la transcription de nombreux gènes

essentiellement par la voie de NF- $\kappa$ B et des MAPK. Ainsi nous retrouvons les stratégies d'inhibition de la signalisation intra-cellulaire précédemment vues.<sup>[1]</sup>

## **4.2 Les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$ disponibles**

Actuellement cinq molécules entrant dans la classe des anticorps monoclonaux et des récepteurs solubles du TNF $\alpha$  sont à l'étude ou déjà commercialisées.

Il s'agit de trois anticorps monoclonaux et de deux récepteurs solubles.

Parmi les anticorps monoclonaux, nous avons deux anticorps monoclonaux chimériques homme-souris: l'infliximab et le CDP571, et un anticorps monoclonal humain: l'adalimumab.

→ L'infliximab (ou cA2) est un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  chimérique. Il se compose de la région Fab d'un anticorps murin dirigé contre le TNF $\alpha$  humain (25% de la molécule) et du Fc d'une IgG1 humaine (75%).<sup>[1,13]</sup> Il est commercialisé sous le nom de Remicade<sup>®</sup>.

→ L'adalimumab (ou D2E7) est un anticorps monoclonal de séquence entièrement humanisée : c'est une IgG1 humaine.<sup>[1,13]</sup> Il est commercialisé en France depuis fin 2003 par le laboratoire Abbott sous le nom d'Humira<sup>®</sup>. Indiqué dans le traitement de la PR, il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.<sup>[13]</sup>

→ Le CDP571 est un anticorps monoclonal chimérique dont seule la région déterminante complémentaire (CDR) est d'origine murine (5%).<sup>[5,13]</sup> Et il se compose à 95% d'une IgG4 humaine.<sup>[3]</sup> Il ne possède pas d'AMM.

Les récepteurs solubles sont des protéines de fusion entre le fragment Fc d'immunoglobulines de type IgG1 et le domaine extra-cellulaire du récepteur du TNF $\alpha$  p75 ou p55 sous forme dimère.<sup>[1,3]</sup>

→ L'etanercept est une protéine de fusion entre le Fc d'une IgG1 et le dimère du récepteur p75 (TNFR2).<sup>[1,5]</sup> Il est commercialisé sous le nom d'Enbrel®.

→ Le lenercept est une protéine de fusion entre le Fc d'une IgG1 et le dimère du récepteur p55 (TNFR1). Il est développé par le laboratoire Roche mais ne possède pas d'AMM.<sup>[5]</sup>

De plus sont à l'étude des formes pégylées, c'est à dire associées au polyéthylène glycol, d'anticorps monoclonaux et de récepteurs solubles afin d'augmenter leur demi-vie, donc de diminuer la fréquence d'administration de ces produits. Sont à l'étude un récepteur soluble p55 pégylé et le domaine Fab d'un anticorps anti-TNF $\alpha$  pégylé.<sup>[1,5]</sup>

## **5 Descriptif comparatif de l'etanercept et de l'infliximab**

Avec l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab sont les seuls traitements immunologiques anti-TNF $\alpha$  actuellement disponibles sur le marché.

Malgré leur différence structurale, pour l'un, un anticorps, pour l'autre un récepteur, ces deux produits possèdent une certaine analogie: indications communes, grande efficacité, bonne tolérance, ... Pour cette raison, nous allons détailler ces deux médicaments en les mettant en parallèle afin de dégager leurs similitudes et leurs différences.

L'infliximab est la dénomination commune internationale (DCI) de la spécialité Remicade®. Le laboratoire Centocor B.V. est titulaire d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2001 pour cette spécialité. Ce médicament est exploité par le laboratoire Schering-Plough.

L'etanercept est la DCI de la spécialité Enbrel®. Le laboratoire Wyeth-Lederlé, qui possède et commercialise ce produit, est titulaire d'une AMM européenne depuis

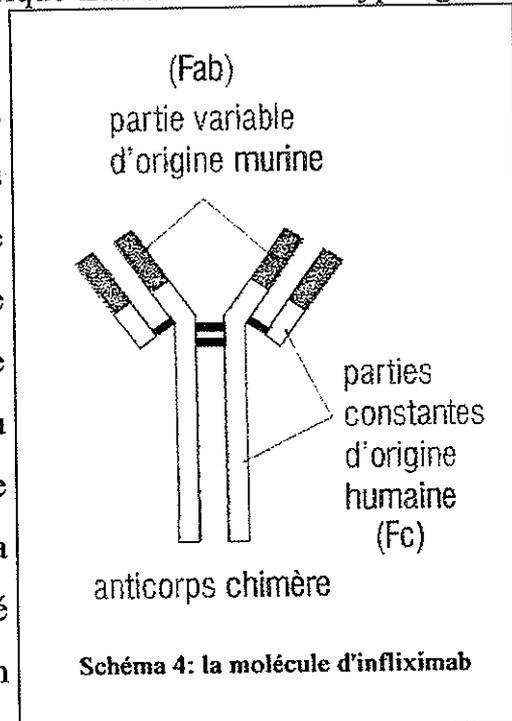
septembre 2002 (cette spécialité était disponible avant cette date en France sous autorisation temporaire d'utilisation [ATU]).

## 5.1 Description des molécules

### 5.1.1 L'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris de type IgG1: schéma 4.

L'intérêt d'un anticorps monoclonal réside dans sa grande spécificité antigénique. En effet, lors de l'activation du système immunitaire, de nombreux lymphocytes B produisent toute une gamme d'anticorps de spécificités différentes: ce sont des anticorps polyclonaux. Pour la mise au point de Remicade<sup>®</sup>, une seule lignée de lymphocytes B a été sélectionnée pour sa capacité à produire un anticorps de spécificité bien connue contre le TNF $\alpha$  humain: c'est un anticorps monoclonal.



De plus, cet anticorps monoclonal est dit chimérique car il contient les régions fixes d'une espèce (humaine) et les régions variables d'une autre (murine). Un anticorps murin est rapidement éliminé par l'organisme. De plus, étant reconnu comme une protéine étrangère, il provoque la fabrication d'anticorps humains anti-anticorps de souris, ce qui diminue son efficacité thérapeutique, et peut même entraîner des réactions allergiques. Ainsi en diminuant sa proportion murine, un anticorps chimérique aura une demi-vie d'action plus longue et une immunogénicité diminuée par rapport à un anticorps exclusivement murin: cela permet d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique.<sup>[14]</sup>

L'infliximab est construit par fusion des régions antigéniques variables (Fab) d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le TNF $\alpha$  humain, appelé A2, avec les

régions constantes (Fc) d'une immunoglobuline IgG1 humaine.<sup>[8,15]</sup> Son poids moléculaire est d'environ 149 kilodaltons.

### 5.1.2 L'etanercept

L'etanercept est un récepteur soluble humain recombinant du TNF $\alpha$ : schéma 5.

C'est un dimère obtenu par fusion de 2 molécules du domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain du TNF $\alpha$  (TNFR2 ou p75) avec le domaine constant Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine.<sup>[7,16]</sup>

La structure dimérique d'Enbrel<sup>®</sup> lui confère une plus grande affinité pour le TNF $\alpha$  que le monomère. De plus, la portion Fc de l'immunoglobuline augmente sa demi-vie plasmatique.<sup>[7]</sup>

L'etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire est d'environ 150 kilodaltons.<sup>[7]</sup>

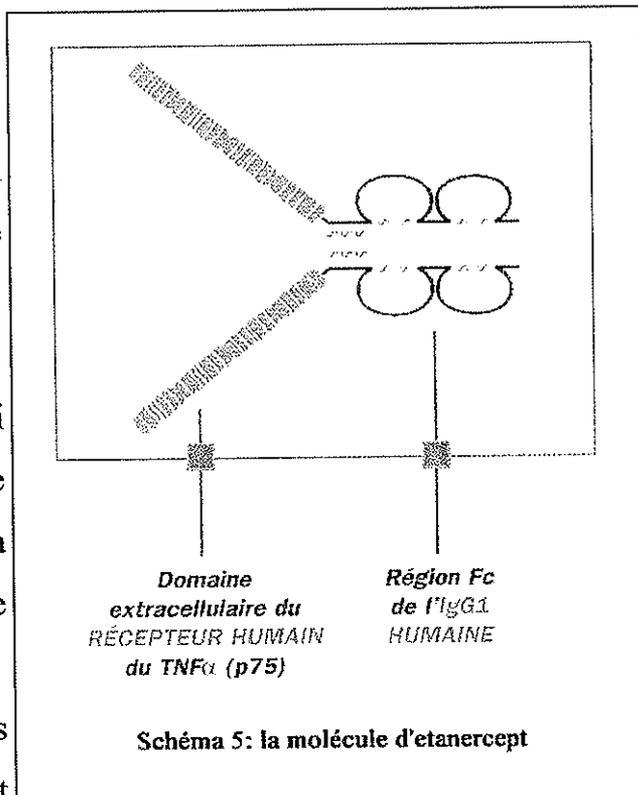


Schéma 5: la molécule d'etanercept

## 5.2 Mise au point et production

Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> sont deux médicaments d'immunothérapie produits par génie génétique.

Schématiquement, l'ADN codant pour l'anticorps ou le récepteur est isolé puis associé à la séquence d'ADN codant pour la partie Fc d'une IgG1 humaine. Cela forme un ADN recombinant (ADNr). Ce dernier est transféré dans une lignée de cellules prolifératives où il sera transcrit. Les cellules sont mises en culture dans des bioréacteurs. Les anticorps ou les récepteurs ainsi produits sont recueillis puis suivent plusieurs étapes de purification et de concentration.

La mise au point de l'infliximab débute par une étape où l'on fabrique des cellules immortelles sécrétrices d'anticorps: ce sont des hybridomes. Un hybridome est une cellule hybride provenant de la fusion d'un lymphocyte B et d'une cellule myélomateuse (cellule immortelle). Pour cela, on provoque l'immunisation d'une souris par le TNF $\alpha$  humain. Puis la rate est prélevée et les lymphocytes B en sont extraits. On fait fusionner les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps avec des cellules myélomateuses qui ne produisent pas d'anticorps mais qui peuvent croître éternellement. On obtient des hybridomes. Puis il y a plusieurs étapes de sélection des hybridomes produisant l'anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  de spécificité voulue. L'étape suivante est la fabrication, par génie génétique, de cellules capables de synthétiser un anticorps hybride dit chimérique: il s'agit de toutes les régions variables (Fab), y compris les régions déterminant la complémentarité (CDRs), d'un anticorps monoclonal de souris greffées sur les régions constantes (Fc) d'un anticorps humain. Pour cela on isole les gènes codant pour la région constante d'un anticorps humain et les gènes codant pour les régions variables de l'anticorps murin. On joint les gènes pour former un ADN recombinant (ADNr). Puis on transfère l'ADN recombinant dans une cellule myélomateuse immortelle selon une technique appelée transfection. Nous obtenons un transfectome capable de produire en grande quantité des anticorps monoclonaux en partie humains et en partie murins.

La dernière étape est la phase de production industrielle. Les transfectomes sont mis en culture cellulaire dans des bioréacteurs: il s'agit d'incubateurs où les éléments nutritifs sont apportés par perfusion continue. Les anticorps produits sont récupérés dans le surnageant. Ces bioréacteurs permettent la production de plusieurs kilos d'anticorps. Les anticorps monoclonaux chimériques produits subissent plusieurs étapes de purification selon différentes techniques: chromatographie, échange ionique, filtration. Ce sont, en partie, ces étapes de purification qui expliquent le coût élevé de production de tels médicaments.<sup>[14]</sup>

La mise au point et la production industrielle de l'etanercept suivent les mêmes étapes. Tout d'abord, la séquence ADN codant pour le récepteur p75 humain du TNF $\alpha$  a été cloné à partir de lymphocytes, puis liée à la séquence ADN codant pour la partie constante d'un anticorps IgG1 humain. L'ADN recombinant ainsi obtenu est transféré dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (cellules CHO). Nous obtenons des transfectomes capables de produire une protéine de fusion. L'étape finale de production industrielle amène également ces transfectomes en culture cellulaire dans des bioréacteurs. Les protéines d'etanercept produites subissent comme l'infliximab plusieurs étapes de purification.<sup>[17]</sup>

### 5.3 Indications thérapeutiques

Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> sont deux spécialités ayant des indications thérapeutiques en rhumatologie.

Ils sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond, dont le méthotrexate.<sup>[16,18]</sup>

Contrairement à Enbrel<sup>®</sup>, l'utilisation de Remicade<sup>®</sup> dans la polyarthrite rhumatoïde se fait uniquement en association avec le méthotrexate (pour une meilleure tolérance).

Enbrel<sup>®</sup> est également indiqué:

→ dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par méthotrexate

→ dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate

→ dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.<sup>[16]</sup>

Depuis mai 2003, Remicade<sup>®</sup> possède une AMM pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des

marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.<sup>[18]</sup>

Remicade<sup>®</sup> possède également une application thérapeutique en gastro-entérologie:

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

→ le traitement de la maladie de Crohn fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit.<sup>[18]</sup>

A l'exception du traitement par Enbrel<sup>®</sup> de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par méthotrexate, toutes les indications de ces deux anti-TNF $\alpha$  sont limitées à un traitement de seconde intention. Le coût très élevé de ces thérapeutiques innovantes limite leur utilisation en dernière intention après échec des traitements conventionnels moins onéreux.

Remicade<sup>®</sup> ne peut être administré qu'en milieu hospitalier. En revanche, Enbrel<sup>®</sup> est administré en ambulatoire: il est d'ailleurs disponible dans les officines de ville pour trois de ses quatre indications.

Ceci est la conséquence de modalités d'administration différentes entre l'etanercept et l'infliximab. Remicade<sup>®</sup> doit être administré par voie intraveineuse sous la surveillance et le contrôle d'un médecin spécialiste. Tous les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réaction allergique aiguë. De plus un équipement d'urgence doit être disponible.<sup>[18]</sup> Pour ces différentes raisons, l'administration de Remicade<sup>®</sup> ne peut se faire que durant une hospitalisation de jour dans un service spécialisé.

Enbrel<sup>®</sup> doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste, cependant son administration n'est pas soumise à des précautions particulières, même si une surveillance médicale attentive des patients est recommandée. L'administration de

l'etanercept peut donc se faire en ambulatoire. Depuis septembre 2003, trois indications thérapeutiques pour cette spécialité sont remboursables en ville: le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant de 4 à 17 ans, et le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte.<sup>[16]</sup>

## 5.4 Mécanisme d'action

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

L'infliximab possède une haute affinité pour toutes les formes de TNF $\alpha$ . Il forme des complexes stables avec le TNF $\alpha$  soluble sous forme de monomère et de trimère mais également avec le TNF $\alpha$  trans-membranaire.<sup>[19]</sup>

L'etanercept forme des complexes moins stables avec le TNF $\alpha$  trans-membranaire et le TNF $\alpha$  soluble monomérique. Il agit principalement en se liant fortement au TNF $\alpha$  soluble trimérique.<sup>[19]</sup> Grâce à sa forme dimérique, l'etanercept possède une affinité pour le TNF $\alpha$  recombinant 50 fois plus élevée que le récepteur soluble monomérique au TNF $\alpha$  (TNFRs), et s'avère 1000 fois plus efficace que ce dernier.<sup>[7]</sup>

L'infliximab possède une grande spécificité pour le TNF $\alpha$ : il ne se lie pas à d'autres cytokines telles que la lymphotoxine  $\alpha$ . Au contraire, l'etanercept forme des complexes avec la lymphotoxine  $\alpha$  (cette dernière étant impliquée dans la réponse immunitaire Th1).<sup>[19]</sup>

De plus, la liaison de l'infliximab au TNF $\alpha$  transmembranaire peut entraîner la lyse des cellules productrices de TNF $\alpha$  par l'action cytotoxique de l'anticorps et du

complément.<sup>[15,19]</sup> Remicade® peut également entraîner l'apoptose des lymphocytes T. Ce mécanisme d'action propre à l'infliximab revêt une grande importance dans le traitement de la maladie de Crohn car il permet une action sur les granulomes.<sup>[15]</sup> Ceci le différencie d'Enbrel® qui, n'ayant pas cette activité, n'a aucune indication en gastro-entérologie.

L'inhibition de l'interaction du TNF $\alpha$  avec ses récepteurs, c'est à dire l'inhibition de son activité biologique, a plusieurs conséquences:<sup>[7,15]</sup>

- une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$
- une diminution de la migration des leucocytes (lymphocytes T, monocytes, macrophages) dans la muqueuse intestinale et la synoviale par diminution de l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, E-selectine, VCAM-1) et des chémokines (MCP-1, RANTES)
- une diminution des destructions tissulaires grâce à une baisse de la libération de métalloprotéinases (MMP-1 et MMP-3), de NO (diminution de l'activité de la *nitric oxyde synthase* NOS)
- une diminution des taux plasmatiques des protéines de l'inflammation: CRP, SAA (*serum amyloid A*); une diminution des taux de VEGF, phospholipase A2 ...

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

## 5.5 Efficacité clinique

### 5.5.1 Critères d'évaluation des traitements

Toutes les études cliniques qui évaluent l'efficacité d'Enbrel® et de Remicade® dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn font appel à une méthodologie stéréotypée. Dans un souci d'évaluation normalisée, ces études utilisent des critères d'évaluation internationalement acceptés.

### 5.5.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

L'évaluation de la réponse d'un patient au traitement dans la PR fait appel à 4 principaux critères: [3,8]

#### → Critères de Paulus:

L'indice de Paulus évalue l'amélioration, sous l'effet d'un traitement, d'au moins 4 des 6 items suivants:

1. durée du dérouillage matinal d'au moins X %
2. vitesse de sédimentation globulaire d'au moins X %
3. intensité des douleurs articulaires d'au moins X %
4. nombre d'articulations tuméfiées (synovites) d'au moins X %
5. au moins 2 grades sur une échelle semi-quantitative en 5 grades de l'appréciation globale du patient
6. au moins 2 grades sur une échelle semi-quantitative en 5 grades de l'appréciation globale du médecin

Les cinq grades des items 5 et 6 sont: 1= asymptomatique, 2= léger, 3= modéré, 4= sévère, 5= très sévère (une amélioration de 1 grade suffit en cas de grade 2 initial).

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

#### → Critères de l'American College of Rheumatology (ACR):

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

- amélioration du nombre d'articulations douloureuses d'au moins X %
- et
- amélioration du nombre d'articulations tuméfiées d'au moins X %
- et
- amélioration de 3 des 5 items suivants d'au moins X % :

1. douleur évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (Eva)
2. appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient sur Eva

3. appréciation globale de l'activité de la maladie par le médecin sur Eva
4. impotence fonctionnelle appréciée par le patient sur Eva
5. paramètres biologiques inflammatoires: vitesse de sédimentation ou protéine C réactive

Les pourcentages d'amélioration X pourront être 20, 50 ou 70 %, définissant ainsi les critères de réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70.

Lors des études cliniques, l'indice ACR 20 est le plus utilisé. Cependant l'indice ACR 50 est le plus intéressant et significatif pour évaluer l'efficacité des traitements.

→ **L'indice radiologique de Sharp modifié par Van der Heijde:**

Cet indice apprécie d'une part les érosions osseuses et d'autre part le pincement de l'interligne articulaire. Les articulations étudiées sont celles des mains, des poignets et des avant-pieds. L'indice tient également compte des luxations et sub-luxations. Pour chaque articulation, le médecin affecte une note d'érosion variant de 0 à 5 selon l'importance des lésions et une note de pincement articulaire allant de 0 à 4 (0= absence de pincement, 1= pincement localisé douteux, 2= pincement de moins de 50%, 3= pincement de plus de 50% ou sub-luxation, 4= ankylose ou luxation complète). Les résultats sont exprimés sous forme d'un score d'érosion allant de 0 à 380, d'un score de pincement articulaire variant de 0 à 168 et d'un score global qui est la somme des deux scores précédents compris entre 0 et 548.

→ **Health Assessment Questionnaire (HAQ):**

Le HAQ est un questionnaire rempli par le malade pour apprécier sa qualité de vie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Il explore sa capacité à effectuer les gestes de la vie courante dans 8 domaines d'activité au cours de la semaine précédente. A chaque question, une note de 0 à 3 est affectée: 0= sans aucune difficulté, 1= avec quelques difficultés, 2= avec beaucoup de difficultés, 3= incapable de le faire. L'indice de qualité de vie HAQ moyen est obtenu par la somme des divers

domaines divisée par le nombre de domaines évalués (il sera donc compris entre 0 et 3).

#### 5.5.1.2 Dans la maladie de Crohn

Trois indices sont couramment utilisés pour étudier l'évolutivité de la maladie de Crohn et juger de sa progression sous traitement: <sup>[3,12]</sup>

##### → l'indice de Best ou CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*):

Il donne un aperçu de l'intensité des poussées, aussi bien en routine que lors d'études cliniques. Les critères de cet indice sont:

- le nombre de selles liquides ou molles par semaine
- l'intensité des douleurs abdominales sur une semaine, à l'aide d'une échelle en 4 grades: 0= aucune, 1= légères, 2= modérées, 3= intenses
- le bien-être global sur une semaine, à l'aide d'une échelle en 5 grades: 0= bon, 1= moyen, 2= médiocre, 3= mauvais, 4= très mauvais
- le nombre de symptômes présents, en relation avec la maladie de Crohn: arthrites ou arthralgies, iritis ou uvéite, érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux, fissures, fistules, abcès anal ou péri-rectal, autre fistule intestinale, fièvre supérieure à 38° durant la semaine précédente
- la prise de traitements anti-diarrhéiques (oui ou non)
- l'existence d'une masse abdominale (absente = 0, douteuse = 0, certaine = 5)
- l'hématocrite
- l'évolution du poids

Tous ces critères conduisent à un score. Si le score est inférieur à 150 la maladie est dite inactive, si le score est supérieur à 150 la maladie est dite active, si le score est supérieur à 450 la maladie est dite active sévère.

→ *L'inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ):*

Cet indice reflète la qualité de vie du patient. Le questionnaire comprend 32 items, évaluant l'activité quotidienne, les symptômes digestifs spécifiques, la vie sociale, la qualité du sommeil, l'état émotionnel ... Le score total est compris entre 32 et 224, le plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

→ *Le CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity:*

Ce score est utilisé par les endoscopistes. Il évalue 5 segments intestinaux: rectum, sigmoïde et colon gauche, colon transverse, colon droit et iléon. Neuf types de lésions muqueuses sont évalués.

### **5.5.2 Etudes cliniques de l'etanercept**

Trois principales études permettent de juger de l'efficacité clinique d'Enbrel®.

Une première, de Moreland et al., permet de constater l'efficacité de l'etanercept dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire à d'autres traitements, ainsi que la dose efficace de 25mg deux fois par semaine.

Une seconde étude, de Weinblatt et al., permet d'observer une meilleure efficacité de l'association etanercept plus méthotrexate que le méthotrexate seul dans le traitement de polyarthrites rhumatoïdes évolutives.

Enfin une troisième étude, récente, sur 2 ans, de Genovese et al., met en avant la rapidité d'action d'Enbrel® et son rôle préventif dans la formation d'érosions osseuses lors du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente, ainsi que sa bonne tolérance.

#### **5.5.2.1 Etude de Moreland et al.: etanercept versus placebo**

Dans le cadre d'une étude de phase II, Moreland et ses associés ont évalué l'efficacité de l'etanercept dans le traitement de polyarthrites rhumatoïdes actives et ont déterminé le dosage le plus efficace.<sup>[20]</sup>

Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée, versus placebo, dans 13 centres hospitaliers nord-américains.

Deux cent trente quatre patients ont été inclus dans cette étude. Les critères d'inclusion étaient: être âgé de plus de 18 ans, avoir une polyarthrite rhumatoïde active évoluant depuis environ 12 ans, définie par 12 ou plus articulations douloureuses, 10 ou plus articulations gonflées, et au moins un de ces critères: une VS d'au moins 28mm/h, une CRP supérieure à 20mg/l, un dérouillage matinal de plus de 45 minutes. De plus la PR doit ne pas avoir répondu de manière adéquate à un précédent traitement de fond.

L'utilisation de thérapeutiques concomitantes comme les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est autorisée, la dose de corticoïde ne devant pas dépasser l'équivalent de 10mg de prednisolone.

A l'inclusion dans le protocole, chaque patient a subi une investigation complète de sa maladie: examen clinique des articulations, valeurs biologiques, HAQ ...

Trois bras ont été créés: placebo, 10mg d'etanercept et 25mg d'etanercept administré 2 fois par semaine en sous-cutanée, et cela pendant 26 semaines.

Les critères d'évaluation retenus pour cette étude étaient ceux de *l'American College of Rheumatology*: 20 et 50 % à 3 et 6 mois. En second lieu ont été évalués l'ACR70, l'HAQ et les valeurs biologiques.

Les résultats montrent une réduction très significative de l'activité de la maladie, avec une relation effet-dose.

Il a été observé à 3 mois de traitement une réponse ACR20 de 62% pour le groupe 25mg d'etanercept contre 23% pour le groupe placebo: tableau 1. Toujours à 3 mois, l'ACR50 est de 41% pour le groupe 25mg d'etanercept contre 8% pour le groupe placebo. Cette efficacité clinique sur la maladie à 3 mois se confirme à 6 mois de traitement: l'ACR20 est de 59% pour le groupe 25mg d'etanercept contre 11% pour le groupe placebo. Pour l'ACR50 il y a respectivement 40% et 5% de répondeurs. Quant au critère ACR70 à 6 mois, il y a 15% de patients pour le groupe 25mg d'etanercept contre 1% pour le groupe placebo.

**Tableau 1: Résultats de l'étude de Moreland et al.<sup>[20]</sup>**

Pourcentages de patients répondeurs selon les critères ACR.

	Placebo	Etanercept		p Placebo vs. 25 mg
		10 mg	25 mg	
ACR20 2 semaines	1 %	17 %	32 %	<0,001
ACR20 3 mois	23 %	45 %	62 %	<0,001
ACR20 6 mois	11 %	51 %	59 %	<0,001
ACR50 2 semaines	0 %	4 %	6 %	0,027
ACR50 3 mois	8 %	13 %	41 %	<0,001
ACR50 6 mois	5 %	24 %	40 %	<0,001
ACR70 2 semaines	0 %	0 %	1 %	>0,2
ACR70 3 mois	4 %	8 %	15 %	0,015
ACR70 6 mois	1 %	9 %	15 %	0,001

Il est à noter qu'il existe une efficacité significativement supérieure de l'etanercept à 25mg dès les deux premières semaines de traitement: ACR20 = 32% contre 1% pour le groupe placebo. Cela s'observe également pour le HAQ qui est significativement amélioré dès les 2 premières semaines.

Il est aussi démontré que l'etanercept diminue significativement le nombre d'articulations douloureuses et gonflées: à 6 mois, la réduction du nombre d'articulations douloureuses et gonflées était respectivement de 56% et 47% pour l'etanercept à 25mg contre 6% et 7% pour le groupe placebo.

Cette étude conclue également à une meilleure efficacité de l'etanercept à 25mg par rapport au dosage 10mg: respectivement, à 3 mois, l'ACR20 était de 62% contre 45%; et l'ACR50 à 6 mois était de 40% contre 24%. De plus cette meilleure efficacité se fait pour une tolérance équivalente.

Enfin la tolérance pour l'etanercept a été bonne. Le principal effet secondaire était une réaction au site d'injection.<sup>[20]</sup>

En conclusion, l'etanercept a été bien toléré par les patients et a été efficace dans la réduction de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement de fond.

Les réponses cliniques obtenues montrent une efficacité rapide, débutant dès les deux premières semaines de traitement, et maintenue jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude.

Une amélioration dose-dépendante a été démontrée avec une efficacité optimale obtenue pour 25mg d'etanercept deux fois par semaine.<sup>[20]</sup>

Une sous-analyse de cette étude a évalué l'etanercept chez 45 patients âgés de 65 ans et plus. Les résultats en termes d'efficacité (ACR20 = 63% pour 25mg d'etanercept versus 8% pour le placebo) et de tolérance sont similaires à ceux la population générale. Une utilisation à plus long terme s'est faite en ouverte pour 105 patients de l'étude: à 18 mois, 93% des sujets répondaient selon le critère ACR20, et 79% des patients ont poursuivi le traitement pendant 24 mois avec une efficacité persistante.<sup>[3]</sup>

#### 5.5.2.2 Etude de Weinblatt et al.: etanercept plus méthotrexate versus méthotrexate seul

Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle a comparé l'etanercept 25mg plus méthotrexate (MTX) au méthotrexate seul, durant 6 mois, chez 89 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évolutive sous méthotrexate 12,5 à 25mg par semaine.<sup>[7]</sup>

Les patients inclus dans cette étude avaient reçu pendant au moins 6 mois une dose stable de méthotrexate comprise entre 15 et 25mg par semaine (des doses de 10mg par semaine étaient possibles en cas de mauvaise tolérance aux doses supérieures). Tous les patients avaient au moins 6 articulations douloureuses ou gonflées. Des

doses stables de prednisolone (inférieures à 10mg par jour) et d'AINS étaient autorisées. Tous les autres traitements antirhumatismaux ont été arrêtés au moins 4 semaines avant cet essai.

Le critère d'évaluation retenu était l'ACR20 à 6 mois, et secondairement l'ACR50 et 70.

La dose moyenne de méthotrexate administrée durant l'étude fut de 18mg par semaine dans le bras placebo et 19mg par semaine dans le bras etanercept.

Au bout de 6 mois, l'association etanercept plus méthotrexate avait une efficacité significativement supérieure au méthotrexate seul selon les critères ACR: l'ACR20 a été obtenu chez 71% du groupe etanercept+MTX contre 27% pour le groupe MTX seul ( $p<0,001$ ). De plus, l'ACR50 était respectivement de 39% contre 3% ( $p<0,001$ ), et l'ACR70 de 15% contre 0%.<sup>[7]</sup>

En conclusion l'association etanercept plus methotrexate possède une efficacité supérieure au methotrexate en monothérapie. De plus cette association possède une bonne tolérance à court terme.

#### 5.5.2.3 Etude de Genovese et al.: etanercept versus méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde récente

Genovese et ses associés ont comparé l'évolution clinique et radiologique de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente recevant une monothérapie soit d'etanercept soit de méthotrexate (MTX), durant 2 ans, et ont vérifié la bonne tolérance de l'etanercept.<sup>[21,22]</sup>

Les 632 patients inclus dans cette étude clinique avaient tous une polyarthrite rhumatoïde de moins de 3 ans, étaient tous âgés de plus de 18 ans et n'avaient jamais été précédemment traités par méthotrexate. Tous les patients avaient comme autres critères d'inclusion: une sérologie positive pour les facteurs rhumatoïdes ou

des preuves radiologiques d'au moins 3 érosions osseuses des mains, poignets ou pieds, et au moins 10 articulations gonflées et 12 articulations douloureuses; ainsi qu'une VS  $\geq$  28mm/h, une CRP > 20mg/l ou un dérouillage matinal supérieur à 45 minutes.

Pour l'étude, les patients ont été randomisés en 3 groupes: 10mg d'etanercept en sous cutanée deux fois par semaine plus 3 comprimés de placebo par semaine (n=208), 25mg d'etanercept deux fois par semaine plus 3 comprimés de placebo par semaine (n=207), 3 comprimés de 2,5mg de méthotrexate par semaine plus 2 sous-cutanées par semaine de placebo (n=217). La dose initiale de 7,5mg de méthotrexate et de placebo était augmentée à 8 comprimés (soit 20mg) à 8 semaines si aucune amélioration articulaire n'était constatée. La dose moyenne de MTX administrée durant l'étude fut de 19mg par semaine à 12 mois. Tous les patients ont reçu 1mg par jour de folate.

A l'issue des 12 premiers mois d'étude, effectués en double aveugle, les traitements placebo furent arrêtés, seuls les traitements actifs ont été continués durant une année de plus, cela en évaluation ouverte.

Les critères d'évaluation retenus pour cette étude étaient d'une part ceux de l'*American College of Rheumatology*: ACR20, ACR50 et ACR70. D'autre part des radiographies des mains, poignets et pieds des patients ont été effectuées à 6, 12 et 24 mois. De ces radiographies ont été calculés le score d'érosion et le score de pincement articulaire d'après la méthode de Sharp. Secondairement, le HAQ et les constantes biologiques ont été analysés.

Des 632 patients admis initialement dans cette étude, 512 ont continué leur traitement pour une seconde année. A l'issue de la seconde année, 74% des patients sous etanercept 25mg ont continué leur traitement contre 59% des patients sous méthotrexate. Significativement plus de patients du groupe MTX ont arrêté leur traitement du fait d'effets secondaires. A la fin des 2 années d'étude, 12% des

patients sous MTX ont arrêté leur traitement à cause d'effets secondaires contre 5% du groupe 10mg d'etanercept et 7% du groupe 25mg d'etanercept. De plus, durant les 2 années d'étude, 11% des patients du groupe MTX ont interrompu leur traitement pour manque d'efficacité contre 16% pour le groupe 10mg et 8% pour le groupe 25mg d'etanercept.

→ résultats de la 1<sup>ère</sup> année d'étude.<sup>[21]</sup>

L'évaluation montre une amélioration significativement supérieure sous etanercept, en comparaison au MTX, et cela dès les 2 premières semaines d'étude. L'etanercept a donc une efficacité clinique rapide.

Durant les 6 premiers mois, il y a eu une amélioration significativement supérieure pour l'etanercept 25mg selon les critères ACR20, ACR50 et ACR70.

A 12 mois, 72% des patients recevant 25mg d'etanercept répondaient au critère ACR20, contre 65% pour le groupe MTX (mais ces résultats sont statistiquement comparables): tableau 2.

Comme l'avaient montré les précédentes études, la dose de 25mg d'etanercept est plus efficace que celle de 10mg.

Sur la base du score de Sharp, il y a eu moins de progression radiologique sous etanercept que MTX, l'etanercept ayant une efficacité plus rapide. 72% des patients sous 25mg d'etanercept n'ont pas eu d'augmentation du score d'érosion, en comparaison à 60% des patients sous méthotrexate. L'évolution moyenne du score d'érosion à 6 mois était de 0,30 pour le groupe 25mg d'etanercept et 0,68 pour le groupe MTX, l'évolution respective à 12 mois était de 0,47 et 1,03. Cependant il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes pour l'évolution du score de pincement articulaire à 6 et 12 mois. A 6 mois, le score total de Sharp avait augmenté de 0,57 pour le groupe 25mg d'etanercept et 1,06 pour le groupe méthotrexate, et à 12 mois respectivement de 1,00 et 1,59.

Cette première année d'étude permet de conclure à l'efficacité du méthotrexate et de l'etanercept sur la polyarthrite rhumatoïde de moins de 3 ans. L'etanercept est

significativement plus efficace et cela plus rapidement durant les 6 premiers mois de traitement. Après 12 mois, l'efficacité est semblable pour les 2 groupes.

Tableau 2: Résultats de l'étude de Genovese et al. <sup>[21,22]</sup>

Patients répondeurs selon les critères ACR et variation du score radiologique.

		Méthotrexate	Etanercept 25 mg
ACR20	12 mois	65 %	72 %
	24 mois	59 %	72 %
ACR50	24 mois	42 %	49 %
ACR70	24 mois	24 %	29 %
Variation du score total de Sharp	6 mois	1,06	0,57
	12 mois	1,59	1,00
	24 mois	3,2	1,3

→ résultats de la 2<sup>ème</sup> année d'étude.<sup>[22]</sup>

L'efficacité clinique obtenue durant la 1<sup>ère</sup> année d'étude s'est maintenue jusqu'à la fin de la seconde année: les deux traitements ont continué de réduire l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.

A 24 mois, significativement plus de patients du groupe 25mg d'etanercept que du groupe méthotrexate répondaient au critère ACR20: 72% versus 59% (p=0,005): tableau 2. De plus le critère ACR50 était atteint chez 49% du groupe 25mg d'etanercept et 42% du groupe MTX; pour le critère ACR70 ils étaient respectivement 29% et 24% (pour ces 2 derniers critères, aucune différence statistiquement significative n'existe entre les 2 groupes).

A 24 mois, la dose de 25mg d'etanercept était toujours plus efficace que la dose de 10mg.

Les résultats montrent une évolution radiographique significativement plus faible pour le groupe 25mg d'etanercept. A 2 ans, l'évolution moyenne du score total de Sharp était de 1,3 unités pour le groupe 25mg d'etanercept versus 3,2 unités pour le groupe MTX (p=0,001). L'évolution du score d'érosion était de 0,7 pour le groupe 25mg d'etanercept et 1,9 unités pour le groupe MTX. L'etanercept a su prévenir la

progression radiologique de la maladie, et cela significativement plus que le méthotrexate: 63% de patients sous 25mg d'etanercept n'ont pas eu d'augmentation du score total de Sharp contre 51% sous MTX ( $p=0,017$ ), et 70% contre 58% n'ont pas eu d'augmentation du score d'érosion ( $p=0,012$ ). De plus 78% des patients sous 25mg d'etanercept n'ont pas eu d'augmentation du score de pincement articulaire (la différence n'était pas significativement différente avec le MTX: 69%).

Une sous-analyse des patients ayant un score total de Sharp de 0 à l'inclusion montre que le pourcentage de ces patients n'ayant pas eu de progression radiographique à 24 mois est de 65% pour le MTX, 86% pour 10mg d'etanercept et 79% pour 25mg d'etanercept.

Concernant le questionnaire HAQ, à 12 mois, environ 55% des patients des 2 bras avaient au moins une amélioration de 0,5 unités (une augmentation de 0,25 unités est considérée comme une amélioration clinique significative). A 24 mois, toujours 55% des patients sous 25mg d'etanercept avaient une amélioration d'au moins 0,5 unités, alors que seulement 37% des patients sous MTX obtenaient cette même amélioration. Ainsi après 2 ans d'étude, le traitement par 25mg d'etanercept a été plus efficace sur la qualité de vie que le MTX.

Cette étude a également évalué la tolérance des traitements sur 2 années. Les auteurs ont rapporté les mêmes principaux effets secondaires que les études précédentes. Les effets secondaires les plus fréquents sous 25mg d'etanercept étaient une réaction au site d'injection (39% versus 9% avec le MTX), des maux de tête (25% versus 28%), des nausées (20% versus 31%), des rashes cutanés (18% versus 25%), des rhinites (18% versus 15%), des diarrhées (17% versus 15%), de l'asthénie (16% versus 17%) ...

Les cas d'infections graves étaient rares et n'ont pas augmenté durant la seconde année d'évaluation. Sur les 2 années d'étude, 21 patients ont déclaré une infection nécessitant une hospitalisation ou l'administration d'antibiotiques par intraveineuse: 9 patients sous MTX, 5 patients sous 10mg d'etanercept, 7 patients sous 25mg.

Enfin 10 cas de cancers ont été détectés durant toute l'étude: 3 sous méthotrexate, 3 sous 10mg d'etanercept, 4 sous 25mg. Ces fréquences de cancers sont similaires à celles observées dans la population générale à âge et sexe équivalent.

En conclusion de cette étude, nous pouvons affirmer que l'etanercept est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde récente (moins de 3 ans d'évolution). L'etanercept entraîne une amélioration clinique et prévient les destructions articulaires au moins jusqu'à 2 ans de traitement: méthotrexate et etanercept inhibent l'évolution radiographique de la maladie, cependant l'etanercept (25mg) est plus efficace sur l'évolution du score total de Sharp et le score d'érosion. L'etanercept a une efficacité plus rapide que le méthotrexate et possède plusieurs avantages sur une longue période de traitement: de meilleurs résultats cliniques selon l'ACR20 et une meilleure tolérance (moins d'interruptions de traitement dues aux effets secondaires, et moins d'infections).

### **5.5.3 Etudes cliniques de l'infliximab**

#### 5.5.3.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

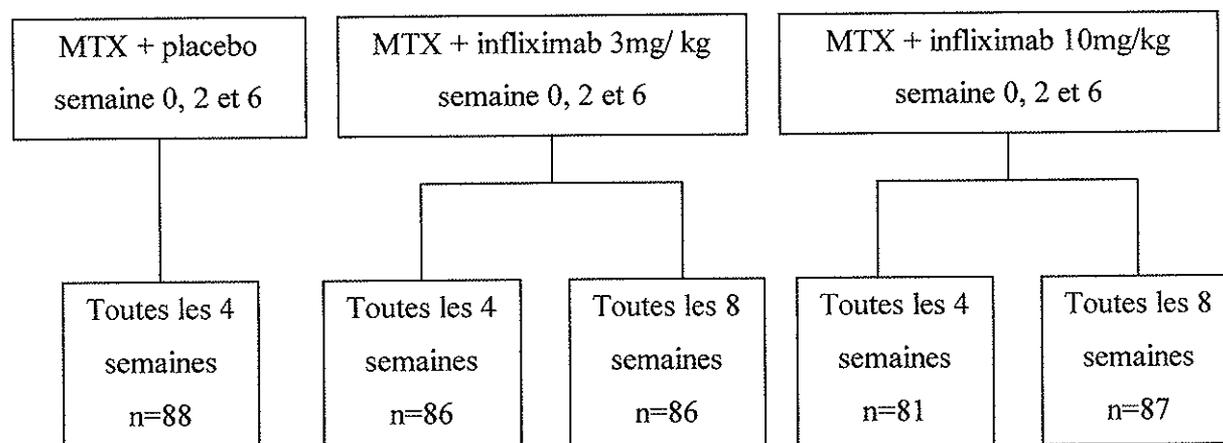
Une première étude d'Elliot et al. en 1994 a démontré l'efficacité d'une seule injection ainsi qu'une relation effet-dose lors de l'administration d'infliximab à 1 et 10 mg/kg (étude versus placebo chez 73 patients).<sup>[3]</sup>

Une seconde étude de Maini et al. en 1998 a comparé l'efficacité de perfusions répétées d'infliximab à différents dosages avec ou sans méthotrexate chez des patients (n= 101) souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde active. Ces auteurs ont démontré un effet synergique de l'association infliximab plus méthotrexate. Cette association, en plus d'être synergique, permet de diminuer les risques d'immunisation anti-infliximab.<sup>[3]</sup>

La plus importante et la plus récente étude de l'infliximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est l'étude ATTRACT: *Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy*. Il s'agit d'une large étude multicentrique,

randomisée, en double aveugle, versus placebo durant 102 semaines ayant évalué l'efficacité de multiples injections d'infliximab associé au méthotrexate chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement par méthotrexate seul.<sup>[15]</sup>

Les 428 patients de l'étude ATTRACT avaient reçu durant plus de 3 mois du méthotrexate avant l'inclusion. Durant l'évaluation, les patients ont reçu des injections intraveineuses d'infliximab à 3 ou 10 mg/kg ou de placebo, en association au méthotrexate (la dose moyenne de méthotrexate était de 15 mg par semaine). Les patients des groupes infliximab ont reçu des injections du produit actif aux semaines 0, 2 et 6 puis des injections supplémentaires toutes les 4 ou 8 semaines:



Randomisation de l'étude ATTRACT

Les résultats de cette étude ont été rapportés après 30, 54 et 102 semaines de traitement.

Les critères d'évaluation étaient:

- la réduction des signes et des symptômes, évalué par le critère ACR20
- la prévention des lésions articulaires structurelles, évaluée par le score de Sharp
- l'amélioration de la capacité fonctionnelle, évaluée par le HAQ.

Secondairement ont été évalués l'ACR50 et l'ACR70.

Tableau 3: Résultats de l'étude ATTRACT [15]

Durée de traitement	Traitement	Réponse ACR en %			Variation des paramètres en %		
		20%	50%	70%	Articulations gonflées	Articulations douloureuses	CRP
30 semaines	INF 3mg/kg /8semaines	50***	27***	8**	-52***	-59**	-60***
	INF 3mg/kg /4semaines	53***	29***	11***	-50***	-65**	-61***
	INF10mg/kg /8semaines	52***	31***	18***	-60***	-58***	-68***
	INF10mg/kg /4semaines	58***	26***	11**	-64***	-65***	-76***
	placebo	20	5	0	-20	-26	-9
54 semaines	INF 3mg/kg /8semaines	42***	21*	10*	-37***	-49***	-59**
	INF 3mg/kg /4semaines	48***	34***	17***	-50***	-55***	-57***
	INF10mg/kg /8semaines	59***	39***	25***	-60***	-56***	-64***
	INF10mg/kg /4semaines	59***	38***	19***	-63***	-65***	-74***
	placebo	17	8	2	-13	-23	-30
102 semaines	INF 3mg/kg /8semaines	17	NC	NC	NC	NC	NC
	INF 3mg/kg /4semaines	40,7	NC	NC	NC	NC	NC
	INF10mg/kg /8semaines	39,5	NC	NC	NC	NC	NC
	INF10mg/kg /4semaines	48,3	NC	NC	NC	NC	NC
	placebo	15,9†	NC	NC	NC	NC	NC

INF=infliximab; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p≤0,001; †p<0,001; NC= non communiqué

Concernant la réduction des signes et des symptômes de la maladie, les pourcentages de patients répondant aux critères ACR 20, 50 et 70 étaient significativement supérieurs ( $p < 0,05$ ) dans les groupes infliximab plus méthotrexate, en comparaison au méthotrexate seul, après 30 et 54 semaines: Tableau 3. Les patients du groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines +MTX (posologie de l'AMM) répondeurs selon le critère ACR20 étaient 50 % à 30 semaines et 42 % à 54 semaines ( $p < 0,001$ ). Le nombre de patients répondeurs au critère ACR20 s'est maintenu après 2 ans de traitement: 40,7 % pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines versus 15,9 % pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Nous observons également une meilleure efficacité de l'infliximab à 54 semaines pour les critères ACR 50 et 70: respectivement 21 % et 10 % pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines contre 8 % et 2 % pour le groupe placebo ( $p < 0,05$ ).

Une amélioration significative sous infliximab a été observée dès les deux premières semaines de traitement.

Une amélioration supérieure du nombre d'articulations gonflées, du nombre d'articulations douloureuses et de la CRP a été observée pour l'association infliximab plus MTX en comparaison au MTX seul. A 54 semaines, l'amélioration sous infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines était de 37 % pour le nombre d'articulations gonflées, 49 % pour le nombre d'articulations douloureuses et 59 % pour la valeur de la CRP (contre 13 %, 23 % et 30 % respectivement pour le méthotrexate seul).<sup>[15]</sup>

L'étude ATTRACT a également évalué la prévention des lésions articulaires sous Remicade<sup>®</sup>. Au regard de l'évaluation radiographique de la maladie à 54 semaines (Tableau 4), le score total de Sharp, le score d'érosion et le score de pincement articulaire ont significativement moins augmenté dans les groupes infliximab + MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 4: Variation moyenne des scores radiologiques à 54 semaines de traitement <sup>[15]</sup>**

	<b>Groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines + MTX</b>	<b>Groupe placebo + MTX</b>	
<b>Score d'érosion</b>	0,2	4	P<0,001
<b>Score de pincement</b>	1,1	2,9	P<0,001
<b>Score total de Sharp</b>	1,2	7	P<0,001

De plus, après 102 semaines de traitement, le score total de Sharp a significativement moins augmenté dans les groupes infliximab que le groupe placebo: l'évolution moyenne était de +1 pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines, +1,1 pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 4 semaines, -0,4 pour le groupe infliximab 10mg/kg toutes les 8 semaines, +0,7 pour le groupe 10mg/kg d'infliximab toutes les 4 semaines et +12,6 pour le groupe placebo.

Entre l'inclusion dans l'étude et la 54<sup>ème</sup> semaine de traitement, dans les groupes infliximab + MTX, significativement moins de patients ont eu des progressions radiologiques (8 % pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines contre 31 % pour le groupe placebo) et significativement plus de patients ont eu une amélioration de leur score d'origine (44 % pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines contre 15 % pour le groupe placebo).

Une sous-analyse de l'étude ATTRACT montre l'efficacité de Remicade® chez des patients (n=82) souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde récente (évoluant depuis moins de 3 ans). La réponse ACR20 a été de 52,6 % pour le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines contre 29,4 % pour le groupe placebo. Le score de Sharp à 54 semaines a été significativement amélioré: -0,5 versus +7,75.<sup>[15]</sup>

Enfin, concernant l'évolution de la capacité fonctionnelle, l'association infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines plus méthotrexate a montré une amélioration

significativement supérieure au MTX seul sur le HAQ, et cela jusqu'à la 102<sup>ème</sup> semaine d'étude: tableau 5.<sup>[8]</sup>

Nombre de semaine de traitement	Groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines + MTX	Placebo + MTX	
54 semaines	0,4	0,2	P<0,001
102 semaines	0,4	0,2	P<0,001

Au cours de l'étude ATTRACT, des effets secondaires sont survenus chez 94 % des patients traités par MTX seul et 95 % des patients sous association Remicade<sup>®</sup> + MTX. A un an, le taux de survenu des effets secondaires sévères était de 21 % dans le groupe MTX seul et de 11 % dans celui de Remicade<sup>®</sup> (3mg/kg toutes les 8 semaines) + MTX. Par ailleurs, la fréquence des infections sévères était inférieure dans le groupe infliximab 3mg/kg toutes les 8 semaines (2 %) par rapport à celui MTX seul (8 %). L'infliximab a montré une tolérance acceptable dans cette étude.<sup>[8]</sup>

En conclusion, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire au méthotrexate seul, l'infliximab réduit les signes et les symptômes de la maladie, prévient la formation de lésions articulaires et améliore la capacité fonctionnelle du patient durant au moins 102 semaines. L'efficacité optimale, avec une tolérance acceptable, a été obtenue pour la dose de 3mg/kg toutes les 8 semaines. De plus, l'infliximab doit être administré en association avec le méthotrexate afin de potentialiser son action et réduire son immunogénicité.

### 5.5.3.2 Dans la maladie de Crohn

Une première étude de Targan et al. a évalué l'efficacité d'une perfusion unique d'infliximab chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn active. Cette étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo a inclus 108 patients atteints d'une maladie de Crohn d'activité modérée à sévère, évoluant

depuis plus de 6 mois (CDAI compris entre 220 et 440) pour laquelle les traitements conventionnels avaient échoué.

Le traitement était jugé efficace sur la maladie si étaient observés une diminution des symptômes définie par un réduction du CDAI d'au moins 70 points, une rémission clinique définie par l'obtention d'un score CDAI inférieur à 150 à la semaine 4 et une amélioration de l'index de qualité de vie (IBDQ) et de la CRP.

**Tableau 6: Résultats de l'étude de Targan et al. [12]**

	Groupe placebo		Groupe infliximab 5mg/kg	
	Avant traitement	4 <sup>ème</sup> semaine	Avant traitement	4 <sup>ème</sup> semaine
Diminution du CDAI $\geq$ 70 points (p<0,001)		16,7 %		81,5 %
Rémission clinique: CDAI < 150 (p<0,001)		4 %		48 %
Index CDAI (p<0,001)	288	271	312	166
Index IBDQ (p<0,001)	128	133	122	166
CRP (mg/l) (p=0,004)	12,8	14,8	22,1	5,7

La diminution moyenne du CDAI a été de 157 points chez les patients traités par Remicade® (contre seulement 2 points chez ceux traités par placebo). Cette amélioration clinique s'est observée à 4 semaines chez 81 % des patients traités par infliximab 5mg/kg (versus 17 % sous placebo, p<0,001). La rémission clinique (définie par CDAI<150) à 4 semaines a été observée chez 48 % des patients sous infliximab 5mg/kg (versus 4 % sous placebo, p<0,001). La diminution de l'activité de la maladie de Crohn a été associée à une amélioration de la qualité de vie selon l'IBDQ et une diminution de la CRP (tableau 6).<sup>[12]</sup>

Une seconde étude d'Haens et al. a évalué l'amélioration des lésions endoscopiques et histologiques de patients souffrant d'une maladie de Crohn traités par une perfusion unique d'infliximab. Cette étude multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo incluant 30 patients a montré une diminution significative de l'indice de Best de 314,4 à 122,8 ( $p < 0,01$ ) pour une dose de 5mg/kg d'infliximab. Le score endoscopique CDEIS a diminué de façon significative chez tous les patients traités par Remicade®: à la posologie de 5mg/kg sa valeur est passée de 15,1 à 6,4 ( $p < 0,01$ ). De plus, une disparition de l'infiltrat inflammatoire a été observée chez tous les patients traités par infliximab.<sup>[12]</sup>

En conclusion de ces deux premières études, une injection unique d'infliximab chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn active a d'une part diminué les symptômes de la maladie, allant jusqu'à la rémission chez un nombre significatif de patients, d'autre part a amélioré la qualité de vie des patients et enfin a diminué les lésions endoscopiques et histologiques dues à la maladie.

Une troisième étude nommée ACCENT I a démontré l'efficacité d'injections répétées d'infliximab sur la maladie de Crohn.<sup>[23]</sup> Cette étude a évalué le bénéfice de maintenir des injections d'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn active ayant répondu à une première injection de Remicade®.

Cette évaluation multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo a inclus 573 patients. Tous étaient atteints d'une maladie de Crohn évoluant depuis plus de 3 mois, avec un score CDAI compris entre 220 et 440. Ces patients pouvaient recevoir d'autres traitements comme des corticoïdes.

A la semaine 0, une première étape a consisté à injecter une dose de 5mg/kg d'infliximab aux 573 patients. Deux semaines après, les auteurs ont sélectionné les patients répondeurs à cette 1<sup>ère</sup> injection: ils devaient avoir une diminution d'au moins 70 points du score CDAI et une réduction d'au moins 25 % du score total.

Les patients répondeurs ont été randomisés en 3 groupes:

- groupe I: des injections de placebo aux semaines 2, 6 puis toutes les 8 semaines

- groupe II: des injections de 5mg/kg d'infliximab aux semaines 2, 6 puis toutes les 8 semaines
- groupe III: des injections de 5mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6 puis 10mg/kg toutes les 8 semaines.

Cette étude a duré 54 semaines.

Les critères d'efficacité retenus pour l'étude ACCENT I étaient:

- le temps au bout duquel une perte de réponse clinique a été constatée par rapport à la 2<sup>ème</sup> semaine: cette perte d'efficacité est définie par un CDAI d'au moins 175, une augmentation du CDAI d'au moins 35 % et une augmentation d'au moins 70 points du CDAI depuis la 2<sup>ème</sup> semaine
- la rémission de la maladie à la semaine 30, définie par un score CDAI inférieur à 150 points
- secondairement ont été évalués l'indice de qualité de vie (IBDQ) et la diminution de l'administration de corticoïdes.

Parmi les 573 patients ayant reçu la première injection d'infliximab, 335 (soit 58 %) étaient répondeurs à la deuxième semaine.

Durant l'évaluation un certain nombre de patients ont arrêté leur traitement. Dans le groupe I (placebo) la principale raison d'interruption du traitement a été le manque d'efficacité (12 %). Dans les groupes II et III les principales raisons ont été la survenue d'effets secondaires (10 %) et le manque d'efficacité (8 %).

A la semaine 30, le nombre de patients dont la maladie était en rémission a été supérieur dans les groupes II et III (44 patients soit 39 %, et 50 patients soit 45 %) que dans le groupe I (23 patients soit 21 %). Cette différence de taux de rémission entre les groupes infliximab et le groupe placebo a été observée dès la 10<sup>ème</sup> semaine de traitement et s'est maintenue jusqu'à la 54<sup>ème</sup> semaine d'étude.

Concernant le temps mis pour observer une perte d'efficacité, les patients des groupes II et III ont eu un temps significativement plus long que le groupe I. Le temps moyen pour observer une perte d'efficacité clinique a été de 38 semaines ( $p=0,002$ ) pour le groupe II, supérieur à 54 semaines ( $p=0,0002$ ) pour le groupe III, contre 19 semaines pour le groupe I.

De plus, à la semaine 54, trois fois plus de patients des groupes II et III ont interrompu leur prise de corticoïdes, en rapport à leur rémission clinique, comparativement au groupe placebo (29 % pour le traitement actif versus 9 % pour le placebo;  $p=0,004$ ). La dose moyenne de corticoïdes administrée aux patients à la 22<sup>ème</sup> semaine d'étude a été de 0mg par jour pour les groupes II et III contre 10mg par jour pour le groupe I.

Enfin, la rémission clinique, selon le critère CDAI, obtenue dès la 2<sup>ème</sup> semaine, s'est maintenue chez 11 % des patients du groupe I, 25 % des patients du groupe II et 33 % des patients du groupe III à la 54<sup>ème</sup> semaine. Des résultats similaires ont été constatés pour l'indice de qualité de vie (IBDQ).

De l'étude ACCENT I, les auteurs ont conclu que l'infliximab est efficace dans le traitement de la maladie de Crohn active lors d'injections répétées. L'infliximab diminue les symptômes de la maladie jusqu'à sa rémission chez un nombre significatif de patients; il améliore la qualité de vie des patients et permet de diminuer voire de supprimer la prise de corticoïdes.<sup>[23]</sup>

Enfin, toujours dans le cadre de l'efficacité clinique de Remicade<sup>®</sup>, Present et al. ont étudié le traitement de maladies de Crohn fistulisées par 3 injections (aux semaines 0, 2 et 6) chez 94 patients. Ils ont constaté une réduction d'au moins 50 % des fistules ouvertes chez 67,7 % des patients traités par infliximab 5mg/kg contre 25,8 % des patients sous placebo ( $p=0,002$ ). Une disparition complète des fistules a été observée chez 54,8 % des patients traités par infliximab 5mg/kg contre 12,9 % sous placebo ( $p=0,001$ ). La fermeture des fistules est survenue en moyenne 2 semaines après le début du traitement par infliximab, et l'amélioration s'est maintenue en moyenne pendant 12 semaines.<sup>[12]</sup>

## 5.6 Tolérance

D'une manière générale, le traitement par Enbrel<sup>®</sup> ou Remicade<sup>®</sup> a été bien toléré, que ce soit lors des études cliniques ou depuis leur commercialisation. Malgré un

mécanisme d'action innovant et une structure n'existant pas à l'état naturel, la fréquence d'apparition d'effets secondaires graves est rare.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> sont: des réactions au site d'injection, des céphalées, des infections des voies respiratoires, des dyspnées, des nausées, des rashes, des prurits, des urticaires, de la fatigue, des douleurs abdominales, des réactions allergiques, voire des réactions d'hypersensibilité retardée pour Remicade<sup>®</sup>.

Des effets secondaires graves mais rares ont également été observés: infections graves, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopenie, anémie, syndrome lupique, hépatite, aggravation d'une insuffisance cardiaque, choc anaphylactique, atteinte démyélinisante, ...<sup>[7,8]</sup>

### **5.6.1 Les réactions au site d'injection**

Ces réactions apparaissent aussi bien avec l'etanercept que l'infliximab. Il s'agit de l'effet indésirable le plus commun de ces traitements.

Les réactions au site d'injection sous etanercept sont apparues chez 37 % des patients et ont toujours été bénignes: érythème, prurit voire douleur. Ces manifestations surviennent dans les premiers mois de traitement puis leur fréquence d'apparition diminue dans le temps.<sup>[7]</sup>

Avec l'infliximab, lors des études ATTRACT et ACCENT I, 25 % des patients ont présenté des réactions au site d'injection. Au contraire de l'etanercept, 3 à 6 % des perfusions se sont compliquées de réactions d'intolérance. Des réactions graves, erythroderme, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension ont été observées chez 0,3 à 1 % des patients. Ces réactions allergiques sont plus fréquentes quand elles sont associées à la présence d'anticorps anti-infliximab. L'association de l'infliximab à un traitement immunosuppresseur (méthotrexate) diminue la fréquence d'apparition des anticorps anti-infliximab et de même les réactions d'intolérance.<sup>[24]</sup>

## 5.6.2 Le risque infectieux

Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> sont deux immunomodulateurs. Ces traitements vont bloquer l'activité du TNF $\alpha$ , celui-ci étant impliqué dans la défense immunitaire contre les infections en recrutant et activant les cellules immunitaires, en induisant l'inflammation et la fièvre.

De part ce mécanisme d'action, le risque infectieux est l'effet secondaire le plus redouté. Dans aucune des études cliniques évaluant l'infliximab ou l'etanercept il n'a été noté une augmentation statistiquement significative des infections bactériennes, qu'elles soient bénignes ou graves. Il faut uniquement noter une augmentation non significative des infections des voies aériennes supérieures. [24]

Il a toutefois été observé plusieurs infections sévères avec décès.

Les principales infections observées avec Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> sont les infections des voies aériennes supérieures: sinusite, rhinite, pharyngite, et les infections urinaires. [7,15]

Des cas de tuberculose active ont été rapportés à travers le monde lors de l'utilisation de ces agents anti-TNF $\alpha$ . Soixante dix cas de tuberculose sous infliximab sur 147000 patients traités et 25 cas de tuberculose sous etanercept sur 121000 patients traités ont été décrits. La majorité de ces cas était des formes extrapulmonaires. Etanercept et infliximab augmentent le risque de réactivation d'une tuberculose latente. Ce risque infectieux est également inhérent au mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ . Le TNF $\alpha$  a un rôle central dans la réponse immunitaire contre *Mycobacterium tuberculosis*. Il augmente la capacité des macrophages à phagocyter et détruire les bacilles. Le TNF $\alpha$  active les lymphocytes T CD4 et CD8, accroît les molécules d'adhésion des lymphocytes T, la prolifération et le recrutement des lymphocytes T et B. Tout cela va concourir à la destruction des bacilles. Le TNF $\alpha$  peut également induire l'apoptose, via le TNFR1, des macrophages inefficaces privant ainsi les bacilles d'un sanctuaire intracellulaire. Enfin, le TNF $\alpha$  induit la formation d'un granulome: il s'agit d'une masse de cellules immunitaires qui permet de séquestrer les bacilles et prévenir leur dissémination.

La formation de granulomes est un élément aussi important dans la lutte contre la tuberculose que la réponse spécifique des lymphocytes T. Nous comprenons donc qu'une thérapeutique anti-TNF $\alpha$  va inhiber l'action du TNF $\alpha$  vis à vis de la formation des granulomes. Les granulomes ainsi déprimés vont libérer les bacilles de *Mycobacterium tuberculosis* provoquant une réactivation de la maladie. [11]

Le risque de réactivation d'une tuberculose latente est le principal effet secondaire de l'infliximab. Il existe un risque supérieur avec l'infliximab qu'avec l'etanercept. Cela est dû à la différence dans leur mécanisme d'action: l'infliximab se lie à davantage de formes du TNF $\alpha$  que l'etanercept, et contrairement à ce dernier, l'infliximab peut induire la lyse des macrophages contenus dans les granulomes libérant ainsi les bacilles qu'ils séquestraient. D'une manière générale, le risque de tuberculose active peut être attendu avec tout agent anti-TNF $\alpha$ . [19]

En conséquence, un traitement par anti-TNF $\alpha$  est contre-indiqué en cas de tuberculose.

Avant tout traitement anti-TNF $\alpha$ , un dépistage de la tuberculose doit être effectué. Un questionnement du patient doit déterminer les facteurs de risque: date de la dernière vaccination BCG, tests intradermiques antérieurs, antécédents de contact avec des patients tuberculeux, voyages dans des pays où la tuberculose est endémique, antécédents de tuberculose latente ou active. Une radiographie du thorax et une intradermoréaction (IDR) avec 10 UI de tuberculine doivent être effectués chez tous les patients. En cas de tuberculose latente (définie par l'induration de l'IDR  $\geq$  10mm) ou active diagnostiquée, un traitement antituberculeux doit être administré au patient avant le début du traitement anti-TNF $\alpha$ . [25]

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

### 5.6.3 Le risque tumoral

Le TNF $\alpha$  possède une activité anti-tumorale. En raison du rôle du TNF $\alpha$  comme facteur cytolytique des tumeurs, on peut s'interroger sur une probable augmentation de la survenue de cancer lors de l'administration d'un antagoniste du TNF $\alpha$ .

Des cas de cancers chez des patients traités par etanercept ou infliximab ont été rapportés lors des études cliniques et depuis leur commercialisation.

L'analyse de 912 patients provenant de 12 études cliniques évaluant l'infliximab (770 patients sous infliximab, 192 sous placebo) a montré 14 cas de tumeurs solides (12 sous infliximab, 2 sous placebo), 4 lymphomes (tous sous infliximab) et 9 cancers cutanés (8 sous infliximab et 1 sous placebo).<sup>[26]</sup>

Sur un total de 1809 patients traités par etanercept pour une polyarthrite rhumatoïde, 32 cas de tumeurs malignes de différents types ont été constatés.<sup>[16]</sup>

Ces taux et incidences observés sont similaires à ceux attendus dans les populations étudiées.

Les données précliniques et cliniques sur l'infliximab ne fournissent pas de preuve d'un lien de cause à effet entre l'antagonisme du TNF $\alpha$  et le développement de cancers lymphoïdes ou non lymphoïdes.<sup>[26]</sup>

Il est à noter qu'il existe une association entre inflammation chronique et cancer dans différents tissus. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il existe 2 à 3 fois plus de risques de développer un lymphome, dans la maladie de Crohn il existe un risque plus élevé de cancers intestinaux.<sup>[26]</sup>

En conclusion, les thérapeutiques anti-TNF $\alpha$  ne semblent pas augmenter les taux et incidences de cancers, cependant les données existantes sont limitées, une surveillance à plus long terme doit être faite.

### 5.6.4 Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'etanercept et l'infliximab ont été détectés. Les anticorps dirigés contre l'etanercept étaient tous non neutralisants. Les anticorps dirigés contre l'infliximab peuvent entraîner une baisse d'efficacité du traitement et ont été associés à une augmentation du risque de réaction liée à la perfusion. Il faut

noter pour l'infliximab qu'une ré-administration après un intervalle sans traitement de 2 à 4 ans suivant la dernière perfusion a été associée à une réaction d'hypersensibilité retardée. Par conséquent, la ré-administration de Remicade® après un intervalle sans traitement de plus de 16 semaines n'est pas recommandée. Ce plus grand risque allergique avec l'infliximab s'explique par sa structure en partie murine. Le risque de réaction anaphylactique nécessite une surveillance clinique pendant et quelques heures suivant la perfusion.

Lors des études cliniques, des anticorps anti-nucléaires sont apparus chez 52 % des patients traités par infliximab et 11 % des patients traités par etanercept (contre 19 % et 5 % sous placebo). Des anticorps anti-ADN double brin ont été détectés chez 17 % des patients sous infliximab et 15 % des patients sous etanercept (versus 0 % et 4 % sous placebo).<sup>[7,18]</sup>

De rares cas de syndrome lupique ont été signalés.<sup>[24]</sup>

### **5.6.5 Le risque de demyélinisation**

Lors de l'utilisation de médicaments anti-TNF $\alpha$ , il a été rapporté des cas de demyélinisation ou d'atteinte du système nerveux central.

La sclérose en plaque est une maladie autoimmune similaire à la PR et la MC, médiée par les cellules T. Au cours d'une sclérose en plaque, des concentrations élevées de TNF $\alpha$  dans le liquide cébrospinal sont observées. Le TNF $\alpha$  induit la mort d'oligodendrocytes, abîme la gaine de myéline et appartient aux facteurs de demyélinisation. Etant donné qu'une surexpression de TNF $\alpha$  dans le cerveau entraîne une demyélinisation, les anti-TNF $\alpha$  ont été étudiés dans le traitement de la sclérose en plaque. Dans ces études, l'infliximab et le lenercept ont augmenté l'activité de la maladie. En effet, la barrière hémato-encéphalique (BHE) rend le système nerveux central (SNC) imperméable à certaines protéines. Infliximab, lernercept et etanercept ne peuvent franchir la BHE. C'est donc une incapacité de franchir la BHE et d'atteindre le SNC qui rendent les antagonistes du TNF $\alpha$  inefficaces dans le traitement de la sclérose en plaque.

De plus, concernant le risque de demyélinisation sous anti-TNF $\alpha$ , l'administration systémique d'antagonistes du TNF $\alpha$  augmente la présentation antigénique cellulaire, augmente les récepteurs des cellules T et diminue l'apoptose des cellules T potentiellement autoréactives. Ainsi les antagonistes du TNF $\alpha$  augmentent le nombre et l'activité des cellules T autoréactives, augmentent la réponse immunitaire, ce qui exacerberait une sclérose en plaque.

Des événements de demyélinisation (névrites optiques, sclérose en plaque) sont apparus chez 9 patients pour l'etanercept (jusqu'en novembre 2000) et 2 patients pour l'infliximab (jusqu'en janvier 2001). Il se peut que ce soit des cas d'exacerbation d'une maladie demyélinisante lors d'une sclérose en plaque récente.

En conséquence, l'administration de produits anti-TNF $\alpha$  chez des patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes demyélinisantes du SNC est contre-indiquée. Chez de tels patients le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué.<sup>[27]</sup>

### **5.6.6 Insuffisance cardiaque**

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été décrits avec Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup>. L'utilisation d'Enbrel<sup>®</sup> chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive doit se faire avec précaution. L'utilisation de Remicade<sup>®</sup> en cas d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV dans la classification NYHA) est contre-indiquée.<sup>[16,18]</sup>

### **5.6.7 Surveillance**

Ces thérapeutiques sont reconnues comme étant bien tolérées.

Avant la mise en route du traitement, doivent être recherchés une tuberculose latente, des antécédents d'infections, un antécédent de sclérose en plaque, une insuffisance cardiaque.

Sous traitement la surveillance est avant tout clinique. Le seul examen utile est la numération formule sanguine tous les mois en début de traitement puis tous les

deux mois, en raison de rares cas de pancytopenie ou de neutropenie observés avec ces traitements.<sup>[24]</sup>

## 5.7 Pharmacocinétique

Enbrel® et Remicade® possèdent des profils pharmacocinétiques distincts: leur voie et leur fréquence d'administration sont différentes.

Les paramètres pharmacocinétiques de ces deux médicaments ont été étudiés pour une administration unique: tableau 7. L'administration répétée de ces produits, telle que prévue dans l'AMM, entraîne une légère accumulation du produit pour l'infliximab mais le profil pharmacocinétique est superposable à celui d'une seule injection<sup>[8]</sup>; pour l'etanercept, on peut s'attendre avec deux doses par semaine à des concentrations à l'équilibre deux fois plus élevées.<sup>[16]</sup>

**Tableau 7: Paramètres pharmacocinétiques pour une seule injection**

	Concentration maximale (µg/ml)	Demi-vie d'élimination (j)	Volume de distribution (L)	Clearance (L/h)
Remicade® <sup>[18]</sup>	77* à 118†	8* à 9,5†	3,0 à 4,1	0,011‡
Enbrel® <sup>[7]</sup>	1,64	3	7,6	0,0664
* = 3 mg/kg ; † = 5 mg/kg ; ‡ = [15]				

Pour l'infliximab, la concentration sérique maximale et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement à la dose. La clearance, le volume de distribution et la demi-vie d'élimination sont indépendants du dosage. La distribution est essentiellement vasculaire. Le métabolisme et l'excrétion du produit sont inconnus.<sup>[15]</sup>

D'après son volume de distribution, l'etanercept semble avoir une plus large diffusion tissulaire que l'infliximab.

L'administration chez l'insuffisant hépatique ou rénal ou le sujet âgé n'a fait l'objet d'aucune étude pour l'infliximab.<sup>[18]</sup> Les paramètres pharmacocinétiques ont été

étudiés chez l'insuffisant hépatique et rénal et le sujet âgé avec Enbrel®: ils sont comparables au sujet normal, aucune adaptation de posologie est nécessaire.<sup>[7]</sup>

Il est à noter que les demi-vies d'élimination de ces produits sont longues. Ainsi, l'infliximab est resté détectable dans le sérum 10 semaines après la fin du traitement chez la majorité des patients traités.<sup>[15]</sup>

## 5.8 Contre-indications

Ces traitements possèdent peu de contre-indications à l'heure actuelle.

Comme pour tout médicament, un antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients contre-indique leur utilisation. De plus, pour Remicade®, l'utilisation est contre-indiquée lors d'antécédent d'hypersensibilité à des protéines murines.

Le risque infectieux étant le plus redouté avec ces traitements, l'administration d'anti-TNF $\alpha$  sera contre-indiquée en cas d'infection sévère, de septicémie ou de risque de septicémie. Plus largement, ces traitements ne doivent pas être initiés en cas d'infection évolutive.<sup>[16,18]</sup>

Concernant le risque de tuberculose, seul Remicade® est contre-indiqué en cas de diagnostic de tuberculose.

Enfin, Remicade® est contre-indiqué lors d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III / IV dans la classification NYHA).<sup>[18]</sup>

## 5.9 Interactions médicamenteuses

Durant les études cliniques, Enbrel® et Remicade® ont été associés à des glucocorticoïdes, des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des analgésiques ou du méthotrexate. Aucune interaction préjudiciable n'a été constatée pour ces classes thérapeutiques. En particulier, l'association au méthotrexate a été bien tolérée pour les deux produits, l'association du MTX à l'infliximab permettant même d'améliorer la tolérance de ce dernier.<sup>[16,18]</sup>

Cependant aucune étude a évalué les interactions entre les anti-TNF $\alpha$  et d'autres médicaments. Seule la pharmacovigilance pourra nous renseigner sur d'éventuelles interactions à proscrire.

La pharmacovigilance nous a déjà renseigné sur l'association anti-TNF $\alpha$  et anakinra. L'administration concomitante d'etanercept et d'anakinra (récepteur recombinant antagoniste de la forme humaine de l'interleukine-1) a été associée à une augmentation du risque d'infections graves, à un risque accru de neutropénie, mais à aucun bénéfice thérapeutique par rapport aux médicaments seuls.<sup>[30]</sup> Pour Remicade<sup>®</sup>, aucune donnée sur sa tolérance et son efficacité en association à l'anakinra est connue. En conséquence, l'association d'Enbrel<sup>®</sup> ou de Remicade<sup>®</sup> à l'anakinra n'est pas recommandée.

Le résumé des caractéristiques d'Enbrel<sup>®</sup> indique également que les vaccins vivants ne doivent pas être administrés sous traitement anti-TNF $\alpha$  (mais aucune étude n'a évalué cette interaction).<sup>[16]</sup>

## 5.10 Grossesse et allaitement

Aucune étude avec Enbrel<sup>®</sup> ou Remicade<sup>®</sup> n'a été conduite chez la femme enceinte. L'administration d'anti-TNF $\alpha$  chez les rongeurs n'a pas mis en évidence d'embryotoxicité ou de tératogénicité. En raison de son inhibition du TNF $\alpha$ , Enbrel<sup>®</sup> ou Remicade<sup>®</sup> administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires du nouveau-né. Pour cette raison, l'administration d'anti-TNF $\alpha$  n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par anti-TNF $\alpha$ .<sup>[16,18]</sup>

On ne sait pas si les anti-TNF $\alpha$  sont excrétés dans le lait maternel. Comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant et au moins 6 mois après le traitement par anti-TNF $\alpha$ .<sup>[16,18]</sup>

## 5.11 Utilisation pratique

### 5.11.1 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Enbrel® et Remicade® doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste du diagnostic et du traitement de la pathologie traitée par anti-TNF $\alpha$ .

Remicade® est administré par voie intraveineuse chez l'adulte de 18 ans et plus.

Enbrel® est administré par voie sous-cutanée chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans.

Quelle que soit la pathologie traitée, la posologie pour Enbrel® est de 25 mg d'etanercept deux fois par semaine pour l'adulte, 0,4mg/kg (et maximum 25mg par injection) d'etanercept deux fois par semaine pour l'enfant et l'adolescent de 4 à 18 ans.<sup>[16]</sup>

Pour Remicade®, il existe plusieurs posologies et fréquences d'administration en fonction de la pathologie traitée:

- pour la polyarthrite rhumatoïde: 3mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines, uniquement en association au méthotrexate
- pour la maladie de Crohn active, sévère: une injection de 5mg/kg. Puis, chez les patients répondeurs à une première injection, il existe 2 stratégies: un traitement d'entretien par des perfusions supplémentaires de 5mg/kg aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines, ou un ré-administration de 5mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent
- pour la maladie de Crohn fistulisée: 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Des perfusions supplémentaires peuvent être administrées mais leur efficacité n'a pas été étudiée
- pour la spondylarthrite ankylosante: 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 6 à 8 semaines.

Dans tous les cas, une ré-administration après un intervalle sans traitement par Remicade® de plus de 16 semaines n'est pas recommandée en raison d'un risque de réaction d'hypersensibilité retardée.<sup>[18]</sup>

Les modalités d'administration diffèrent entre Enbrel® et Remicade®:

- Enbrel® peut être administré en ambulatoire par injection sous-cutanée directement par le malade ou par l'aide d'une infirmière. Pour cette raison, Enbrel® est disponible et remboursable dans les officines de ville pour trois de ses indications: le traitement de la PR active de l'adulte, le traitement de la PR sévère active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par MTX, et le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant de 4 à 17 ans
- L'administration de Remicade® se fait par voie intraveineuse: la perfusion doit avoir une durée de 2 heures. Tous les patients doivent être hospitalisés afin de les maintenir en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions allergiques.

Aucun ajustement de posologie pour ces deux médicaments n'est nécessaire chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique.

A noter qu'il n'a pas été montré de dose limite toxique pour ces deux produits, malgré l'administration de doses très supérieures aux posologies recommandées.

### **5.11.2 Modalités de prescription et de délivrance**

Ces deux spécialités pharmaceutiques relèvent de la liste I.

Remicade® est exclusivement réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux médecins spécialisés en rhumatologie, en gastroentérologie, en médecine interne ou en chirurgie digestive. Ces prescriptions hospitalières sont honorées par les pharmacies centrales des hôpitaux.

Enbrel® est soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois par un médecin spécialiste en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Les renouvellements peuvent être effectués par un médecin spécialiste de ville. Les prescriptions peuvent être honorées par les pharmacies centrales des hôpitaux et les officines de ville.<sup>[16,18]</sup>

### 5.11.3 Coût

Les antagonistes du TNF $\alpha$  sont de nouvelles biothérapies très coûteuses.

Un flacon de Remicade<sup>®</sup> contenant 100mg d'infliximab est au prix de 726,11 € TTC (source: pharmacie centrale du CHU de Limoges). Une boîte de 4 injections de 25mg d'Enbrel<sup>®</sup> coûte 603,04 €.

Pour évaluer le coût de ces traitements, il faut prendre en compte:

- la fréquence d'administration: toutes les 8 semaines pour Remicade<sup>®</sup> et deux fois par semaine pour Enbrel<sup>®</sup>,
- la posologie: pour l'adulte: fonction du poids pour Remicade<sup>®</sup>, une injection de 25mg pour Enbrel<sup>®</sup>
- le coût de l'hospitalisation de jour lorsqu'elle est nécessaire.

Ainsi les dépenses liées à l'administration de Remicade<sup>®</sup> tiennent compte du médicament: 11378 € la 1<sup>ère</sup> année pour un poids inférieur ou égal à 66 kg soit 2 flacons utilisés par injection, puis 9956 € les années suivantes, mais également de l'hospitalisation de jour obligatoire: 330 € par hospitalisation soit environ 2860 € par an la 1<sup>ère</sup> année puis 2200 € les années suivantes.

En revanche, l'administration d'Enbrel<sup>®</sup> se faisant en ambulatoire, les dépenses ne seront liées qu'au médicament: 15080 € par an (à cette dépense peut s'ajouter le coût d'une infirmière à domicile pour l'injection).

Malgré ce coût apparemment élevé, il faut intégrer ces valeurs dans le coût global de la maladie.

En prenant pour exemple la PR, le coût de cette maladie englobe trois éléments:

- les coûts directs: dépenses médicales et paramédicales, hospitalisations, médicaments, chirurgie, rééducation, déplacements des malades
- les coûts indirects: perte de productivité, arrêts de travail, invalidité, pertes de salaires
- les coûts intangibles: souffrance morale, angoisse, troubles affectifs...

Concernant les coûts directs, l'hospitalisation représente environ 47 % des dépenses et les médicaments 16 % (toutes thérapeutiques confondues). Il a été démontré qu'une variation de 1 point de l'indice de qualité de vie HAQ sur 2 ans entraîne une

augmentation du coût direct de la PR sur 5 ans de 5388 € et sur 10 ans de 14802 €: d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce de la maladie.

Le coût annuel de la PR est de 5425 € par malade pour les coûts directs, 9744 € pour les coûts indirects, soit un coût total de 15169 €. L'estimation des coûts annuels de la PR en France varie de 5,7 à 7,1 milliards d'euros.

De toutes ces informations économiques, nous pouvons conclure que les antagonistes du TNF $\alpha$ , malgré leur coût très élevé, ont un potentiel important pour réduire le coût des maladies. En effet, un travail préliminaire récent a montré, par exemple, qu'un traitement par Enbrel<sup>®</sup> diminuait de façon significative la fréquence des hospitalisations (principal coût direct) et des traitements associés (corticoïdes, antalgiques, anti-inflammatoires divers). De plus, ces thérapeutiques permettent de diminuer fortement l'activité de la maladie donc de prévenir l'installation d'un handicap: ce dernier étant à l'origine des principaux coûts de la maladie: perte de travail, hospitalisations, consommation accrue de médicaments.<sup>[28]</sup>

Les anti-TNF $\alpha$  peuvent donc améliorer significativement la santé et la qualité de vie des malades, mais également diminuer le poids économique des pathologies qu'ils traitent.

## **6 Perspectives d'indications thérapeutiques pour**

### **les anti-TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire impliquée, à divers degrés, dans de nombreux processus pathologiques. Toute maladie révélant une action clé, en grande quantité, du TNF $\alpha$  dans sa physiopathologie laisse entrevoir une possibilité de traitement par un antagoniste du TNF $\alpha$ .

Ce précepte s'est vu inexact dans certaines maladies dont la sclérose en plaque. Tel que nous l'avons vu dans le chapitre consacré aux effets secondaires, les anti-TNF $\alpha$  ont une activité inverse à celle escomptée: c'est à dire une aggravation de la demyélinisation.

En revanche, le traitement par anti-TNF $\alpha$  de plusieurs maladies dans lesquelles le TNF $\alpha$  joue un rôle prépondérant laisse entrevoir des résultats encourageants. C'est le cas pour le syndrome de Sjögren primitif, les vascularites systémiques, les dermato- et polymyosites, les uvéites sévères notamment lors d'une maladie de Behçet, la maladie de Still de l'adulte et l'amylose inflammatoire de type AA.

Dans le syndrome de Sjögren primitif (SSP), le TNF $\alpha$  semble jouer un rôle clé dans la physiopathologie: lui et ses récepteurs sont présents en grande quantité dans les glandes salivaires, il favorise l'apoptose des cellules acineuses salivaires, il joue un rôle dans l'inhibition de la transmission du signal entre le système parasympathique et le récepteur muscarinique glandulaire. De plus l'asthénie, fréquente chez les patients atteints de SSP, est nettement corrigée chez les patients atteints également de PR ou de MC traités par inhibiteurs du TNF $\alpha$ . Dans un modèle murin de la maladie, l'etanercept montre une diminution importante de l'infiltration lymphoïde salivaire. Enfin une première étude humaine a montré chez 16 patients atteints de SSP une amélioration spectaculaire de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs.<sup>[24]</sup>

Le TNF $\alpha$  semble avoir un rôle pathogène dans les vascularites systémiques. Il est capable d'agir sur l'endothélium vasculaire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion et en favorisant les phénomènes d'angiogénèse (via le VEGF). Il peut aussi favoriser l'activation des polynucléaires neutrophiles et induire ainsi l'expression d'enzymes comme la protéinase 3 qui est l'un des principaux autoantigènes dans la granulomatose de Wegener. Des premiers résultats ont montré l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de

Wegener, de la vascularite rhumatoïde, de la cryoglobulinémie et de la maladie de Horton corticodépendante.<sup>[24]</sup>

Dans les polymyosites, les dermatomyosites et les myosites à inclusions, il existe une surexpression de TNF $\alpha$  par les fibres musculaires. Quelques observations de patients traités par anti-TNF $\alpha$  et souffrant de ces maladies ont montré des résultats encourageants. Cela reste à confirmer par des études cliniques contrôlées.<sup>[24]</sup>

Cinq patients atteints d'une uvéite sévère compliquant une maladie de Behçet traités par infliximab et 10 enfants souffrants d'une arthrite juvénile idiopathique avec uvéite traités par etanercept ont eu une amélioration significative de l'uvéite. Cette efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans les uvéites sévères a justifié la mise en place d'une étude ouverte européenne évaluant l'infliximab dans cette pathologie.<sup>[24]</sup>

La maladie de Still est une pathologie inflammatoire systémique caractérisée par une hyperproduction de cytokines dont le TNF $\alpha$ . Des résultats cliniques et biologiques semblent très encourageants dans le traitement de cette maladie par infliximab ou etanercept.<sup>[24]</sup>

Les anti-TNF $\alpha$  permettent de réduire l'activité de la maladie inflammatoire et donc la synthèse de protéine AA. Mais ils pourraient également permettre de contrôler la fibrilloformation, et aussi de réduire l'expression du récepteur de la superfamille des immunoglobulines appelé RAGE: il capte les fibrilles amyloïdes, permet leur accumulation, ce qui est responsable de la mort cellulaire. Ainsi, les anti-TNF $\alpha$  dans le traitement d'une amylose inflammatoire de type AA pourraient réduire la cytotoxicité induite par l'amylose.<sup>[24]</sup>

Comme dernier exemple des multiples domaines d'application des anti-TNF $\alpha$ , le traitement d'une infection par le virus de la dengue permet de réduire fortement la mortalité chez la souris. Le virus de la dengue est responsable d'une fièvre

hémorragique et d'un syndrome de choc, tous deux conduisant à la mort de l'animal infecté. La fièvre hémorragique est médiée par la réponse immunitaire tout comme le syndrome de choc. Le TNF $\alpha$  apparaît être une cytokine clé dans ces processus immunitaires responsables de l'issue fatale de la maladie. Ainsi, une étude a montré que l'utilisation d'antagonistes du TNF $\alpha$  chez la souris contaminée par le virus de la dengue diminue de 100 % à 40 % le taux de mortalité en bloquant le processus immunitaire pathologique induit par le virus. Il peut être ainsi escompté une efficacité dans le traitement d'humains infectés par le virus de la dengue afin de réduire fortement la mortalité.<sup>[29]</sup>

Dans le cas plus général du choc septique, les anti-TNF $\alpha$  pourraient jouer un rôle de traitement adjuvant aux agents antimicrobiens, permettant de limiter le rôle délétère de cette cytokine. Or des études cliniques évaluant le traitement de chocs septiques par CDP571, infliximab, etanercept et lenercept ont montré une absence d'efficacité.<sup>[3]</sup>

En conclusion, pour toutes ces voies d'indication, il est nécessaire de confirmer ou infirmer ces premiers résultats par des études cliniques contrôlées.

A plus court terme, Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> vont obtenir, dans leur AMM, de nouvelles indications thérapeutiques. En 2004, Enbrel<sup>®</sup> devrait obtenir une indication dans la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, et Remicade<sup>®</sup> devrait obtenir une indication dans le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la PR débutante.

## **7 Evaluation personnelle d'Enbrel® et Remicade® au**

### **Centre Hospitalier Universitaire de Limoges**

#### **7.1 Evaluation de Remicade® dans le service de Rhumatologie**

Dans le cadre de ma 5<sup>ème</sup> année d'étude de pharmacie, alternant cours à la faculté et stage hospitalier, j'ai eu la possibilité d'être externe dans le service de Rhumatologie du CHU de Limoges. C'est à l'occasion de ce stage que j'ai choisi mon sujet de thèse sur les anti-TNF $\alpha$  car le service du Professeur Trèves administrait quasi-quotidiennement Remicade®.

Mon investissement dans le service m'a amené à établir un questionnaire pour évaluer l'amélioration de la santé des patients traités par Remicade®. Ce questionnaire comporte différents items relatifs aux antécédents médicaux, aux traitements médicamenteux, aux précédentes thérapeutiques de fond ayant échoué, à la médication liée à la perfusion de Remicade®, à l'évolution de la maladie sous Remicade® ainsi que la tolérance du produit.

Durant mon stage, j'ai fait la connaissance de 11 patients hospitalisés pour une cure de Remicade®. Les deux pathologies traitées par Remicade® dans ce service de rhumatologie étaient la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Pour chaque patient, j'ai tenté de renseigner tous les items de mon questionnaire, plus certaines autres explorations: HAQ, index articulaire, index de synovite, BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Funtional Index*), ...



A l'issu de ce stage, le Professeur Bertin et moi même avons conclu que l'interprétation des données recueillies auprès des patients était impossible. En effet, à l'époque, je ne connaissais pas les critères d'évaluation standardisés à utiliser pour ces traitements, mais surtout, je manquais de connaissances pour l'examen clinique des patients et l'appréciation de l'activité clinique de la maladie. Tout cela ne m'a pas permis de réunir des informations suffisamment précises et ciblées pour évaluer l'évolution de l'état des patients sous traitement.

Face à cette situation, j'ai décidé de refaire une évaluation de l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  à travers l'étude approfondie de 2 cas cliniques:

- un premier sur le traitement d'une patiente atteinte d'une maladie de Crohn fistulisée par Remicade<sup>®</sup>
- un second sur le traitement d'une patiente atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde par Enbrel<sup>®</sup>

## **7.2 Etude de cas cliniques**

### **7.2.1 Traitement d'une maladie de Crohn fistulisée par Remicade<sup>®</sup>**

L'évaluation du traitement d'une maladie de Crohn fistulisée se fait selon des critères endoscopiques: les rectosigmoïdoscopies nous renseignent sur l'évolution des lésions digestives, donc de l'efficacité du traitement.

Mme B. est une patiente née en janvier 1934, handicapée moteur des suites d'une poliomyélite à l'âge de 3 ans. Comme seuls antécédents médicaux, cette patiente a souffert de crises de tachycardie et d'allergie aux pénicillines.

En août 1997, cette patiente est hospitalisée pour la première fois dans le service de gastroentérologie du CHU de Limoges. Elle est adressée par son médecin traitant pour un contrôle coloscopique du fait d'importants troubles du transit. Son médecin traitant précise qu'elle a présenté en 1994 une fistule anale et un rétrécissement du canal anal. La fistule anale a été opérée en 1995. Durant son hospitalisation, la

coloscopie s'est avérée impossible à cause de l'étranglement du canal anal: il semblait y avoir une sténose anale (certainement séquellaire de l'abcès anal opéré 2 ans auparavant). Un lavement baryté a montré un rectum tubulé avec diverticulose.

Son traitement de sortie était: Sotalex<sup>®</sup> ½-0-½, Cyclo3fort<sup>®</sup> 1-0-1, Temesta<sup>®</sup> 1mg ½-1-1, Vastarel<sup>®</sup> 20mg 1-0-1, Prozac<sup>®</sup> 1/j, Lansoyl<sup>®</sup>.

En avril 1998, cette patiente est hospitalisée pour l'opération d'une sténose anale importante. La biopsie d'une lésion polypoïde montre des remaniements fibro-inflammatoires chroniques avec granulomes. Il existe un infiltrat polymorphe de cellules immunitaires ainsi que des foyers d'ulcération. Cliniquement, il est conclu à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

De 1998 à 2002, la patiente n'a pas été suivie en milieu hospitalier pour sa MICI. Durant cette période, le diagnostic s'est confirmé pour une maladie de Crohn et un traitement de fond par Solupred<sup>®</sup> 20mg/j et Imurel<sup>®</sup> 100mg/j a été initié.

En mars 2002, cette patiente est hospitalisée pour une fistulisation de sa maladie de Crohn. Il est alors décidé de traiter cette MC fistulisée par 3 cures de Remicade<sup>®</sup> (5mg/kg, soit 300mg, aux semaines 0, 2 et 6).

A l'occasion de la 3<sup>ème</sup> cure (24/04/2002), un contrôle endoscopique est réalisé. Il montre une cicatrisation nette des ulcérations anopérinéales. Il subsiste seulement quelques ulcérations sus-anales et périnéales (examen effectué jusqu'à 30 cm). En conclusion, à l'issue des 2 premières cures de Remicade<sup>®</sup>, il existe une nette amélioration des ulcérations.

Le 28/05/2002, un contrôle endoscopique montre qu'il reste toujours la fistule la plus volumineuse: il s'agit d'une ulcération anopérinéale à fond propre en voie de cicatrisation. Les ulcérations sus-anales sont cicatrisées et aucune ulcération évolutive n'est observée jusqu'à 35cm.

En juillet 2002, la patiente est à nouveau hospitalisée pour un contrôle endoscopique. Celui-ci révèle une cicatrisation complète des lésions coliques. Il persiste une ulcération périnéale de petite taille et une ulcération du canal anal. De ce fait, une 4<sup>ème</sup> cure de Remicade<sup>®</sup> est pratiquée. A sa sortie, le Solupred<sup>®</sup> est diminué à 16mg/j.

En septembre 2002, une nouvelle hospitalisation pour contrôle endoscopique montre une très nette amélioration avec cicatrisation totale des lésions coliques et périnéales décrites précédemment. A titre de traitement d'entretien, une 5<sup>ème</sup> cure de Remicade<sup>®</sup> est faite. Le Solupred<sup>®</sup> est diminué à 6mg/j.

En novembre 2002, un nouveau contrôle endoscopique confirme la cicatrisation des lésions mais quelques ulcérations périnéales subsistent. La patiente a reçu à cette occasion une 6<sup>ème</sup> cure de Remicade<sup>®</sup>. A noter que le traitement par corticoïde est arrêté en raison de l'amélioration de sa maladie sous anti-TNF $\alpha$  (le traitement par Imurel<sup>®</sup> 100mg/j est poursuivi).

En janvier 2003, une hospitalisation avec contrôle endoscopique révèle une cicatrisation totale des lésions coliques et l'absence d'ulcérations périnéales. La patiente a reçu une 7<sup>ème</sup> cure de Remicade<sup>®</sup> comme traitement d'entretien.

En mars et juin 2003, une 8<sup>ème</sup> et une 9<sup>ème</sup> cures de Remicade<sup>®</sup> sont effectuées. La cicatrisation des lésions coliques et périnéales est totale.

En septembre 2003, un contrôle endoscopique réalisé jusqu'au milieu du colon transverse montre l'absence d'ulcérations. Il n'est donc pas réalisé de nouvelle cure de Remicade<sup>®</sup>. Le traitement par Imurel<sup>®</sup> 100mg/j est maintenu.

En conclusion, la maladie de Crohn fistulisée de cette patiente a été parfaitement bien cicatrisée par l'action de Remicade<sup>®</sup>. La cicatrisation des fistules a été rapide et aucun problème de tolérance au produit n'a été constaté. De plus, l'amélioration de l'état de santé de la patiente sous Remicade<sup>®</sup> a permis d'interrompre la prise de corticoïdes.

### **7.2.2 Traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par Enbrel<sup>®</sup>**

Mme V. est une patiente née en août 1948.

En août 1990, cette patiente consulte pour la première fois dans le service de rhumatologie du CHU de Limoges. L'auscultation révèle une arthrite des mains, des épaules et des membres inférieurs. La vitesse de sédimentation est de 42 mm/h. Le diagnostic semble être une polyarthrite rhumatoïde.

Afin d'initier un traitement de fond, cette patiente est hospitalisée dans le service de rhumatologie quelques jours après cette auscultation. A son arrivée, la patiente souffrait de douleurs aux mains, aux poignets, aux épaules et aux genoux. Elle n'avait aucun antécédent de problème de santé. Elle souffrait également d'une raideur matinale durant 3 à 4 heures et de 2 réveils nocturnes. Elle présentait également une limitation des poignets (sans déformation ni nodule rhumatoïde). Sa biologie révélait une VS à 56, une NFS, un ionogramme et un bilan hépatique normaux. Les réactions au latex, waaler-rose, FAN, anticorps anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB étaient négatives. Durant l'hospitalisation, un traitement de fond aux sels d'or a été débuté: Allochrysine<sup>®</sup> 700mg/j. La patiente prenait également Voltarène<sup>®</sup> 150mg/j. De plus, une infiltration des deux poignets à l'hexatrione a été pratiquée. A sa sortie, la patiente souffrait toujours d'une raideur matinale d'une à deux heures, la VS était de 48 et la biologie normale.

En novembre 1990, Mme V. a consulté au service de rhumatologie pour sa PR à sérologie négative. Après 11 injections d'Allochrysine<sup>®</sup>, la patiente souffrait d'une stomatite, probablement secondaire au traitement par sels d'or (en effet, la survenue de stomatite sous Allochrysine<sup>®</sup> est fréquente [7,5%]). Ce traitement de fond a donc été arrêté. La patiente avait toujours d'une raideur matinale de 2 heures et souffrait essentiellement des deux genoux.

En décembre 1990, une nouvelle auscultation confirme qu'il s'agit d'une polyarthrite séronégative; la patiente appartient au groupe HLA B27 et une biopsie des glandes salivaires indique un stade II de Chrisolm. Il s'agit certainement d'une PR mais on ne peut pas exclure la possibilité d'une spondylarthrite ankylosante (SPA). Un nouveau traitement de fond est initié: Salazopyrine<sup>®</sup> 4/j.

En avril 1991, le diagnostic change en faveur d'une spondylarthrite ankylosante. Sous Salazopyrine<sup>®</sup> (4/j) et Voltarène<sup>®</sup> (100mg/j), l'état semble satisfaisant.

En mai 1993, une consultation dans le service de rhumatologie montre une évolution favorable de la SPA, d'où l'arrêt du traitement par Salazopyrine<sup>®</sup>.

Mais en novembre 1993, la SPA n'était plus améliorée d'où la reprise du traitement par Salazopyrine<sup>®</sup>.

En mai 1994, une bulbite érosive est diagnostiquée, traitée par Mopral<sup>®</sup>, ainsi qu'une tenosynovite des fléchisseurs du 3<sup>ème</sup> doigt droit et une arthrite des MCP et IPP.

En octobre 1994, la patiente souffrait d'une poussée de sa SPA malgré 6 comprimés par jour de Salazopyrine<sup>®</sup>.

En décembre 1994, madame V. est hospitalisée pour changer son traitement de fond: elle débute alors du méthotrexate à 10mg par semaine. De plus, un syndrome sec est confirmé.

En novembre 1995, après une augmentation du MTX à 15mg par semaine, la SPA est stabilisée.

Toutefois en mai 1996, la patiente a souffert de nausées, de vomissements et d'une élévation des transaminases imputables au MTX. Ce dernier a donc été interrompu. Cet arrêt a entraîné un rebond de la maladie d'où la réintroduction du MTX en association à Spéciafoldine<sup>®</sup> afin de diminuer le risque d'effets secondaires.

En juin 1997, le diagnostic change pour une polyarthrite rhumatoïde. Face à une poussée inflammatoire non jugulée, un nouveau traitement de fond par ciclosporine (Néoral<sup>®</sup> 250mg/j) est instauré (plus Cortancyl<sup>®</sup> 20mg/j et Ogast<sup>®</sup>).

En août 1997, le traitement par Néoral<sup>®</sup> est stoppé car la créatininémie est augmentée à 123 $\mu$ mol/l, or l'insuffisance rénale est l'un des effets secondaires les plus redoutés sous ciclosporine.

Ainsi, après l'échec de plusieurs traitements de fond pour sa PR, une opportunité s'est offerte à cette patiente en février 1998: entrer dans le protocole d'étude clinique de phase III d'un nouvel anti-TNF $\alpha$ : Enbrel<sup>®</sup>.

Correspondant aux critères d'inclusion de l'étude et ayant signé l'accord pour ce protocole, cette patiente a reçu sa première injection le 02/04/98 dans le cadre d'une première phase d'étude en double-aveugle, versus placebo.

A l'inclusion, madame V. a eu différents examens dont voici les résultats:  $\beta$ HCG négatif, NFS normale, urine normale, ECG normal, tension artérielle normale.

**Tableau 8: Résultats de l'étude clinique Enbrel®** (les pourcentages entre parenthèse correspondent à l'évolution depuis l'inclusion = Baseline)

Date de l'examen	02/04/98	09/04/98	16/04/98	30/04/98	29/05/98	25/06/98	09/07/98	23/07/98	20/08/98	17/09/98
Semaine de traitement	<b>Baseline</b>									
	<b>(1)</b>									
Nombre d'articulations douloureuses	26	26 (0%)	10 (-61%)	10 (-61%)	5 (-81%)	2 (-92%)	3 (-88%)	3 (-88%)	0 (-100%)	2 (-91%)
Nombre d'articulations tuméfiées	22	22 (0%)	7 (-68%)	8 (-64%)	1 (-95%)	2 (-91%)	3 (-86%)	1 (-95%)	2 (-91%)	1 (-95%)
Douleur évaluée par le patient (en mm sur 130 mm)	29	28 (-3%)	11 (-38%)	55 (+53%)	1 (-96%)	13 (-55%)	3 (-90%)	1 (-96%)	0 (-100%)	0 (-100%)
Activité de la maladie évaluée par le patient (sur 10)	4	4 (0%)	3 (-25%)	4 (0%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	0 (-100%)	0 (-100%)	0 (-100%)
Activité de la maladie évaluée par le médecin (sur 10)	4	4 (0%)	3 (-25%)	5 (+20%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	0 (-100%)
HAQ	12									
VS (mm/h)	24	18 (-25%)	12 (-50%)	18 (-25%)	14 (-42%)	14 (-42%)	11 (-54%)	12 (-50%)	10 (-58%)	14 (-42%)
CRP	15.2					17.9 (+18%)		2.2 (-85%)	4.3 (-72%)	6.4 (-58%)
Critère ACR correspondant			20		50		70	70	90	90
Raideur matinale (en minutes)	60	60 (0%)	30 (-50%)	90 (+33%)		30 (-50%)	45 (-25%)	30 (-50%)	0 (-100%)	15 (-75%)

Résultats de l'étude clinique EMBREL® (les pourcentages entre parenthèse correspondent à l'évolution depuis l'inclusion = Baseline)									
Date de l'examen	10/12/98	04/03/99	27/05/99	...	21/05/02	13/08/02	12/11/02	02/02/03	
Semaine de traitement	37	49	61	...	217	229	241	253	
Nombre d'articulations douloureuses	1 (-96%)	1 (-96%)	2 (-91%)	...	3 (-88%)	4 (-85%)	6 (-77%)	4 (-85%)	
Nombre d'articulations tuméfiées	1 (-95%)	1 (-95%)	2 (-91%)	...	3 (-86%)	6 (-73%)	6 (-73%)	2 (-91%)	
Douleur évaluée par le patient (en mm sur 130 mm)	18 (-38%)	5 (-83%)	9 (-69%)	...	5 (-83%)	3 (-90%)	10 (-65%)	10 (-65%)	
Activité de la maladie évaluée par le patient (sur 10)	3 (-25%)	1 (-75%)	1 (-75%)	...	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	
Activité de la maladie évaluée par le médecin (sur 10)	3 (-25%)	1 (-75%)	1 (-75%)	...	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	1 (-75%)	
HAQ	5 (-58%)	0 (-100%)	3 (-75%)	...	1 (-92%)	0 (-100%)	0 (-100%)	4 (-67%)	
VS (mm/h)	13 (-46%)	10 (-58%)	20 (-17%)	...	28 (+17%)	32 (+33%)	40 (+67%)	30 (+25%)	
CRP	16.8 (+10%)	5.6 (-63%)	2.1 (-86%)	...	40.6 (+167%)				
Critère ACR correspondant	20	70	70	...	70	70	70	50	
Raideur matinale (en minutes)		0 (-100%)	0 (-100%)	...		0 (-100%)	0 (-100%)	15 (-75%)	

Les traitements anti-inflammatoires poursuivis durant cette étude ont été Cortancyl® 10mg/j et Voltarène® 150mg/j. Les autres traitements pris durant cette étude ont été: Bisolvon® 3/j; Ogast® 15mg/j, Dafalgan® 3g/j, Primperan® 1/j, Cyclo3fort® 2/j, Veinamitol® 1sachet/j.

Les valeurs de référence pour déterminer l'évolution des critères d'évaluation sont celles du 02/04/98 = baseline. La baseline correspond également au jour de la première injection. Ces valeurs de référence (Tableau 8) montrent une activité de 4 sur 10 de la maladie, avec 26 articulations douloureuses et 22 articulations gonflées. L'intensité des douleurs est modérée: 29mm sur une échelle de 130mm. Le questionnaire HAQ montre des difficultés pour la patiente pour la préhension d'objets et l'hygiène (HAQ = 12). Mme V. souffre également d'une raideur matinale de 60 minutes. Les examens biologiques montrent une VS à 24 et une CRP à 15,2.

Une amélioration de la PR est constatée dès la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement (16/04/98) avec une forte diminution du nombre d'articulations douloureuses (-61%) et tuméfiées (-68%), de la VS (-50%), de la douleur (-38%), de la raideur matinale (-50%) et une diminution de 25% de l'activité de la maladie. A la 3<sup>ème</sup> semaine de l'étude, cette patiente répondait au critère ACR 20: tableau 8.

Ces résultats se confirment à la 9<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une réponse selon le critère ACR 50.

A l'issue des 3 premiers mois de traitement en double-aveugle versus placebo (25/06/98), nous constatons que cette patiente répond au critère ACR 50. Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées est quasi-nul, l'activité de la maladie a diminué de trois quarts et le HAQ s'est amélioré de 67 %. Quant à la douleur et à la raideur matinale, elles ont diminué de moitié.

En conclusion de cette première phase d'étude, la PR de cette patiente est très bien stabilisée. Du fait de la nette amélioration clinique, on peut préjuger que la patiente recevait le traitement actif. Et en effet, celle-ci avait bien reçu des injections d'etanercept pendant 3 mois. Il est à noter qu'un seul effet indésirable bénin est apparu durant cette phase: une ecchymose au point d'injection ayant régressé en 15 jours.

A partir du 25/06/98, la patiente a été incluse dans la phase ouverte de l'étude Enbrel<sup>®</sup>. Son traitement habituel (précédemment cité) est inchangé. Le traitement par Enbrel<sup>®</sup> a été continué à 25mg deux fois par semaine.

Durant l'ensemble de cette étude, la patiente a vu sa PR être très bien stabilisée par Enbrel<sup>®</sup>. L'amélioration clinique a, dans le temps, majoritairement répondu au critère ACR 70, voire même au critère ACR 90 aux semaines 21 et 25. Dès la 9<sup>ème</sup> semaine de traitement, l'activité de la maladie s'est maintenue à 1 sur 10 soit une amélioration de 75 %. Le traitement par Enbrel<sup>®</sup> n'a pas empêché l'apparition de poussées inflammatoires de la maladie, ce qui a entraîné l'augmentation ponctuelle de certaines valeurs.

D'une manière générale, l'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées par rapport à la baseline a été comprise entre 80 et 100 %.

La douleur évaluée par le patient a été réduite en moyenne de 65 %.

L'évaluation de la qualité de vie sous Enbrel<sup>®</sup> par le HAQ montre une amélioration moyenne de 85 % des difficultés quotidiennes rencontrées à l'inclusion.

Quant à la raideur matinale, le plus souvent elle a été supprimée.

Seules les valeurs de la VS et de la CRP n'ont pas été améliorées de façon constante, avec quelques augmentations par rapport à l'inclusion.

Le 02/02/03, date de la fin d'étude ouverte pour Enbrel<sup>®</sup>, la patiente répondait au critère ACR 50: c'est-à-dire plus de 50 % d'amélioration des critères d'inclusion après 253 semaines de traitement. On observe ainsi, après une longue période d'évaluation, le maintien de l'amélioration clinique d'une PR sous etanercept.

Concernant la tolérance, peu d'effets secondaires ont été relevés: quelques réactions au point d'injection en début de traitement, plusieurs infections urinaires dont l'évolution a été favorable sous traitement antibiotique, et une asthénie (probablement imputable à un syndrome dépressif).

Depuis le 02/02/03, madame V. continue son traitement par Enbrel<sup>®</sup> et sa PR est bien stabilisée voire en rémission.

De ce cas clinique, nous pouvons conclure qu'Enbrel® a très bien stabilisé la polyarthrite rhumatoïde d'une patiente n'ayant pas précédemment répondu de manière adéquate à plusieurs traitements fond, ou les ayant mal toléré. Cette efficacité a été rapide, dès la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement, et continue de se maintenir plus de 5 ans après l'initiation de ce traitement. De plus, l'amélioration de la santé de cette patiente s'est faite avec une bonne tolérance au produit: aucun effet secondaire grave n'a été détecté.

## **8 Conclusion**

En raison du rôle central du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, son inhibition est un excellent moyen de juguler l'inflammation chronique de ces maladies.

Les biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$  sont une nouvelle voie de traitement. Il s'agit de médicaments modernes, innovants et d'une grande efficacité.

L'étiologie de la PR et de la MC reste inconnu, il n'existe donc toujours pas de traitements de fond agissant sur la cause de ces maladies. Bien que les médicaments anti-TNF $\alpha$  soient des traitements symptomatiques, ils améliorent fortement les pathologies qu'ils traitent et la qualité de vie des malades.

Les études cliniques, dont notre évaluation au CHU de Limoges, montrent une très bonne efficacité d'Enbrel<sup>®</sup> dans la PR et de Remicade<sup>®</sup> dans la PR et la MC.

Cette efficacité s'associe à une bonne tolérance: peu d'effets secondaires ont été observés. Quelques précautions relatives au risque infectieux (en particulier la tuberculose), aux réactions anaphylactiques, à l'insuffisance cardiaque modérée ou sévère et au risque de demyélinisation sont à retenir.

La bonne tolérance et l'efficacité de ces médicaments restent à vérifier à plus long terme car les connaissances sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  sont limitées à quelques années.

Le champ d'application des biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$  comme Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup> semble large. De nouvelles indications thérapeutiques seront possibles à court et moyen terme: psoriasis, syndrome de Sjögren primitif, vascularite systémique, maladie de Behçet, maladie de Still, ...

## **Bibliographie**

- [1] – SIBILIA J., WACHSMAN D.- Tumor necrosis factor  $\alpha$ : une cible thérapeutique.- Encycl. Méd. Chir., Appareil Locomoteur, 14-013-A-40, 2002, 16p.
- [2] – CAVAILLON J.-M.- Les cytokines.- Paris : Masson, 1993.- 411p.
- [3] – CHERIN P., FAUTREL B.- Intérêt des molécules anti-TNF $\alpha$  dans les maladies inflammatoires et infectieuses.- Rev. Méd. Interne, 2000, 21, 872-888
- [4] – MIOSSEC P.- Cytokines et polyarthrite rhumatoïde, de la physiopathologie au traitement.- La Lettre du Rhumatologue, supplément au n°266, 2000, 4-8
- [5] – FELDMANN M., MAINI R.N.- Le TNF $\alpha$  comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde: découverte, études précliniques et cliniques.- Rev.Rhum., 2002, 69, 12-19
- [6] – PAWLOTSKY Y.- La Polyarthrite Rhumatoïde.- Paris: Ellipses, 2000.- 431p.
- [7] – ALLDRED A.- Etanercept in rheumatoid arthritis.- Expert Opin. Pharmacother., 2001, 2(7), 1137-1148
- [8] – Laboratoire Schering-Plough.- Remicade<sup>®</sup>, infliximab. Monographie: Rhumatologie, la polyarthrite rhumatoïde.- 2001, 47p.
- [9] – MIOSSEC P.- Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.- Ann. Biol. Clin., vol.55, 1997, 319-322
- [10] – BERNARD J.P., DEBONNE J.M.- Gastroentérologie 2 – proctologie, chirurgie digestive, maladies systémiques.- Paris: Doin, 1998.- 308p.- (collection intermed)
- [11] – RAMBAUD J.-C.- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.- Paris: John Libbey Eurotext, 1998.- 178p.- (pathologie science formation)
- [12] – Laboratoire Schering-Plough.- Remicade<sup>®</sup>, infliximab. Monographie: Maladie de Crohn réfractaire active, sévère ou fistulisée.- 1999, 37p.
- [13] – BROUSSE C.- Les inhibiteurs du TNF $\alpha$ .- La revue de médecine interne, 2003, 24, p.123-126

- [14] – Production d'un anticorps monoclonal chimérique humain/souris.-  
Laboratoire Shering-Plough
- [15] – KEATING G.M, PERRY C.M.- Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis.- *Biodrugs*, 2002, 16 (2), 111-148
- [16] – Résumé des caractéristiques d'Enbrel®.- Laboratoire Wyeth-Lederlé, septembre 2003
- [17] – Documents de formation.- Laboratoire Wyeth-Lederlé
- [18] – Résumé des caractéristiques de Remicade®.- Laboratoire Shering-Plough, mai 2003
- [19] – GARDAM M.A., KEYSTONE E.C., MENZIES R. et al.- Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management.- *The Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3, 148-155
- [20] – MORELAND L.W. et al.- Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomised, controlled trial.- *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 478-486
- [21] – GENOVESE M.C. et al.- A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.- *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343, 22, 1586-1593
- [22] – GENOVESE M.C. et al.- Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes.- *Arthritis & Rheumatism*, 2002, 46, 6, 1443-1450
- [23] – HANAUER S.B. et al.- Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.- *The Lancet*, 2002, 359, 1541-1549
- [24] – MARIETTE X.- Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002: effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies.- *Rev. Rhum.*, 2002, 982-991
- [25] – SALMON D.- Recommandations pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses chez la patients traités par infliximab.- *Médecine et maladies infectieuses*, 2002, 32, 645-649

- [26] – COHEN R.B., DITTRICH K.A.- Anti-TNF therapy and malignancy – A critical review.- Can J Gastroenterol., 2001, 15, 6, 376-384
- [27] – ROBINSON W.H., GENOVESE M.C., MORELAND L.W.- Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism.- Arthritis & Rheumatism, 2001, 44, 9, 1977-1983
- [28] – SANY J.- Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle.- Paris: John Libbey Eurotext, 2003, 283-289
- [29] – ATRASHEUSKAYA A. et al.- Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection.-FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2003, 1461, 1-10
- [30] – Laboratoire Wyeth-Lederlé.- Information importante de pharmacovigilance: risque accru d'infections graves et de neutropénies chez les patients traités simultanément par l'anakinra et Enbrel (etanercept).- février 2003

## Abréviations

ACR: American College of Rheumatology

ADNr: ADN recombinant

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AP-1: Activator Protein-1

ARN: Acide RiboNucléique

ATTRACT: Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUBP: Adenosine-Uridine rich element Binding Protein

AURE: Adenosine-Uridine Rich Element

BHE: Barrière Hémato-encéphalique

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CDRs: Régions déterminant la complémentarité

CRP: Protéine C réactive

DCI: Dénomination Commune Internationale

Eva: Echelle visuelle analogique

Fab: Fragment variable

Fc: Fragment constant

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAQ: Health Assessment Questionnaire

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

ICAM-1: Integrin Cellular Adhesion Molecule-1

IDR: Intra-dermo-réaction

IFN: Interféron

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IPP: Interphalangiennne Proximale

LIF: Leukemia Inhibitory factor

LT: Lymphotoxine

M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MC: Maladie de Crohn

MCP: Metacarpophalangiennne

MCP-1: Monocyte Chemoattractant  
Protein-1

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique  
de l'Intestin

MMP: Métalloprotéinase

MTX: Méthotrexate

NF-κB: Nuclear Factor –κB

NO: Oxyde Nitrique

PAF: Platelet Activating Factor

PGE2: Prostaglandine E2

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

RANTES: Regulated on Activation  
Normal T cell expressed And Secreted

SNC: Système Nerveux Central

SPA: Spondylarthrite ankylosante

TACE: TNF Convertase Enzyme

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNFR: Récepteur du TNFα

TNFRs: Récepteurs solubles du TNFα

VEGF: Vascular Endothelial Growth  
Factor

VCAM-1: Viral Capside Adhesion  
Molecule-1

VS: Vitesse de sédimentation

## Table des matières

1	Introduction.....	9
2	Biologie du Tumor Necrosis Factor alpha.....	10
2.1	Le TNF $\alpha$ : formes solubles et formes membranaires.....	10
2.2	Les récepteurs du TNF $\alpha$ .....	10
2.3	Origines cellulaires .....	12
2.4	Les principales étapes de la synthèse du TNF $\alpha$ .....	12
2.4.1	Les inducteurs de sa synthèse.....	13
2.4.2	Les voies de signalisation intracellulaire.....	13
2.4.2.1	La voie du <i>nuclear factor <math>\kappa</math>B</i> .....	13
2.4.2.2	La voie des <i>mitogen activated protein kinase</i> .....	13
2.4.3	Régulation post-transcriptionnelle de l'ARN messenger du TNF $\alpha$ .....	14
2.5	Activités biologiques .....	14
3	Rôles pathogènes du TNF $\alpha$ .....	17
3.1	Dans la polyarthrite rhumatoïde .....	17
3.1.1	Définition – symptomatologie .....	18
3.1.2	Physiopathologie .....	19
3.1.2.1	Une susceptibilité génétique.....	19
3.1.2.2	Des facteurs favorisants .....	20
3.1.2.3	D'importantes perturbations du système immunitaire.....	20
3.1.3	Responsabilités du TNF $\alpha$ .....	21
3.2	Dans la maladie de Crohn .....	22
3.2.1	Définition – symptomatologie .....	22
3.2.2	Physiopathologie .....	23
3.2.2.1	Facteurs génétiques.....	23
3.2.2.2	Facteurs environnementaux.....	24

3.2.2.3	Facteurs immunologiques.....	24
3.2.3	Responsabilités du TNF $\alpha$ .....	25
4	Stratégies thérapeutiques anti-TNF $\alpha$ .....	26
4.1	Différentes voies d'action.....	27
4.1.1	Inhibiteurs de la signalisation intra-cellulaire .....	27
4.1.1.1	Inhibiteurs des <i>mitogen activated protein kinases</i> .....	27
4.1.1.2	Inhibiteurs de <i>nuclear factor <math>\kappa</math>B</i> .....	27
4.1.1.3	Inhibiteurs de la transcription par modification de la concentration en acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc)...	28
4.1.2	Régulateurs des mécanismes post-transcriptionnels de l'ARN messager du TNF $\alpha$ .....	28
4.1.3	Inhibiteurs de la libération membranaire du TNF $\alpha$ .....	28
4.1.4	Inhibiteurs de l'activité biologique du TNF $\alpha$ .....	29
4.1.4.1	Anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ .....	29
4.1.4.2	Récepteurs solubles.....	29
4.1.5	Inhibiteurs de l'activation cellulaire induite par le TNF $\alpha$ .....	29
4.2	Les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF $\alpha$ disponibles .....	30
5	Descriptif comparatif de l'etanercept et de l'infliximab .....	31
5.1	Description des molécules.....	32
5.1.1	L'infliximab.....	32
5.1.2	L'etanercept.....	33
5.2	Mise au point et production .....	33
5.3	Indications thérapeutiques.....	35
5.4	Mécanisme d'action.....	37
5.5	Efficacité clinique .....	38
5.5.1	Critères d'évaluation des traitements.....	38
5.5.1.1	Dans la polyarthrite rhumatoïde.....	39

5.5.1.2	Dans la maladie de Crohn .....	41
5.5.2	Etudes cliniques de l'etanercept.....	42
5.5.2.1	Etude de Moreland et al.: etanercept versus placebo .....	42
5.5.2.2	Etude de Weinblatt et al.: etanercept plus methotrexate versus methotrexate seul .....	45
5.5.2.3	Etude de Genovese et al.: etanercept versus methotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde récente.....	46
5.5.3	Etudes cliniques de l'infliximab.....	51
5.5.3.1	Dans la polyarthrite rhumatoïde.....	51
5.5.3.2	Dans la maladie de Crohn.....	56
5.6	Tolérance.....	60
5.6.1	Les réactions au site d'injection .....	61
5.6.2	Le risque infectieux .....	62
5.6.3	Le risque tumoral.....	64
5.6.4	Immunogénicité .....	64
5.6.5	Le risque de demyélinisation .....	65
5.6.6	Insuffisance cardiaque .....	66
5.6.7	Surveillance .....	66
5.7	Pharmacocinétique.....	67
5.8	Contre-indications .....	68
5.9	Interactions médicamenteuses .....	68
5.10	Grossesse et allaitement.....	69
5.11	Utilisation pratique.....	70
5.11.1	Posologie et mode d'administration.....	70
5.11.2	Modalités de prescription et de délivrance .....	71
5.11.3	Coût.....	72
6	Perspectives d'indications thérapeutiques pour les anti-TNF $\alpha$ ....	73

7	Evaluation personnelle d'Enbrel <sup>®</sup> et Remicade <sup>®</sup> au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges .....	77
7.1	Evaluation de Remicade <sup>®</sup> dans le service de Rhumatologie.....	77
7.2	Etude de cas cliniques .....	79
7.2.1	Traitement d'une maladie de Crohn fistulisée par Remicade <sup>®</sup> .....	79
7.2.2	Traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par Enbrel <sup>®</sup> .....	81
8	Conclusion .....	89

## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 303

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

## RESUME

Le TNF $\alpha$  est une cytokine inflammatoire ayant de nombreuses activités biologiques, notamment anti-infectieuse et pro-inflammatoire puissante. Le TNF $\alpha$  possède un rôle central dans l'inflammation chronique qui caractérise la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn (MC). Ces deux pathologies se caractérisent par un déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires / cytokines anti-inflammatoires où les cytokines pro-inflammatoires sont sur-exprimées. L'inhibition du TNF $\alpha$  est une nouvelle voie thérapeutique pour traiter ces maladies. L'infliximab, commercialisé sous le nom de Remicade<sup>®</sup>, et l'etanercept, commercialisé sous le nom d'Enbrel<sup>®</sup>, sont deux biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$ . Remicade<sup>®</sup> est un anticorps monoclonal chimérique administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier; il est efficace dans le traitement de la PR et de la MC. Enbrel<sup>®</sup> est un récepteur soluble du TNF $\alpha$  administré par voie sous-cutanée en ambulatoire; il est efficace dans le traitement de la PR. Différentes études cliniques, dont notre évaluation au CHU de Limoges, montrent que Remicade<sup>®</sup> et Enbrel<sup>®</sup> réduisent fortement et rapidement l'activité des maladies qu'ils traitent. Ceci est associé à une bonne tolérance clinique. L'efficacité et la bonne tolérance de ces nouvelles biothérapeutiques anti-TNF $\alpha$  devront se confirmer à plus long terme. Enfin, dans les mois ou années à venir, ces traitements anti-TNF $\alpha$  auront de nouvelles applications thérapeutiques: psoriasis, syndrome de Sjögren primitif, ...

---

## MOTS-CLES

TNF $\alpha$ , cytokine, inflammation, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, infliximab, etanercept

---

Facultés de Médecine et de Pharmacie  
Laboratoire de Pharmacologie  
2, rue du Dr Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX  
FRANCE