



HAL
open science

Étude rétrospective de l'effet de l'Infliximab sur la masse corporelle au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques

Romain Didierre

► **To cite this version:**

Romain Didierre. Étude rétrospective de l'effet de l'Infliximab sur la masse corporelle au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00732443

HAL Id: dumas-00732443

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00732443v1>

Submitted on 14 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année : 2012

N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2012

Par

Monsieur **Romain DIDIERRE**

Né le 2 avril 1984 à ROUEN (76)

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EFFET DE L'INFLIXIMAB SUR LA MASSE
CORPORELLE AU COURS DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES**

PRESIDENTE DU JURY :

Mme DUBUS Isabelle, Professeur de Biochimie

MEMBRES DU JURY :

Mr ZIEGLER Frédéric, Maître de Conférence en Biologie Clinique

Mr GOEB Vincent, Rhumatologue

Mme CRISTOL Sophie, Docteur en Pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P.FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

LISTENSEMEDPHAR2011-2012

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Benoit VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET <small>LISTENSEMEDPHAR2011-2012</small>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ

UFR

Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR

Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUT	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

LISTENSEMEDPHAR2011-2012

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINCILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Antoine OUVRARD-PASCAUD

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Serguei FETISSOV

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Je remercie Madame Isabelle Dubus, professeur de Biochimie, de me faire l'honneur de présider mon jury et de juger ce travail.

Merci sincèrement pour votre gentillesse et les enseignements que vous m'avez prodigué durant mes études.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Vincent Goeb pour m'avoir proposé de travailler sur ce sujet et avoir dirigé cette thèse.

Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi, de votre patience et de votre soutien tout au long de la réalisation de ce projet.

Je remercie Monsieur Frédéric Ziegler, qui, également en tant que Directeur de thèse s'est montré disponible, a su me conseiller et m'aider au mieux dans la réalisation de cette thèse. Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Enfin, je tiens à remercier Madame Sophie Cristol, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Vous m'avez fait découvrir ce métier et enrichi mes connaissances tout au long de mes études et au-delà, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Morgane,

A ma famille, tout particulièrement Sophie,

A mes amis, notamment Marina et Frédéric,

Merci pour avoir toujours été présents à mes côtés et de votre soutien indéfectible tout au long de mes études et pendant la réalisation de ce travail.

A vous tous, je dédie cette thèse.

TABLE DES MATIERES

<u>PARTIE 1 Etude Bibliographique : Le Tumor Necrosis Factor et les rhumatismes inflammatoires chroniques</u>	p.21
I. Introduction	p.22
II. Le Tumor necrosis factor alpha TNF α	p.23
1. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES	p.23
2. GENES ET REGULATION DE L'EXPRESSION	p.24
3. LES RECEPTEURS DU TNF ALPHA	p.24
a. Le tumor necrosis factor receptor type 1 (<i>TNFR1</i>) p55	p.24
b. Le tumor necrosis factor receptor type 2 (<i>TNFR2</i>) p75	p.25
c. Les formes solubles des récepteurs	p.25
4. LES EFFETS BIOLOGIQUES DU TNF α	p.25
III. Les maladies inflammatoires	p.29
1. LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE	p.29
a. Epidémiologie	p.29
b. Manifestations cliniques	p.29
c. Physiopathologie	p.30
d. Traitements	p.32
2. LES SPONDYLARTHROPATHIES	p.33
a. Généralités et critères de classification	p.33
b. La spondylarthrite ankylosante	p.34
c. Le rhumatisme psoriasique	p.36
3. LE PSORIASIS	p.38
a. Manifestations cliniques	p.38
b. Physiopathologie	p.39
c. Traitements	p.39
4. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	p.40
a. Manifestations cliniques	p.40
b. Physiopathologie	p.41
c. Traitements	p.43
IV. Les agents Anti-TNF α	p.44
1. GENERALITES SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX	p.44
a. Structure des immunoglobulines	p.44
b. Les anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques	p.45
i. Les différents types d'anticorps	p.45

ii. Utilisations thérapeutiques	p.46
iii. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques	p.47
2. LES MEDICAMENTS ANTI-TNFalpha	p.48
a. Infliximab (Remicade®)	p.49
b. Etanercept (Enbrel®)	p.51
c. Adalimumab (Humira®)	p.52
d. Certolizumab pegol (Cimzia®)	p.53
3. EFFICACITE DES ANTI-TNFalpha ET SWITCHES DE MOLECULES	p.55
a. Facteurs liés à la pathologie	p.55
b. Facteurs liés au patient	p.55
c. Facteurs liés au traitement anti-TNF α	p.55
d. Le switch de molécules	p.56
4. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-TNFalpha	p.57

PARTIE 2 Etude clinique rétrospective : Prise de poids sous Infliximab

I. Objectifs de l'étude	p.61
II. Patients et méthodes	p.62
1. PATIENTS	p.62
2. METHODOLOGIE	p.62
a. Recueil des données	p.62
b. Paramètres étudiés	p.62
c. Le <i>DAS 28</i>	p.63
d. Les <i>BASDAI</i> et <i>BASFI</i>	p.64
3. ANALYSE STATISTIQUE	p.64
III. Résultats	p.65
1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE	p.65
2. PRISE DE POIDS	p.66
3. RESULTATS SELON LES PATHOLOGIES	p.68
a. Polyarthrite rhumatoïde	p.68
b. Spondylarthrite ankylosante	p.69
c. Rhumatisme psoriasique	p.70
d. Comparaison des prises de poids par pathologie	p.71
4. PARAMETRES SECONDAIRES ETUDIES	p.72
a. Sexe	p.72
b. Femmes ménopausées	p.73
c. Insuffisance thyroïdienne	p.73
d. Syndrome dépressif	p.73

e. Diurétiques	p.73
f. Corticoïdes	p.73
g. Méthotrexate	p.74
h. Maladies inflammatoires chroniques intestinales	p.75
i. Ages	p.75
5. REPONSE AU TRAITEMENT	p.76
a. Doses utilisées	p.76
b. CRP	p.77
c. Arrêts définitifs	p.78
d. Amélioration du DAS28	p.79
e. Rémission de la PR	p.80
f. Evolutions des <i>BASDAI</i> et <i>BASFI</i>	p.81
g. Amélioration du <i>BASDAI</i>	p.83
h. Amélioration du <i>BASFI</i>	p.84
i. IMC	p.85
IV Discussion	p.86
V Conclusion	p.91
ANNEXES	p.92
BIBLIOGRAPHIE	p.97

PARTIE 1 Etude Bibliographique : Le Tumor Necrosis Factor et les rhumatismes inflammatoires chroniques

I. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SPA) et le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) sont des rhumatismes inflammatoires chroniques très fréquents, et qui concernent plus d'1% de la population générale. Du fait de leur chronicité, leurs répercussions fonctionnelles, psychologiques et des manifestations extra-articulaires parfois sévères qui les accompagnent, ces trois maladies posent un vrai problème de santé publique. On ne peut actuellement pas prévoir la gravité ou le rythme de l'évolution de ces pathologies mais en général elle se fait au décours de poussées entrecoupées de phases de rémission. Selon le degré d'atteinte, il peut en résulter une invalidité fluctuante. De ce fait, l'instauration de traitements de fond aura pour but de ralentir les atteintes articulaires et leur progression, et bien entendu de maintenir des phases de rémission à des durées les plus longues possibles. Pour ce faire, on peut avoir recours à certains agents comme le méthotrexate, le léflunomide ou encore des corticoïdes, et soulager les inflammations et les douleurs par des traitements anti-inflammatoires. Cependant, il arrive que ces traitements s'avèrent insuffisants pour freiner les méfaits de ces maladies, notamment quand celles-ci progressent rapidement. Au début des années 2000 sont apparues les biothérapies anti-TNF α , qui ont, dès les premiers essais cliniques, révolutionné l'approche thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques et rendu aux malades une vraie autonomie. Dans la PR, rhumatisme très destructeur, elles ont permis de stopper le lent processus de destruction et doivent ainsi être préconisées tôt afin d'empêcher l'extension de la destruction ostéoarticulaire [1].

En effet, le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) est une cytokine qui joue un rôle prépondérant dans le mécanisme inflammatoire de ces trois pathologies, et constitue ainsi une cible thérapeutique de premier ordre. Cependant, il intervient aussi dans plusieurs autres mécanismes défensifs et régulateurs de l'organisme, et son blocage peut causer certains effets secondaires [2].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux variations de poids provoquées par le traitement au long cours par anti-TNF α et aux éléments influençant celles-ci. De récentes études attestent d'une prise de poids significative chez des patients traités par ces biothérapies et atteints de PR ou de spondylarthropathie, sans pour autant arriver à établir précisément quels facteurs pouvaient influencer ou être responsables de cet effet. Forts de ce constat, nous avons donc mené une étude rétrospective sur 146 patients ayant reçu un traitement par anti-TNF α pendant au moins une année pour traiter une PR, une SPA, ou un Rhum Pso, entre 2000 et 2011 afin d'évaluer les critères pouvant entrer en jeu dans cette prise de poids et quantifier celle-ci sur une longue période.

II. Le Tumor necrosis factor alpha TNF α

Le facteur de nécrose tumorale ou *tumor necrosis factor (TNF)*, est une cytokine appartenant à la superfamille des TNF, comprenant une vingtaine de peptides comme le CD40 ligand, ou encore *RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand)*. La biologie du TNF est étroitement liée à celles d'endotoxines ou du lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Ce lien est connu depuis 1893 par le traitement avec succès de sarcomes par un mélange de *Serratia marcescens* et de streptocoques. Il a également été démontré que le sérum d'animaux chez lesquels on a préalablement injecté des endotoxines pouvait provoquer la nécrose des tumeurs [3]. Ces affirmations seront confirmées en 1975 à New York et cette activité du sérum conduira à la mise en évidence du *Tumor necrosis factor* [4], puis la poursuite des investigations mènera en 1984 à l'obtention de la molécule recombinante [5].

1. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

Le TNF α est produit sous la forme d'un précurseur de 233 acides aminés(AA) tandis que la forme mature sécrétée par les macrophages ne comporte que 157AA [6]. La séquence supplémentaire de 76AA, exceptionnellement longue pour un propeptide, est clivée par une métalloprotéinase pour libérer le TNF α de la cellule activée.

Le TNF α est constitué de 3 sous-unités de 17kDa chacune. Chaque monomère est essentiellement constitué de feuillets β [Fig.1]. Bien que les séquences des TNF α matures humain et murin aient une forte homologie (79%), celle du propeptide l'est encore davantage (86%) [7]. Une forme membranaire de 26KDa ayant conservé le propeptide signal a également été mise en évidence. Cette forme sert d'ancrage au TNF α , mais peut aussi interagir avec les récepteurs membranaires de cellules voisines et ainsi réguler la communication intercellulaire [8]. De plus, quand elle est exprimée à la surface de monocytes ou de macrophages, elle peut médier d'autres actions immunomodulatrices de la cytokine.

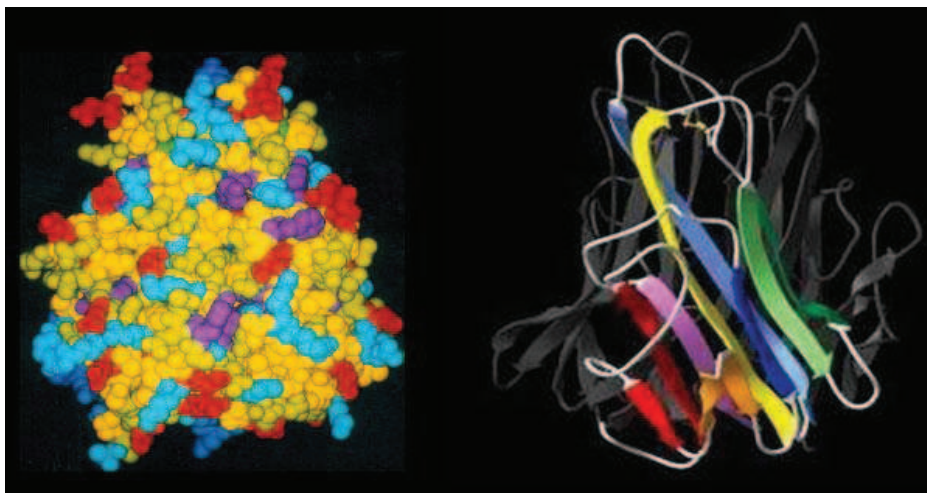


Figure 1 représentation tridimensionnelle du TNF alpha soluble (forme trimérique) [9]

2. GENES ET REGULATION DE L'EXPRESSION

Chez l'homme, les gènes du *TNF* se situent sur le chromosome 6, au sein des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [10], comprenant deux gènes codant pour le $TNF\alpha$ et le $TNF\beta$, et étant très semblables mais utilisant des promoteurs qui leur sont propres. Le gène du $TNF\alpha$ est composé de 4 exons et de 3 introns, dont plus de 80% de la séquence codée par le quatrième exon contribue à coder pour le $TNF\alpha$ mature.

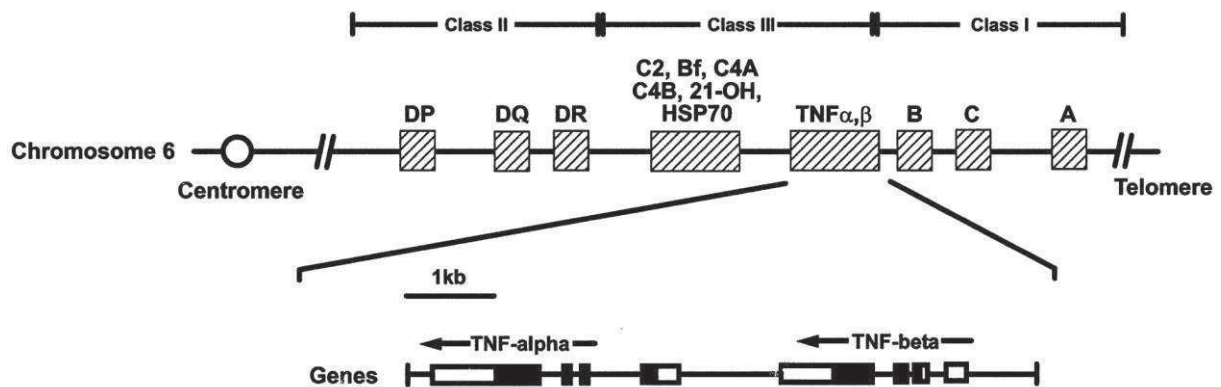


Figure 2 Structure des gènes du TNF au sein du complexe majeur d'histocompatibilité [11]

Une stimulation adéquate provoque l'expression du $TNF\alpha$ dans une large variété de cellules. Par exemple le LPS induit l'expression du $TNF\alpha$ principalement par tous types de macrophages [12]. De même, les lymphocytes B, T [13], les *NK* (*natural killer*) [13], les neutrophiles, les astrocytes [14], les cellules endothéliales [15], et les cellules musculaires lisses [16] ont été identifiés comme producteurs de $TNF\alpha$.

La transcription de ces gènes peut se produire en absence de synthèse protéique et est fortement contrôlée au niveau post-transcriptionnel par le biais d'une région consensus octamérique non traduite en 3' de l'ARN messager (ARNm). Cette séquence *adenosine uridine rich element* (*AURE*) est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes en contrôlant la demi-vie et la traduction des ARNm [17].

3. LES RECEPTEURS DU TNF ALPHA

Deux récepteurs du TNF ont été identifiés et clonés. Ils présentent 28% d'homologie entre eux et constituent une superfamille qui inclut le *Nerve growth factor receptor* et le *CD40*. Chacun des deux récepteurs peut aussi bien fixer le $TNF\alpha$ que le $TNF\beta$ [18].

a. Le tumor necrosis factor receptor type 1 (TNFR1) p55

Le gène de *TNFR1* est situé sur le chromosome 12 humain et code pour une protéine de 455AA, dont la forme mature de 426AA est composée d'un domaine extracellulaire (182AA) riche en résidus cystéines, d'un domaine cytoplasmique (223AA), et d'un domaine transmembranaire (21AA). On trouve le *TNFR1* à la surface des lignées *HL60*, *U937* et des lignées de lymphocytes T et B.

Il existe une séquence conservée présentant un motif d'environ 80AA dans la région C-terminale qui transmet le signal pour la mort cellulaire. Ce domaine, appelé « *death domain* », peut s'auto-associer ou se fixer à d'autres séquences analogues. Il est également impliqué dans les effets antiviraux du TNF et dans l'induction de la sphingomyélinase acide. L'apoptose joue un rôle important dans l'immunité antivirale en éliminant les cellules infectées par les virus.

b. Le tumor necrosis factor receptor type 2 (TNFR2) p75

Ce récepteur est la forme présente sur les monocytes. Son gène, situé sur le chromosome 1 humain, code pour une protéine de 461AA, dont la forme mature est de 439AA, comprenant une région extracellulaire de 235AA, une région transmembranaire de 28AA, et une région cytoplasmique de 176AA. Une séquence d'environ 78AA dans la région C-terminale est impliquée dans le signal pour l'augmentation de la croissance cellulaire et l'activation de *NFκB* par le *TNF*. Deux protéines, *TRAF1* et *TRAF2*, sont impliquées dans le déclenchement du signal.

Les souris invalidées de *TNFR2* ne montrent pas de différences significatives aussi marquées que celles invalidées du *TNFR1* en les comparant à des souris sauvages. Elles sont en revanche moins sensibles à des doses létales de *TNF* [19]. De plus, certaines mutations de ce récepteur peuvent être associées au diagnostic de la PR [20].

c. Les formes solubles des récepteurs

Des formes solubles des *TNFR1* et *TNFR2* ont été identifiées dans l'urine, le plasma ou les surnageants de cultures cellulaires. Ils sont constitués des domaines extracellulaires des formes membranaires. Les formes solubles des récepteurs sont normalement présentes chez les sujets sains, tandis que leurs concentrations sont accrues dans diverses pathologies, souvent en relation avec la sévérité de la maladie. Leur affinité est plus forte pour le $TNF\alpha$ que pour le $TNF\beta$. Elles fixent parfaitement le *TNF* et, à fortes concentrations, inhibent les activités biologiques du *TNF*, alors qu'à faibles concentrations elles peuvent protéger les molécules de *TNF* et accroître leur demi-vie [21].

4. LES EFFETS BIOLOGIQUES DU $TNF\alpha$

Le *TNF* intervient dans de multiples activités biologiques et dans de nombreux tissus. Il joue notamment un rôle central dans la réponse inflammatoire aux côtés des cytokines IL-1 et IL-6 en suscitant une réponse du foie en phase aigüe, et induit donc l'A1-antichymotrypsine, la sérum amyloïde A, les protéines C3 du complément et le facteur B. En revanche, les expressions de l'albumine et de la transferrine sont inhibées par le TNF. Ces modulations de synthèses de protéines hépatiques servent de mécanisme de défense contre les agents infectieux ou les traumatismes [Tableau I].

Systémique	Endothélium vasculaire	Neutrophiles	
cachexie, coagulation hypertriglycéridémie hypotension modif. rythme cardiaque acidose syndrome de choc ↓ zinc plasmatique ↓ glucose plasmatique ↑ des LDH ↑ des cathécholamines, glucagon, ACTH et cortisol	↑ de l'activité pro-coagulante ↑ des molécules d'adhésion et du CMH I ↑ de la perméabilité vasculaire production de prostaglandines induction d'IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF, IL-1 et endothelin-1 adhésion des cellules mononucléées et polynucléées sanguines Production NO Inhibe l'angiogénèse	Dégranulation (lactoferr.) ↑ stress respiratoire activ. Phospholipase A2 libération acide arachid. et d'anion superoxyde ↑ CR3, CD45, CD11b ↓ CD43, CD44, LAM-1 ↑ dégranulation en réponse au LTB4 et PAF	
Hépatocytes	Fibroblastes	Peau / Tissus	Poumon
induction de protéines de la phase aiguë; ↓ synthèse d'albumine	induit les productions de PGE2 et de collagénase; ↓ synthèses de collagène et fibronectine induit IL-6, IL-8, GM-CSF	infiltrat cellulaire oedème hémorragie nécrose (+ C5a)	infiltrat cellulaire oedème SDRA
Os	Chondrocytes	Cellules synoviales	
Ostéolyse ↓ production ostéocalcine	résorption des protéoglycanes modulation de la production de superoxyde production H2O2 et d'élastase	induit productions de PGE2, glycosaminoglycanes et de collagénase modulation production superoxyde et de métalloprotéinase	

Tableau I Activités de type pro-inflammatoire du TNF alpha [22]

L'une des activités majeures du *TNF* est son action sur les neutrophiles. Leur activation par le *TNF* améliore leur activité phagocytaire, augmente leur cytotoxicité, et élève la production de superoxydes et de H₂O₂. De plus, il stimule la dégranulation des neutrophiles, inhibe la migration, et provoque l'adhésion aux cellules endothéliales [23].

Une autre action est très documentée, celle sur le tissu adipeux, sur lequel il améliore la libération de glycérol, prévient ou inverse la différenciation des adipocytes, inhibe l'expression de la lipoprotéine lipase et de plusieurs protéines spécifiques du tissu adipeux [24].

Le *TNF* est également une puissante cytokine immunomodulatrice. Il peut médier de sévères réactions inflammatoires, stimuler la collagénase et les prostaglandines, les

fibroblastes et cellules endothéliales, réguler les réponses immunitaires des lymphocytes T et B, induire les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classes I et II, et réguler l'expression d'autres cytokines [Fig 3].

Il intervient aussi dans la résorption osseuse en augmentant le nombre d'ostéoclastes ainsi que leur activité, favorisant ainsi l'ostéolyse.

Dans le système nerveux central, il agit sur les neurones de l'hypothalamus pour induire de la fièvre via la production de PGE2 et d'IL-1.

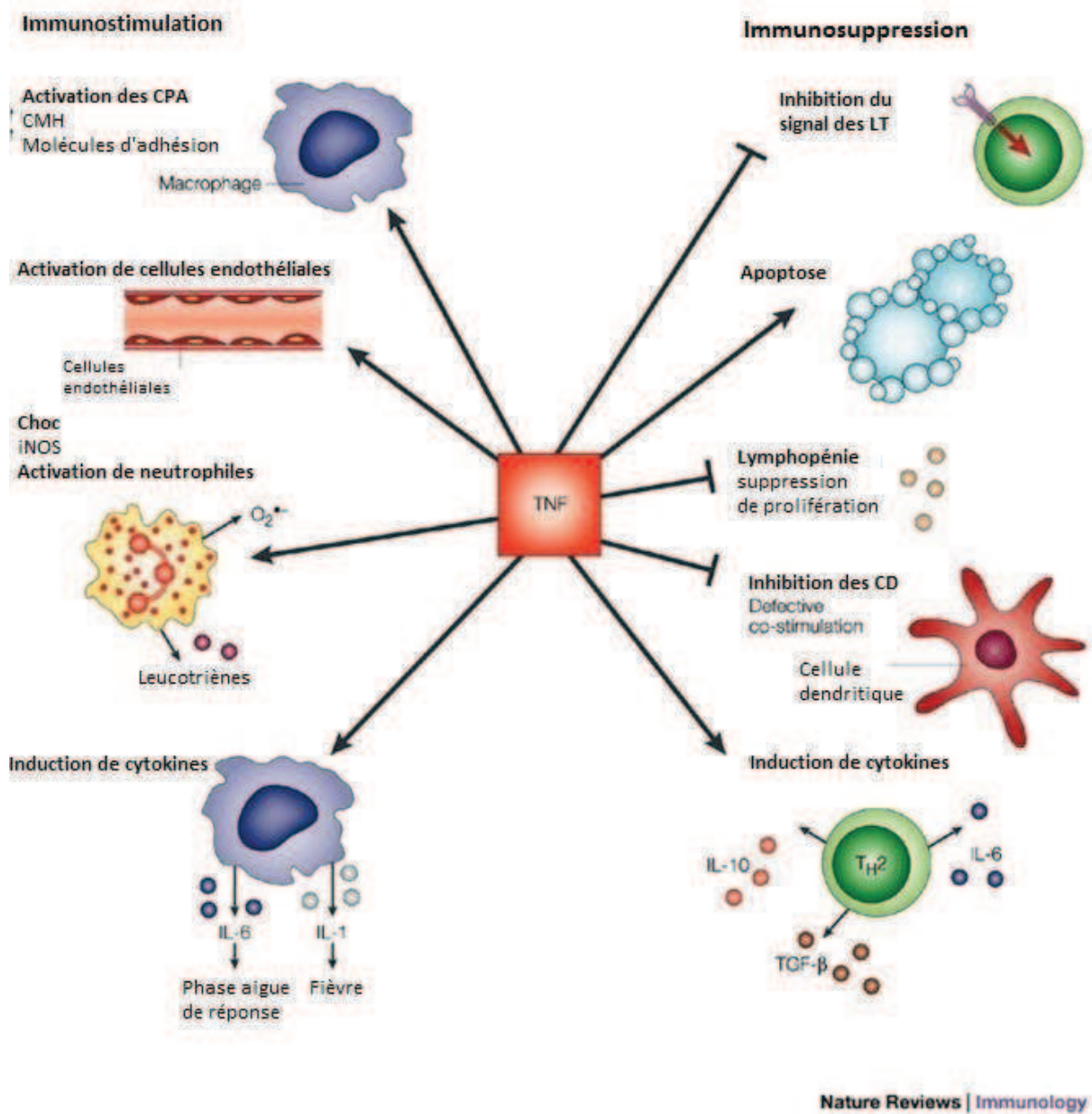


Figure 3 Résumé des effets immunosuppresseurs du TNF [25]

La sécrétion de TNF α , d'IL-6, et d'IL-1 inhibe la synthèse hépatique de l'albumine, de la préalbumine (transthyrétine), et stimule la production de la *C-reactive protein (CRP)* et de l'orosomucoïde, ce qui peut avoir pour conséquence à plus ou moins long terme d'être responsable de dénutrition endogène par un effet d'hypercatabolisme [26]. De la même manière, le TNF α augmente la sécrétion de leptine, qui est elle-même responsable d'anorexie et de fonte de masse grasse sans impliquer d'effets sur la masse maigre [27]. De plus, le TNF α , anciennement nommé cachectine, peut induire une fonte musculaire directement en stimulant une baisse des protéines musculaires et en réduisant la sensibilité aux stimuli anaboliques des cellules musculaires squelettiques [28].

En résumé, la sécrétion modérée de TNF α joue un rôle principal par son action pro-inflammatoire afin de permettre à l'organisme de lutter efficacement contre les agents infectieux ou encore le développement de cellules tumorales en impliquant des mécanismes de nécrose, d'apoptose et de prolifération. Cependant une dérégulation de la production de TNF α , entraînant une surexpression de celui-ci, aura des effets délétères sur l'organisme et pourra favoriser l'apparition de maladies inflammatoires intestinales et arthritiques [29].

Les premiers signes se manifestent généralement sous forme d'oligo ou poly arthrite et de synovites. Les douleurs sont de rythme inflammatoire avec de possibles réveils nocturnes et un dérouillage matinal supérieur à 30 minutes. L'atteinte des mains est la plus caractéristique et souvent inaugurale. Une fois installée, la PR évolue par poussées, et tend à gagner les articulations jusqu'alors indemnes et peut, outre les mains, toucher les poignets, les pieds, les épaules, les coxo-fémorales, le rachis cervical et toutes les articulations synoviales. Elle peut s'accompagner de signes extra-articulaires tels qu'une altération de l'état général, un syndrome sec (de Goujerot-Sjögren), des nodosités sous-cutanées, des adénopathies, des atteintes rénales, cardiaques, pulmonaires, et oculaires [31].

L'évaluation clinique de la maladie peut s'effectuer par le calcul du *SDAI* (*Simple Disease Activity Index*), ou du *DAS 28* (*Disease Activity Score*), prenant en compte 28 articulations, l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur selon le patient et l'inflammation par le biais de la CRP ou de la vitesse de sédimentation (VS). L'évaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie sont quant à elles quantifiées par le patient en remplissant le *HAQ* (*Health Assessment Questionnaire*).

c. Physiopathologie

On estime actuellement que le déclenchement et l'entretien de la maladie pourraient être influencés par de multiples facteurs. Ils peuvent être de nature infectieuse, liés au stress, à l'alimentation, génétiques via les antigènes *HLA DR4* et/ou *DR1*, ou encore des facteurs hormonaux, notamment par le biais de la prolactine et son implication dans les réponses immunitaires [32]. La résultante en est une réaction immunitaire intrasynoviale avec accumulation locale de monocytes et de macrophages producteurs de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6 et le TNF α , contribuant ainsi au recrutement des lymphocytes T et des polynucléaires. Les macrophages activent également les lymphocytes T par présentation d'antigènes associés aux molécules du CMH, pour aboutir par les lymphocytes T CD4+ à des activations cellulaires en cascade et la production amplifiée de cytokines augmentant ainsi l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires. En effet, il y a un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, alors présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL13, les récepteurs solubles du TNF α , et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, qui sont alors en quantités insuffisantes pour pouvoir bloquer l'action des premières. De ce fait, ces cytokines et leurs récepteurs constituent des cibles thérapeutiques majeures. Par exemple, des souris transgéniques porteuses de *TNF* humain modifié vont montrer des signes de polyarthrite chronique inflammatoire. Ces mêmes souris traitées par des anticorps dirigés contre le *TNF* humain ne développaient plus aucun signe de cette maladie, démontrant ainsi l'implication directe du *TNF* dans la pathogénie de l'arthrite [33].

Les lésions initialement observées sont dues à une atteinte vasculaire, incluant des microthromboses et une néovascularisation. De plus, il y a une hyperplasie des cellules

synoviales, qui vont recouvrir le cartilage articulaire. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, également appelé « pannus », est responsable de la destruction du cartilage par la sécrétion d'enzymes métalloprotéases, mais joue aussi le rôle de propagateur de la réponse immunitaire [34].

En résumé, les principaux mécanismes lésionnels responsables de la destruction articulaire sont [Fig5]:

- la production anormalement élevée d'enzymes protéolytiques dont les métalloprotéases (collagénases et stromélysines) ;
- la production de radicaux libres ;
- la formation d'auto-anticorps et de complexes immuns circulants ;
- l'intervention de phénomènes de toxicité à médiation cellulaire.

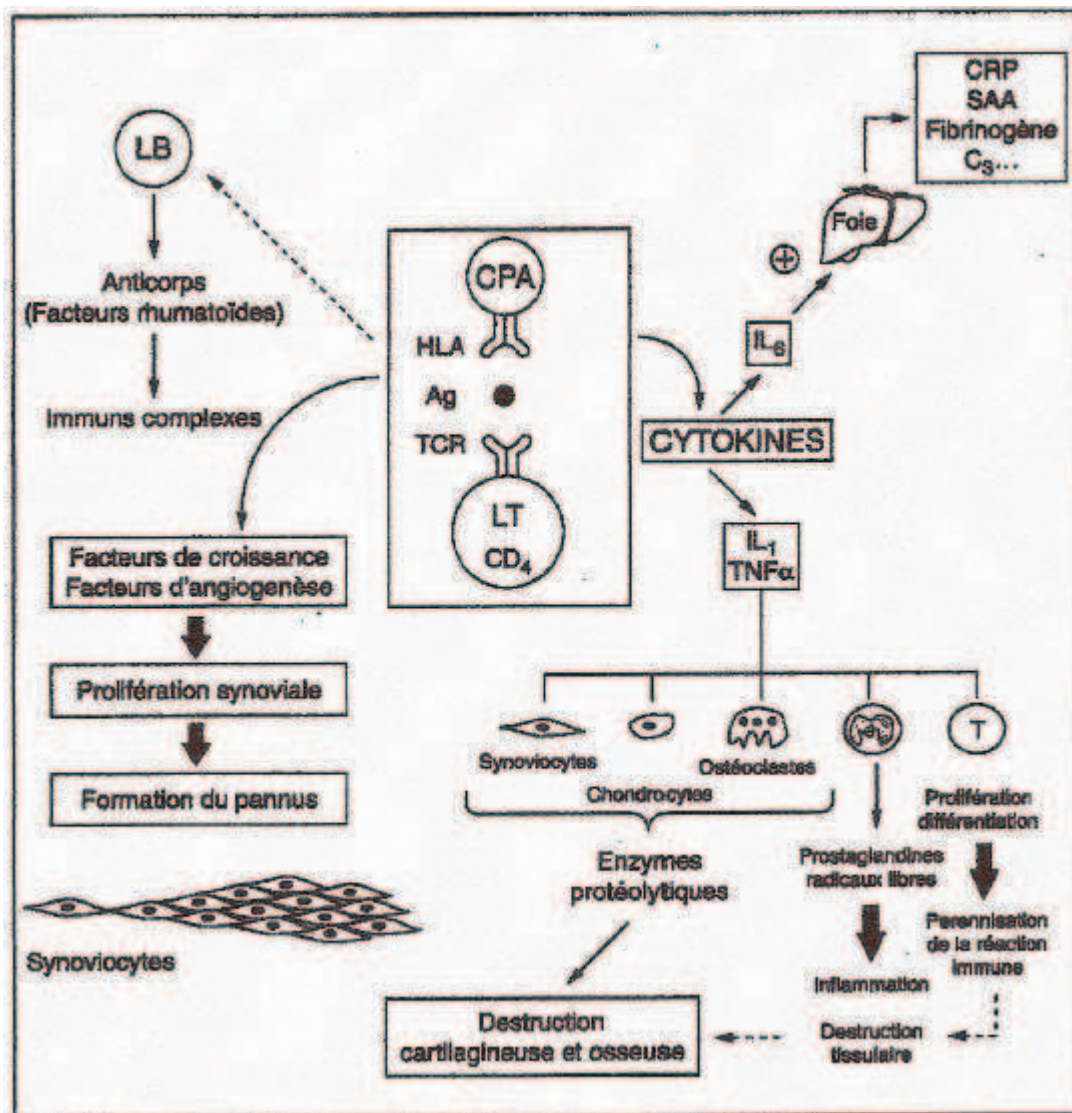


Figure 5 Pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde [35]

d. Traitements

Le traitement de la PR a trois objectifs principaux, à savoir : soulager les douleurs, ralentir l'évolution de la maladie, et maintenir la fonction articulaire tout en prévenant également les déformations. Pour ce faire, il convient d'adapter la prise en charge selon les comorbidités, mais surtout instaurer un traitement de fond le plus tôt possible, auquel on associe des traitements locaux tels que des infiltrations, de l'ergothérapie, de la rééducation ou encore de la chirurgie, et aussi des traitements symptomatiques lors des poussées, principalement à visées antalgiques par du repos, des AINS ou des corticoïdes, du paracétamol, de la codéine ou du tramadol, voire de la morphine. Le traitement de fond de la PR s'oppose au traitement symptomatique car il a pour objectif de contrôler l'activité de la maladie, d'en prévenir les poussées, un handicap ainsi que l'atteinte radiologique. Egalement appelés *DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs)*, le choix thérapeutique se fera selon la sévérité de la maladie [Fig.6], les plus utilisés étant en général le Méthotrexate(MTX), le Léflunomide, ou la Sulfasalazine. En cas de découverte d'un facteur de mauvais pronostic pour le patient, une biothérapie anti-TNF α peut également être instaurée d'emblée.

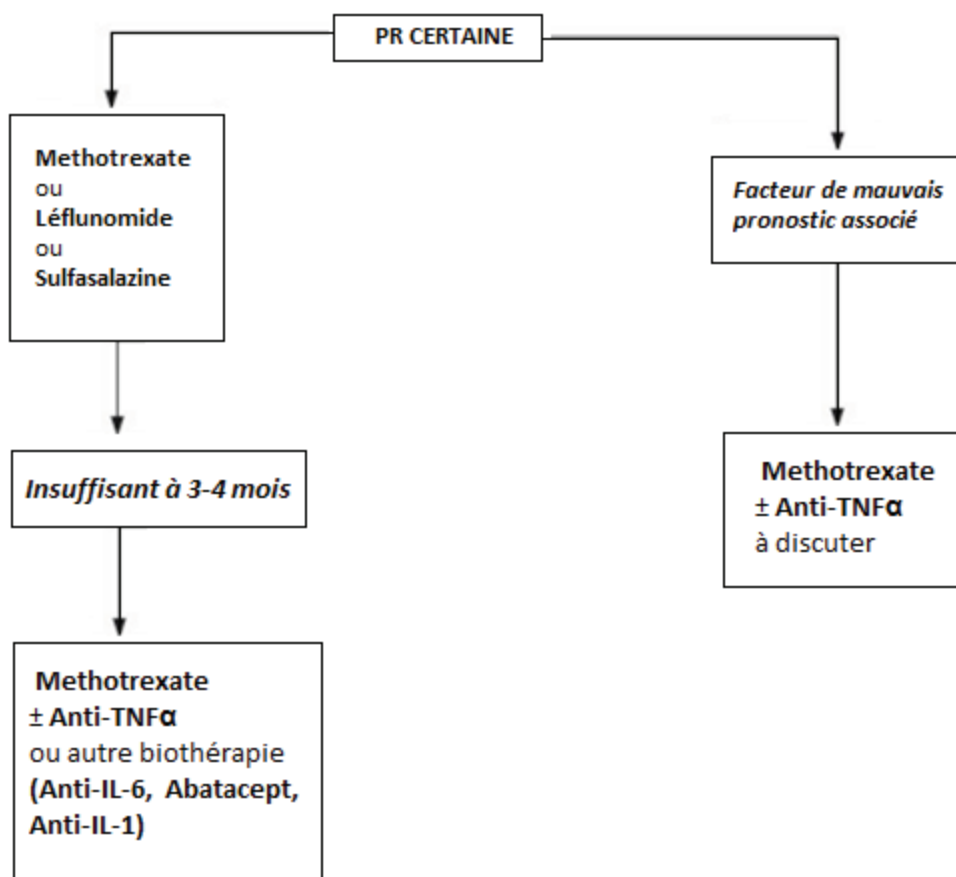


Figure 6 choix du traitement de fond en fonction de la sévérité de la PR

En seconde ligne ou face à des PR trop sévères dites réfractaires, on peut proposer les biothérapies anti-TNF α en plus ou en remplacement du traitement initial. Par exemple, il a été rapporté que dans la PR active chez des patients traités par MTX et chez lesquels on rajoutait l'Infliximab, il était observé un bénéfice clinique majeur et un arrêt de la progression des dommages des articulations [36]. Egalement, même chez des patients ne présentant pas d'améliorations cliniques, un traitement Infliximab plus MTX apportait un bénéfice en regard du processus de destruction, suggérant que chez de tels patients ces deux paramètres de la maladie sont dissociés [37].

2. LES SPONDYLARTHROPATHIES

a. Généralités et critères de classification

Les spondylarthropathies regroupent les rhumatismes inflammatoires ayant des manifestations cliniques, et un terrain génétique commun. En effet on retrouve la présence de l'antigène *HLA-B27* chez 90% des patients atteints de Spondylarthrite ankylosante (SPA). Il s'agit d'un allèle normal du CMH, présent chez 6 à 8% de la population caucasienne, et ne suffit donc pas pour permettre le diagnostic, mais peut cependant l'orienter. Elles ont en France une prévalence de 0,35% et un sex-ratio Hommes/Femmes de 1,5, de plus, elles débutent majoritairement chez l'adulte jeune (moins de 35 ans).

Le groupe des spondylarthropathies comprend :

- La Spondylarthrite ankylosante (SPA)
- Le Rhumatisme psoriasique (Rhum Pso)
- Les arthrites réactionnelles
- Les spondylarthropathies des entérocolopathies
- Les spondylarthropathies juvéniles
- Le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite)
- Les spondylarthropathies indifférenciées

La cible privilégiée des spondylarthropathies est l'enthèse, qui est la zone d'ancrage des ligaments, des tendons, et des capsules articulaires dans l'os. On observe aussi secondairement une synovite, préférentiellement localisée sur les membres inférieurs. L'orteil ou le doigt dits « en saucisse », ou dactylite, sont également caractéristiques et correspondent au gonflement global témoignant de l'association d'une ténosynovite et d'arthrites méta- et interphalangiennes. On retrouve aussi des atteintes axiales touchant les sacro-iliaques, le rachis, et le thorax. En pratique deux groupes de critères diagnostiques sont utilisables : les *critères d'Amor* [Annexe 1] et ceux de l'ESSG (*European Spondylarthropathy Study Group*) [Annexe 2].

b. La spondylarthrite ankylosante

La SPA, également appelée pelvispondylite rhumatismale est la plus fréquente des spondylarthropathies, rencontrée en général chez l'homme jeune souffrant de douleurs rachidiennes, fessières ou périarticulaires d'horaire inflammatoire. Elle comporte une très forte association avec le groupe antigène *HLA-B27* (90% des malades). Les critères de diagnostic de la SPA ont fait l'objet de plusieurs révisions, il y a tout d'abord eu *les critères de Rome* en 1961 basés sur la présence d'une sacro-iliite plus 1 des 5 critères ou alors juste 4 critères sur 5 présents, et permettant un diagnostic sans signes radiologiques de la maladie.

En 1966 sont apparus *les critères de New York*, prenant en compte une mesure de la mobilité spinale [36]. Ils seront par la suite revus et corrigés pour donner *Les critères de New York modifiés* par Van Der Linden *et al.* en 1984 [Tableau II]. Ces critères associent obligatoirement un critère clinique à un critère radiographique correspondant à la présence d'une sacro-iliite de grade 2 bilatérale ou de grade au moins égal à 3 unilatérale.

<p>A – Diagnostic</p> <p>1. Critères cliniques</p> <p>a) lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos</p> <p>b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal</p> <p>c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe</p> <p>2. Critères radiologiques</p> <p>Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou sacroiliite de grades 3-4 unilatérale</p> <p>B – Gradation</p> <p>1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique</p> <p>2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :</p> <p>a) de 3 critères cliniques</p> <p>b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacroiliites doivent être envisagées)</p>
--

Tableau II Critères de New York modifiés, d'après van der Linden *et al.*, 1984

La principale critique concernant ces critères reste une faible sensibilité à un stade précoce de la maladie, du fait du retard d'apparition des lésions sacro-iliaques radiographiques. Ainsi, plus d'un tiers des spondylarthropathies dites « indifférenciées » correspondraient à des SPA vues avant l'apparition de sacro-iliite radiographique [39].

Actuellement, le diagnostic de spondylarthrite axiale repose sur les critères ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) [Tableau III] [40].

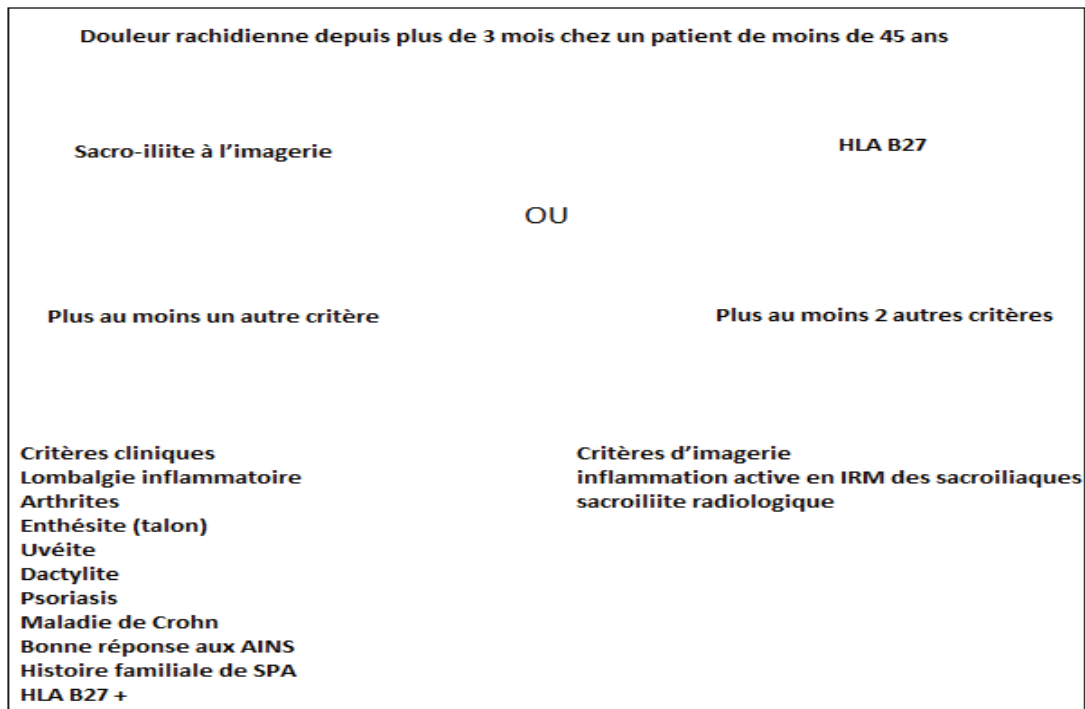


Tableau III Critères ASAS [40]

Tout comme dans la PR la physiothérapie, l'exercice et les médicaments sont au cœur du traitement de la SPA. Bien entendu il faut avant tout diminuer l'inflammation et la douleur par les traitements médicamenteux afin de permettre une bonne efficacité de la stimulation physique. Le cas échéant, il convient de palier au handicap par des matériels de type orthèses, canne, voire fauteuil roulant ou encore lit médicalisé.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en anglais appelés *NSAIDs* pour *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* constituent la première ligne du traitement de la SPA. Ils sont considérés comme efficaces dans plus de 70% des cas sur la lombalgie inflammatoire au début de la maladie. En revanche chez 50% de malades la SPA reste active malgré un traitement par AINS. En cas d'échec, il convient de faire l'essai d'un autre AINS. En complément des AINS, on peut utiliser des antalgiques et des myorelaxants. Les infiltrations de corticoïdes peuvent être réalisées en cas d'arthrite ou d'enthésopathie.

Chez les patients ne répondant pas ou partiellement aux AINS il convient d'instaurer un traitement de fond. Classiquement, il s'agit du MTX, de la Sulfasalazine, ou du Léflunomide. Leur mise en place nécessite une collaboration étroite entre le rhumatologue et le médecin généraliste afin d'assurer une surveillance adéquate.

Employés en seconde intention, les anti-TNF α ont largement démontré leur efficacité. Mais selon les recommandations de l'HAS (la Haute Autorité de Santé), ils ne doivent être envisagés qu'après l'échec du traitement symptomatique de première intention, qui se définit comme une utilisation infructueuse, sur une période minimale de 3 mois au total, d'au moins 3 AINS différents employés à leur posologie maximale préconisée par l'AMM ou tolérée.

c. Le rhumatisme psoriasique

Décrit au XVIIIème siècle par un français sous le nom de « rhumatisme lépreux », le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) est un rhumatisme inflammatoire chronique qui appartient au groupe des spondylarthropathies mais qui emprunte aussi des signes à la PR. De ce fait, établir des critères de classification n'a pas été chose aisée et ont donné lieu à de multiples révisions, ces critères n'étant réunis que dans des formes évoluées de la maladie. La maladie touche autant les hommes que les femmes, la prévalence est de 0,1 à 0,2% de la population générale, et peut concerner 5 à 25% de patients atteints de psoriasis. Du fait de la diversité de ses formes cliniques, cette prévalence reste certainement sous-évaluée. Le psoriasis précède les manifestations articulaires dans 64 à 87% des cas, l'inverse dans 6 à 18% des cas et l'apparition simultanée des signes dans 8 à 30% [41].

Une première description par *Moll et Wright* suggérait que la maladie affichait un pronostic meilleur que la PR, mais on a pu observer au fil du temps que le Rhum Pso est dans 20% des cas une maladie sévère destructrice et handicapante, associée à une atteinte structurale et une augmentation de la mortalité [42]. *Moll et Wright* mettaient en avant 5 formes cliniques :

- Atteinte des interphalangiennes
- Mono ou oligo-arthrite asymétrique
- Atteinte axiale
- Polyarthrite séronégative
- Arthrites mutilantes

D'autres ont suivi mais les plus spécifiques à l'heure actuelle (98.7%) restent les critères *CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis)* [43] comprenant 3 sur 5 des items suivants associés à une maladie articulaire inflammatoire :

1. Psoriasis actuel, ou histoire personnelle de psoriasis, ou antécédent familial de psoriasis
2. Dystrophie unguéale psoriasique typique (onycholyse, ponctuation, et hyperkératose visibles le jour de l'examen).
3. Absence de facteur Rhumatoïde
4. Présence de dactylite (gonflement global d'un doigt) actuelle ou passée
5. Signes radiologiques de productions osseuses périarticulaires (ossification bien définie, près des interlignes, n'étant pas des ostéophytes), sur les radiographies des mains et des pieds.

La prise en charge thérapeutique comprend le traitement du psoriasis et l'utilisation d'AINS pour les symptômes musculo-squelettiques. Tout comme dans les spondylarthropathies et la PR on peut avoir recours en traitement de fond au MTX, à la Sulfasalazine ou au Léflunomide face une maladie active. Le recours aux Anti-TNF α est recommandé dans les formes à prédominance axiale après échec d'au moins 3 AINS sur une période de 3 mois, et dans les formes périphériques après échec d'un traitement de fond à dose maximale pendant au moins 4 mois, ou en traitement initial dans des formes très actives de la maladie associant des dommages structuraux[44]. L'efficacité du traitement est suivie principalement par un outil spécifique au rhumatisme psoriasique, le *PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)*.

3. LE PSORIASIS

Le psoriasis est une pathologie cutanée érythémato-squameuse qui se caractérise par un renouvellement accéléré de l'épiderme (3 à 5 jours au lieu de 28 à 30 jours), associée à un trouble de la différenciation des kératinocytes et des phénomènes inflammatoires complexes.

C'est une maladie chronique, évoluant par poussées et pouvant se manifester à tout âge, mais qui débute le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune, et touche environ 2% de la population. Le psoriasis altère considérablement la qualité de vie mais n'affecte généralement pas le pronostic vital.

a. Manifestations cliniques

L'aspect des lésions peut être variable, mais typiquement elles se présentent comme des plaques érythémateuses bien délimitées, recouvertes de squames épaisses de couleur blanc nacré, se localisant habituellement sur les zones du corps exposées aux frottements (coudes, genoux, jambes, région lombosacrée, cuir chevelu, ongles) [Fig7]. Plus rarement, il est retrouvé dans les plis (psoriasis inversé), la plante et la paume des mains (psoriasis palmo-plantaire), ou encore sur le visage.



Figure 7 psoriasis du coude -- plaque extensive de psoriasis [45]

Il existe également des formes plus graves, comme le rhumatisme psoriasique, le psoriasis pustuleux localisé ou généralisé, ou encore du psoriasis érythrodermique qui touche plus de 90% de la surface corporelle.

Malgré une méconnaissance de l'origine de la maladie, son déclenchement semble lié à une prédisposition génétique (30% des cas sont familiaux), le climat, un épisode infectieux (rhinopharyngite infantile, aggravation au cours du VIH), un traumatisme cutané (phénomène de Koebner), mais aussi par l'utilisation de certains médicaments (β -bloquants, IEC, sels de Lithium, antipaludéens de synthèse). Le tabac et l'alcool sont reconnus comme étant des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique [46].

b. Physiopathologie

Les lymphocytes T (LT), les cellules dendritiques (DC) et les kératinocytes jouent un rôle majeur dans la formation des lésions, dans le déclenchement et la chronicité de la maladie.

Le développement des lésions fait suite à l'interaction des LT avec les DC cutanés (qui sont des cellules présentatrices d'antigène). De cette activation résulte la synthèse de cytokines de type 1 comme le TNF α et IFN γ capables d'amplifier le signal d'activation. De même, l'activation de cellules cutanées résidentes, dont les kératinocytes, aboutit à la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines, permettant le recrutement des leucocytes sanguins vers le derme puis l'épiderme ainsi que la réaction inflammatoire responsable de la prolifération accrue des kératinocytes et de l'augmentation du réseau vasculaire cutané.

Dans le psoriasis le TNF α agit à plusieurs niveaux pour former la plaque érythémato-squameuse :

- Il augmente l'expression des molécules d'adhérence *ICAM-1* et *VCAM-1* causant ainsi le recrutement des leucocytes sanguins dans la peau
- Il stimule la migration des DC, permettant aux DC épidermiques de quitter l'épiderme et venir au contact des LT du derme et des ganglions
- Le TNF α n'est pas directement un facteur de croissance des kératinocytes mais peut induire la prolifération de ceux-ci en présence d'autres molécules de l'inflammation [47].

Le TNF α produit par les DC et les LT est nécessaire et suffisant au développement de la lésion de psoriasis, et constitue donc une cible majeure dans le traitement de la maladie.

c. Traitements

Dans les formes localisées ou peu étendues, il est possible d'utiliser seuls des traitements topiques (kératolytiques, goudrons, corticoïdes, rétinoïdes, analogues de la vitamine D). Pour des formes plus sévères, à ces mêmes topiques peuvent s'ajouter des traitements systémiques tels que le MTX, la Ciclosporine, ou l'Acitrétine. En cas d'échec à ces traitements sont alors utilisées des biothérapies comme les Anti-TNF α ou l'Efalizumab (Ac anti sous-unité *CD11a* du *LFA-1*).

De plus, pour les formes étendues de psoriasis peuvent être réalisées des séances de Photothérapies UVB ou bien de PUVAthérapies (irradiation UVA associée à la prise préalable d'un psoralène photosensibilisant).

De nouvelles thérapies ont récemment fait leur apparition dans le traitement du psoriasis, notamment l'emploi de séances de lasers qui semblent donner des résultats prometteurs, ou encore l'Ustekinumab (Anti IL-12 et IL-23).

4. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, se traduisant par des diarrhées parfois sanglantes et des douleurs abdominales, avec une évolution par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission.

Dans le monde 2,5 millions de personnes souffrent de MICI. En France 120.000 personnes sont atteintes de la MC et 80.000 de RCH. On considère que 5 nouveaux cas pour 100.000 personnes sont diagnostiqués chaque année. Le nord-ouest de la France se caractérise par une forte incidence de la MC et basse de la RCH [48].

Le tabagisme et l'appendicectomie sont, à ce jour, les deux seuls facteurs environnementaux clairement impliqués dans le développement et l'évolution des MICI, tandis que d'autres (allaitement maternel, certains aliments, le stress, les contraceptifs oraux, les vaccinations...) restent encore discutés [49]. En effet, le tabac aurait un effet protecteur face à la RCH mais représente un facteur de risque de MC [50]. Quant à l'appendicectomie, plusieurs études ont démontré qu'elle protégeait de l'apparition ultérieure de la RCH [51]. De même, bien que l'origine des MICI ne soit pas encore identifiée, il est fréquent de retrouver plusieurs personnes atteintes au sein d'une même famille, indiquant la présence de facteurs de prédispositions héréditaires [52]. Par exemple, le gène *NOD2/CARD15*, découvert en 2001 et situé sur le chromosome 16, a été le premier gène de susceptibilité identifié, une mutation de celui-ci pouvant multiplier par 40 le risque de développer une MC [53].

a. Manifestations cliniques

La MC est une maladie inflammatoire se manifestant habituellement entre 20 et 30 ans et pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais les atteintes de l'iléon et du colon sont les plus fréquentes. Elle peut s'exprimer par une diarrhée prolongée, pouvant être hémorragique, accompagnée de douleurs abdominales intenses, ainsi que de certaines lésions proctologiques au titre de fissures multiples, abcès récidivant, ou encore de fistules. A ceci peut s'associer une anémie, une altération de l'état général, des signes biologiques inflammatoires ou de malabsorption. On peut également observer des signes extra-digestifs comme un érythème noueux, des douleurs articulaires, ou encore des manifestations ophtalmologiques [54].

Les complications les plus fréquentes de la MC peuvent être des occlusions, des sténoses, des fistules, des abcès et des perforations. A long terme, les risques de cancer du colon ou d'un adénocarcinome de l'intestin grêle sont accrus par rapport à la population générale.

La RCH est une maladie chronique inflammatoire du colon, se déclarant le plus souvent pour la première fois entre 20 et 39 ans, atteignant constamment le rectum et s'étendant de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, mais respectant le grêle. Hormis sa localisation ciblée elle reste proche de la MC et seuls des critères endoscopiques et histologiques permettent de la différencier de la MC.

Une proportion de RCH authentiques et quelques colites inclassées développent tardivement des lésions anopérinéales ou de l'intestin grêles conduisant au diagnostic secondaire de MC.

b. Physiopathologie

Dans les MICI, la barrière muqueuse épithéliale est affaiblie et les réponses des immunités innée et acquise de l'hôte sont altérées. On parle de dysbiose, c'est-à-dire que les proportions des différentes populations bactériennes sont modifiées, notamment les bactéries potentiellement pathogènes comme *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis* sont présentes en excès, alors que la concentration de bactéries bénéfiques est diminuée. La dysbiose favorise la prolifération de bactéries pathogènes invasives et la translocation bactérienne à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques.

Cette barrière muqueuse épithéliale [Fig.8], dont les éléments qui la composent en font une bonne ligne de défense, se voit ici altérée et fragilisée en divers endroits. Tout d'abord le nombre de cellules caliciformes sécrétant le mucus protecteur de l'épithélium intestinal est diminué dans les MICI. De plus, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes, et assurant ainsi la cohésion et l'étanchéité de la muqueuse, sont en quantité réduite. Enfin, les cellules de Paneth, capables d'identifier les composants bactériens pathogènes par les récepteurs extracellulaires *TLR (Toll-Like Receptor)* et intracellulaires *NOD2* ou *NOD2/CARD15* (pour *Nucleotide-binding Oligomerization Domain/Caspase-Activating Recruitment Domain 15*), puis sécrétrices de peptides antimicrobiens et de cytokines impliquées dans la réponse immunitaire, subiraient ici divers défauts dans leur fonctionnement, comme par exemple des mutations de *NOD2* liées à la MC.

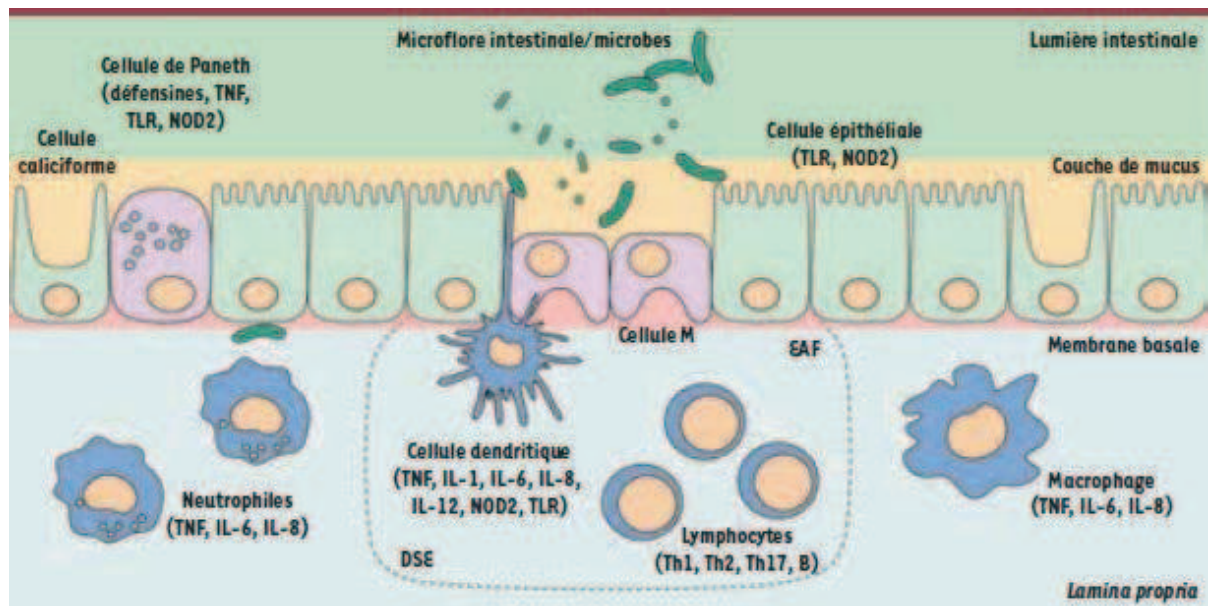


Figure 8 Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale [55]

L'affaiblissement de ces premières défenses de la muqueuse et sa perméabilisation a pour conséquence l'augmentation des contacts entre flore commensale et système immunitaire muqueux. De telles interactions seraient à l'origine d'une perte de tolérance face à cette flore en activant les DC de la muqueuse, véritables sentinelles de l'immunité innée. Dans les MICI, une activation excessive de DC est observée au niveau des sites inflammatoires, provoquant une très forte différenciation des LT effecteurs type $CD4+$ et $CD8+$ et des NK, ainsi qu'une abolition de la production des LT régulateurs, garant de la flore commensale. Cette rupture de tolérance perpétue alors l'inflammation. Dans les MICI, les anomalies de la réponse immunitaire innée perturbent la reconnaissance des antigènes et leur présentation aux cellules effectrices, rendant ainsi la barrière intestinale plus sensible aux infections. De plus, l'expression de nombreuses cytokines comme l'IL-23 et de leurs récepteurs est augmentée pendant la phase active des MICI, contribuant à la perte d'intégrité épithéliale en induisant une production locale de radicaux libres. Enfin, RCH et MC sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de lymphocytes B plasmatiques, et la suractivation de cellules B entraîne un déséquilibre en défaveur d'anticorps de sous-type protecteur (IgA) et à l'avantage des anticorps de sous-type agressif (IgG), entretenant l'inflammation de la muqueuse [55].

c. Traitements

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif des MICI, le traitement idéal est celui qui permet d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes, en réduisant les risques évolutifs liés à la maladie, tout en limitant les risques liés aux traitements eux-mêmes.

-Lors des poussées, les dérivés aminosalicylés dont le principe actif est l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA ou mésalazine) sont utilisés depuis une trentaine d'années et ont prouvé leur bonne tolérance et leur efficacité pour soulager les crises légères à modérées. De plus leur action anti-inflammatoire semblerait réduire le risque de développement de cancer du colon et des recherches afin d'améliorer leur utilisation et créer une molécule proche ayant une activité supérieure sont en cours [56]. En cas d'inefficacité des 5-ASA ou de poussée sévère arrivent les corticoïdes, utilisés à fortes doses ils sont plus efficaces mais présentent hélas un certain nombre d'effets secondaires et une fois la crise calmée, nécessitent une diminution progressive des doses sur plusieurs semaines avant d'en envisager un arrêt complet.

-Comme traitement de fond, les immunomodulateurs tels que le MTX, l'azathioprine, la mercaptopurine ou la ciclosporine sont utilisés pour réguler l'immunité des patients et réduire l'inflammation à long terme, mais ce au prix d'effets secondaires non négligeables. Les biothérapies constituent aussi la dernière ligne de traitements utilisables, à ce jour deux molécules sont indiquées dans la MC (Infliximab, Adalimumab) et une dans la RCH (Infliximab). Ces traitements sont à réserver aux formes sévères et résistantes aux autres traitements.

Par ailleurs, la fréquence et l'importance des diarrhées peuvent entraîner une carence nutritionnelle. Une supplémentation en fer, acide folique, zinc, magnésium, vitamines, etc. peut ainsi être nécessaire par voie orale ou intraveineuse et chez l'enfant, le recours à la nutrition entérale, exclusive ou en complément, est parfois inévitable.

Une intervention chirurgicale est indiquée en cas de certaines complications (fistules, abcès, sténoses) ou de résistances à un traitement bien suivi.

Plusieurs voies de recherche et de développement sont en cours pour améliorer les traitements des MICI, notamment de molécules ciblant l'IL-6 ou encore la mise au point d'un vaccin thérapeutique, le vaccin kinoïde, qui constitue une nouvelle approche et une alternative naturelle aux résistances rencontrées chez certains patients traités par biothérapies, ainsi qu'un plus grand confort d'utilisation [57].

IV. Les agents Anti-TNF α

1. GENERALITES SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX

a. Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines composées des deux chaînes lourdes identiques (H : *heavy chain*) de 50 à 70 kDa et de deux chaînes légères de 25 kDa (L : *light chain*) identiques elles aussi. Les chaînes légères existent sous deux formes différentes, κ et λ . Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Le clivage enzymatique d'une immunoglobuline par la papaïne produit deux fragments *Fab* identiques, capables de fixer l'antigène (*antigen binding*) et un fragment *Fc* (cristallisable). Les fragments *Fc* portent des sites de fixation du complément C1q [Fig 9].

Les chaînes légères sont composées de deux domaines de 110 AA : une partie constante C_L et une partie variable V_L . Les chaînes lourdes comportent également un domaine variable V_H de 110 AA, ainsi que trois domaines constants C_H , ou quatre dans le cas des IgM et des IgE. Les domaines variables contiennent des régions hypervariables, qui déterminent la spécificité de la liaison avec l'antigène. Elles sont appelées *CDR* (pour *Complementarity Determining Region*). La partie constante des immunoglobulines déclenche les fonctions effectrices comme la fixation du complément, l'interaction avec les récepteurs *Fc* des cellules ou le transfert placentaire.

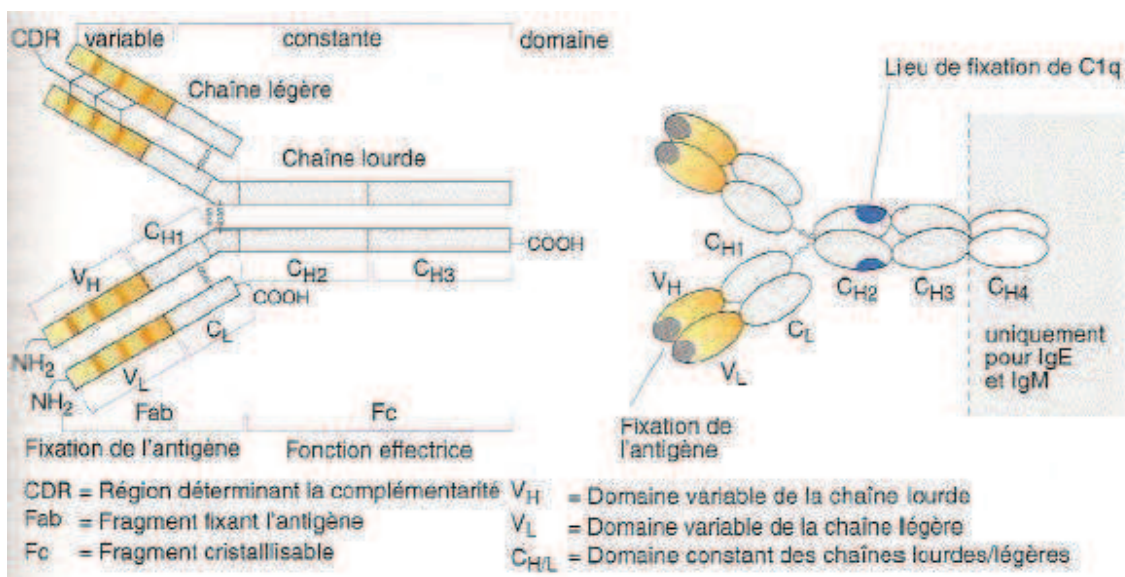


Figure 9 Structure des immunoglobulines [58]

Il existe 5 classes d'immunoglobulines (A, D, E, G, M), suivant la séquence de leurs chaînes lourdes α , δ , ϵ , γ , μ . Les chaînes légères κ et λ sont communes aux 5 classes. Les IgG sont réparties en quatre sous-classes, qui se distinguent par leur chaîne γ (γ_1 à γ_4).

Les immunoglobulines peuvent être reconnues comme antigènes car elles présentent trois déterminants antigéniques différents : les déterminants isotypiques (correspondant aux différences entre les différentes classes, sous-classes et chaînes d'immunoglobulines), les déterminant allotypiques (qui déterminent les différences entre immunoglobulines d'un même isotype) et les déterminants idiotypiques (selon la variabilité des *CDR*) [58].

b. Les anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques

Issus d'un concept ancien appelé « *magic bullets* » en 1908, ce n'est qu'en 1975 que l'aventure des Ac monoclonaux a commencé, grâce à la mise au point de la technique de l'hybridome, un hybride entre cellule myélomateuse immortalisée et un lymphocyte producteur d'anticorps, par Köhler et Milstein. Cette découverte a permis la production d'anticorps homogènes et monospécifiques, à partir d'un clone unique de lymphocyte B. Les applications sont longtemps restées au service du diagnostic, de la recherche et du suivi biologique.

i. Les différents types d'anticorps

Les anticorps (Ac) monoclonaux thérapeutiques sont pour la plupart conçus sur le format des IgG₁ humaines dérivant d'anticorps murins produits par la technologie de l'hybridome.

L'utilisation des Ac murins (*-momab*) en thérapeutique humaine se heurte à plusieurs difficultés et a rapidement été stoppée. Leur immunogénicité entraîne notamment chez le patient la génération d'Ac neutralisant l'Ac monoclonal thérapeutique et donc une rapide baisse d'efficacité, mais est surtout responsable de réactions de type allergique, voire anaphylactique. Une affinité insuffisante entre *Fc* murin et récepteur *Fc* humain peut rendre l'anticorps non fonctionnel, et la demi-vie de ces anticorps est généralement courte [59].

L'apport de l'ingénierie moléculaire a permis de mettre au point des Ac chimériques (*-ximab*) dans lesquels la partie constante est constituée par un *Fc* humain, qui représente 30% de la séquence. [Fig 10] Mieux tolérés, avec une demi-vie plus longue (15 jours), leur grande homologie avec une IgG₁ humaine les rend capables d'activer les fonctions effectrices cellulaires, et présentent une bonne spécificité et une grande affinité pour l'antigène. Cependant ils peuvent induire l'apparition d'Ac neutralisants, les *HACA* (**human anti-chimeric antibodies**).

Dans les Ac humanisés (-*zumab*) toutes les séquences d'AA provenant de la souris sont remplacées par des séquences humaines, à l'exception des CDR responsables de la formation de l'antigène. Ces 95% d'homologie avec l'IgG₁ humaine permettent une réduction de l'immunogénicité mais pas son abolition, car des *HAHA* (*human anti-human antibodies*) ont fait leur apparition, avec une incidence variable selon les molécules. Les fonctions effectrices et les demi-vies sont meilleures, mais leur affinité pour l'antigène est parfois réduite. C'est pourquoi les Ac totalement humains (-*mumab*) sont de plus en plus recherchés. Ils peuvent être produits à partir de systèmes complètement humains, par des techniques de *phage display*, ou par des souris transgéniques.

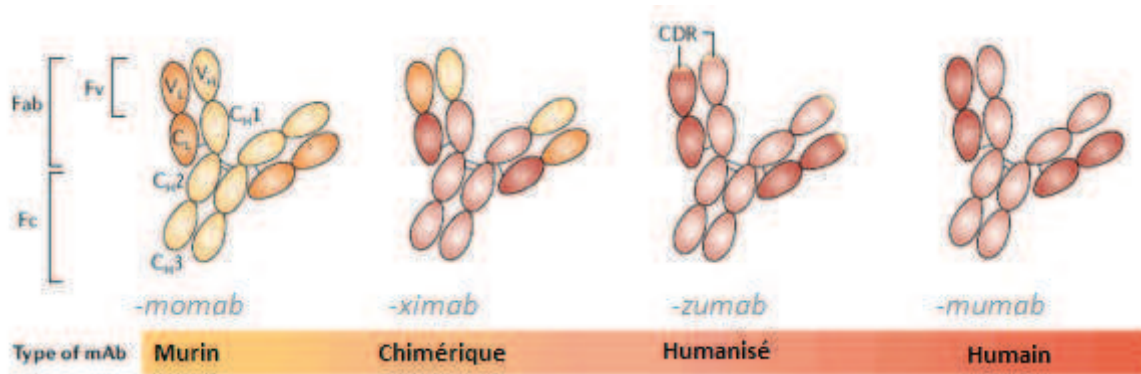


Figure 10 Humanisation des Ac thérapeutiques [60]

ii. Utilisations thérapeutiques

Les Ac monoclonaux s'intègrent dans plusieurs types de stratégies thérapeutiques. Certains sont utilisés comme immunomodulateurs, ciblant un type cellulaire, une cytokine ou une chimiokine. Ils peuvent ainsi permettre de limiter la réactivité allo-immune dans le cadre d'une transplantation d'organe (basiliximab, daclizumab, muromonab), ou la réactivité auto-immune dans les maladies inflammatoires auto-immunes (infliximab). Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains cancers, comme le rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens ou les leucémies lymphoïdes chroniques, ou le trastuzumab dans le cancer du sein. Il est possible de coupler un Ac à un radio-isotope ou à une toxine dans le but d'entraîner un effet spécifique sur la cellule tumorale [61]. L'abciximab est un inhibiteur de l'activation plaquettaire destiné à réduire les complications ischémiques en cardiologie. Enfin, les Ac monoclonaux peuvent également être utilisés en thérapeutique anti-infectieuse, comme le palivizumab pour la prévention des infections au virus respiratoire syncytial. Les Ac monoclonaux ont pris au cours des douze dernières années un essor considérable au sein des biomédicaments et leurs perspectives de développement montrent que leur place va encore se renforcer dans le futur. Du fait de leur spécificité pour l'antigène, ils sont les archétypes des thérapies ciblées.

iii. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques

L'efficacité de ces agents biologiques dépend de plusieurs paramètres liés à l'antigène cible (fonction, densité d'expression, distribution) ainsi qu'à l'Ac, mais on peut distinguer deux principaux modes d'action selon le fragment de l'Ac mis à profit.

Tout d'abord, les mécanismes d'action dépendants de la portion Fab :

-neutralisation d'un antigène soluble, le ciblage de cet antigène peut empêcher celui-ci d'interagir avec son ligand, bloquant ainsi les effets de ce dernier, comme le bevacizumab se liant avec forte affinité à tous les isoformes du *VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)*.

-neutralisation de récepteurs membranaires, sur le même principe d'empêcher la fixation d'un antigène avec son récepteur en bloquant cette fois-ci directement le site de fixation, tel le tocilizumab qui masque le site de liaison de l'IL-6.

-agonisme de récepteurs membranaires, ici l'Ac est capable de mimer la fixation du ligand naturel du récepteur.

-pouvoir vaccinal, l'Ac peut générer une réponse anti-idiotypique (par un idiotype déterminé par *Fab*)

Ensuite, les mécanismes d'action dépendants de la portion Fc :

-activation du complément, seule la voie classique peut être initiée par les IgG, et spécialement par les IgG₁.

-recrutement des cellules effectrices exprimant des *FcγR*, comme par exemple les cellules *NK* pour leur faire synthétiser des cytokines ou encore induire une cytolysse cellulaire [62].

2. LES MEDICAMENTS ANTI-TNFalpha

La famille des anti-TNF α comprend des Ac et des protéines de fusion. Cinq de ces agents sont actuellement commercialisés (infiximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab). D'autres molécules sont à l'étude dans des indications diverses, mais principalement des maladies inflammatoires : l'onercept [63], le pegsunercept [64], et l'afelimomab pour le sepsis sévère [65]. Deux produits ont été abandonnés en cours de développement, ce sont le CDP571 et le lenercept. [Tableau III]

Molécules		Voie	Structure	Indications	Laboratoire
Infiximab	Remicade®	IV	IgG1 chimérique homme (75%)/souris (25%)	PR, RCH, MC, SPA, Rhum Pso, Psoriasis	Schering-Plough
Etanercept	Enbrel®	SC	TNFR2(p75)-IgG1	PR, SPA, Rhum Pso, Psoriasis	Wyeth
Adalimumab	Humira®	SC	IgG1 humaine	PR, Rhum Pso, MC, SPA, Psoriasis	Abbott
Certolizumab pegol	Cimzia®	SC	Fab+PEG (souris/humain)	MC, PR	UCB
Golimumab	Simponi®	SC/IV	IgG1 humaine	PR, Rhum Pso, Psoriasis	Schering-Plough
Onercept		SC	P55 monomère	Rhum Pso, Psoriasis	Serono
Afelimomab	Segard®	IV	F(ab') ₂ d'IgG3 murine	sepsis	Abbott
Pegsunercept		SC	TNFR1(p55)-PEG	PR, MC	Amgen
Lenercept	Tenefuse®	IV	TNFR1(p55)-IgG1	*echec*	Roche
CDP571	Humicade®		IgG4 chimérique homme(95%)/souris(5%)	PR, RCH	UCB

Tableau III Agents anti-TNF évalués chez l'homme (en vert: molécules commercialisées, en jaune : commercialisé mais pas d'AMM en France, en gris: molécules abandonnées)

Quatre molécules sont commercialisées en France : l'infiximab (Ac chimérique), l'étaanercept (protéine de fusion), l'adalimumab (Ac totalement humain) et certolizumab pegol (fragment *Fab* humanisé pegylé). [Fig 11]

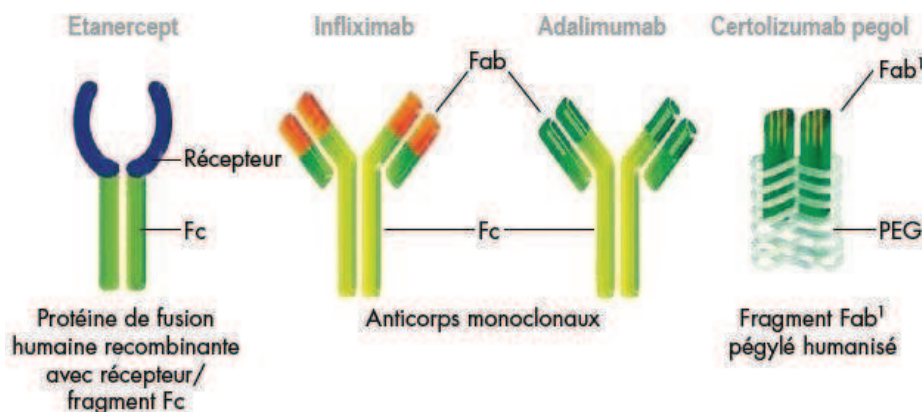


Figure 11 Les trois classes d'anti-TNF disponibles en France (image tirée de www.just-medical.com)

a. Infliximab (Remicade®)

L'infliximab est un Ac chimérique, comprenant des *CDR* d'origine murine et un fragment *Fc* d'IgG1 humaine et dirigé contre le TNF α . Il lie le TNF α soluble et le TNF α membranaire avec une haute affinité, mais ne lie pas la lymphotoxine β . Chaque molécule d'infliximab peut lier 2 molécules de TNF α monomérique ou trimérique [66]. La formation de ces complexes stables infliximab-TNF α fait perdre au TNF α sa bioactivité.

-Indications :

-Polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond a été inappropriée, ainsi que dans le cas d'une maladie active, sévère et évolutive non traitée auparavant par le MTX ou les autres DMARDs

-Maladie de Crohn : chez les patients adultes ou de 6 à 17ans, dans les formes actives ou sévères n'ayant pas répondu à un traitement bien conduit par corticoïde ou un immunosuppresseur, et dans les formes actives fistulisées, résistantes à un traitement conventionnel.

-Rectocolite hémorragique : dans les formes actives, modérées à sévères chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement composé de corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine.

-Spondylarthrite ankylosante : SPA active sévère en cas de non réponse à un traitement conventionnel.

-Rhumatisme psoriasique : seul ou en association avec le MTX quand la réponse à un précédent traitement avec les *DMARDs* s'est avérée inadéquate.

-Psoriasis : en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques (dont la ciclosporine, le MTX ou la PUVAthérapie)

-Posologie :

D'une manière générale, l'infliximab est administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, répétée aux semaines 2 et 6 après la première perfusion (S0, S2, S6), puis toutes les 8 semaines. La posologie est de 3 à 5 mg/kg dans la PR, et de 5 mg/kg dans les autres indications. Il y a des variations suivant les pathologies.

Dans la MC active, sévère, le traitement n'est pas poursuivi après deux perfusions en cas de non réponse. Chez les patients répondeurs, on peut répéter les perfusions à S2, S6 puis toutes les 8 semaines, ou réadministrer l'infliximab uniquement si les symptômes réapparaissent. Dans la MC fistulisée, la stratégie est la même, hormis le fait de considérer que le patient n'est pas répondeur si l'on ne constate pas d'amélioration après trois perfusions.

Dans la SPA, l'intervalle entre deux perfusions peut être ramené de 8 à 6 semaines, et il peut être stoppé si un patient ne répond pas après deux doses. De la même façon, dans le psoriasis, le traitement est arrêté chez les patients non répondeurs après 14 semaines (soient 4 doses).

En cas de rechute, l'infliximab peut être réadministré dans les 16 semaines suivant la dernière perfusion, pour la PR et la MC. Pour toutes les indications, la réintroduction de l'infliximab se fait sans reproduire le schéma d'induction [67].

-Effets :

L'infliximab agit en neutralisant le TNF α circulant, ainsi qu'en provoquant la lyse des cellules exprimant le TNF α membranaire. Ses effets dans la PR et la MC comprennent également la réduction de la quantité de cytokines pro-inflammatoires exprimées aux niveaux tissulaire et périphérique, en diminuant les concentrations du TNF α , de l'IL-6 et de l'IL-1. De plus, il réduit l'infiltration des cellules inflammatoires au site d'inflammation et régule le recrutement cellulaire, par la baisse de l'expression des facteurs chimiotactiques et des molécules d'adhésion endothéliale comme la *VCAM-1* (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), l'*ICAM-1* (*Intercellular Adhesion Molecule-1*), et l'*E-selectin*. Cela n'influe pas sur l'immunité à médiation cellulaire. Enfin, l'infliximab provoque une baisse de la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, haptoglobine, fibrinogène, ainsi que de molécules inflammatoires spécifiques impliquées dans les phénomènes de destruction tissulaire, comme la phospholipase A2 dans la MC, ou le *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*) [68].

Bien que ses effets tissulaires ne soient pas tous totalement connus, leur traduction est clinique, biologique et structurale. Pour chacune de ces indications, les études cliniques (*ATTRACT* et *ASPIRE* pour la PR, *ACCENT* pour la MC, *ACT1* et *ACT2* pour la RCH, *IMPACT* dans le Rhum Pso, *ASSERT* dans la SPA, *SPIRIT* et *EXPRESS* dans le psoriasis) ont montré une nette amélioration de la symptomatologie (indices d'activité de la maladie, critères cliniques d'amélioration), ainsi qu'un effet structural (réduction de la vitesse de destruction articulaire dans la PR et la SPA, fermeture des fistules dans la MC), ainsi qu'un bénéfice en termes de qualité de vie (amélioration du score *HAQ*), parallèlement à une réduction de l'inflammation systémique (baisse des concentrations circulantes de CRP et d'IL-6) [67]. Ces effets se manifestent rapidement (dès les premières perfusions) mais sont suspensifs, car les symptômes réapparaissent généralement quelques semaines après l'arrêt du traitement dans les rhumatismes inflammatoires.

b. Etanercept (Enbrel®)

L'éтанercept est une protéine de fusion dimérique, associant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur du TNF α *p75 (TNFR2)* au fragment *Fc* d'une IgG1 humaine, comprenant les régions CH2, CH3 mais pas la région *CH1*. Il est constitué de 934 AA, son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kDa. C'est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface. L'éтанercept peut lier 2 monomères de TNF α ou un trimère [66], ainsi que la lymphotoxine, mais il n'est pas actif sur les formes membranaires du TNF α .

-Indications

- PR en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, seul ou associé au MTX
- PR active sévère et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX
- Rhum pso actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond
- SPA sévère et active de l'adulte ne répondant pas au traitement conventionnel
- Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte, en cas d'échec, de contre-indication ou intolérance aux traitements systémiques
- Psoriasis en plaque sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans
- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de 4 à 17 ans en cas de non réponse ou intolérance avérée au MTX

-Posologie :

Deux dosages d'éтанercept sont disponibles: 25 et 50 mg. La posologie recommandée est de 25mg deux fois par semaine par voie sous-cutanée chez l'adulte, mais il est aussi possible d'administrer une dose de 50 mg une fois par semaine. Dans le traitement du psoriasis, la posologie peut être portée à 50 mg deux fois par semaine, jusqu'à 12 semaines, le traitement étant suivi jusqu'à l'obtention de la rémission (maximum 24 semaines). Chez l'enfant la dose bihebdomadaire est de 0.4 mg/kg dans l'arthrite juvénile, sans dépasser 25 mg par injection, et 0.8 mg/kg dans le psoriasis, sans dépasser 50 mg/kg. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques [69].

-Effets :

L'éтанercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface membranaires. Dans la PR, il diminue les concentrations plasmatiques d'IL-6, de métalloprotéases matricielles (*MMP-1* et *MMP-3*) [66], le taux de lymphocytes T *CD3+*, *CD38*, mais aussi l'expression de molécules d'adhésion (*VCAM-1*, *ICAM-1*), ainsi que le nombre de macrophages *CD68+*. Il réduit les quantités de TNF α et d'IL-1 produites par les

cellules mononucléées de patients atteints de PR [71]. Dans la synovite des spondylarthropathies, il réduit l'infiltrat cellulaire, le nombre de macrophages synoviaux et de polynucléaires neutrophiles, et favorise la restauration de l'architecture synoviale (normalisation de l'épaisseur de la couche bordante, réduction de l'hypermétabolisme, de l'expression des *MMP-3* et *MMP-9*) [72].

Tout comme l'infliximab l'étaanercept réduit l'activité de la maladie, et améliore la qualité de vie dans la PR, l'arthrite juvénile, les spondylarthropathies et le psoriasis. En revanche, une étude a démontré qu'il était inefficace dans le traitement de la MC [73]. Dans la PR, il amoindrit la progression des destructions articulaires. L'association avec le MTX dans ce cas synergique [69]. Par contre l'efficacité dans le Rhum Pso est équivalente, que l'étaanercept soit associé ou non au MTX.

c. Adalimumab (Humira®)

L'adalimumab est un Ac intégralement humain, produit par des cellules *CHO* (*Chinese Hamster Ovary*), qui lie le TNF α . Le complexe le plus stable étant formé de 3 molécules d'adalimumab et de 3 trimères de TNF α [74]. Il empêche son interaction avec les récepteurs du *TNF p55* et *p75* situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α [75]. En présence de complément il provoque également la lyse de cellules exprimant à leur surface le TNF α et modifie les taux de molécules d'adhésion cellulaire liées à la migration lymphocytaire (*VCAM-1*, *ICAM-1*, *ELAM-1*).

-Indications :

-PR : PR modérée à sévère, associé ou non au MTX, en cas de réponse inadéquate au traitement de fond

-PR sévère, active et évolutive chez l'adulte non traité au MTX

-Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans si réponse insuffisante à un ou plusieurs traitement de fond avec ou sans MTX

-Rhum pso : actif et évolutif chez l'adulte ne répondant pas à un traitement de fond antérieur

-SPA : sévère et active de l'adulte en cas de non réponse à un traitement conventionnel

-MC : active sévère si le patient n'a pas répondu à un traitement approprié et bien conduit de corticoïdes et immunosuppresseurs

-Psoriasis : en plaque, modéré à sévère en cas de non réponse à la ciclosporine, MTX ou PUVAthérapie

-Posologie :

Le médicament est administré par voie sous-cutanée, à la dose de 40 mg en une injection unique toutes les deux semaines. Dans la MC et le psoriasis, la dose d'attaque est de 80 mg. De plus dans la PR et la MC, la posologie peut être portée à 40 mg toutes les semaines [75].

-Effets :

Le traitement par adalimumab permet une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (VS, CRP et IL-6) chez des patients atteints de PR, de MC, ou d'arthrite juvénile. Il est également associé à une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique. Il a été étudié que dans le Rhum Pso son utilisation entraîne dans le sérum du patient une rapide et forte réduction du taux de metalloprotéinase matricielle *MMP-3*, et une augmentation significative de *MIA (Melanoma Inhibitory Activity)*, marqueur de l'activité chondrocytaire [76].

Les données sur son efficacité dans la RCH restent encore très limitées et à l'étude. En revanche ses bénéfices dans la MC, notamment dans les formes à fistules périanales de la maladie sont incontestables, et ce avec une tolérance et une efficacité comparables à l'infliximab [77].

L'adalimumab améliore les critères *ACR* dans la PR et le Rhum Pso, *ASAS* dans la SPA, la qualité de vie (indice *HAQ*), la douleur et ralentit la progression radiographique des dommages structuraux articulaires dans la PR.

Bien que son utilisation dans le psoriasis reste assez récente, les différentes études ont démontré une excellente efficacité dans les formes modérées à sévères de la maladie et un profil de sécurité satisfaisant pour son utilisation sur une longue période [78].

d. Certolizumab pegol (Cimzia®)

Le certolizumab pegol est un fragment *Fab'* d'Ac humanisé recombinant, dirigé contre le TNF, conjugué à du polyéthylène glycol (PEG) afin d'augmenter sa durée de vie dans l'organisme. Sa structure chimique se distingue de celle des autres Ac anti-TNF α utilisés dans la PR par le fait qu'il ne possède pas de fragment *Fc*. De ce fait il ne fixe pas le complément, et ne provoque donc pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac, et n'induit ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes, ni dégranulation des neutrophiles.

Il se lie de manière sélective avec le TNF α humain mais pas à la lymphotoxine. Il neutralise également le TNF α humain membranaire et soluble, et ce de manière dose-dépendante, et cause aussi une inhibition de la production de TNF α par les monocytes [79].

Ce médicament est le premier et seul Ac anti-TNF α sur le marché. Son utilisation en France est encore très récente car il n'a obtenu son autorisation de commercialisation qu'en septembre 2010.

-Indications :

-PR : en association au MTX dans la PR active, modérée à sévère, quand la réponse aux DMARDs est inadéquate, ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX.

-Posologie :

La dose initiale est de deux injections sous-cutanées de 200 mg à S0, S2 et S4, puis 200 mg toutes les 2 semaines en entretien. On considère actuellement que la poursuite du traitement devra être réévaluée si aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement [80].

-Effets :

Malgré le fait que sa commercialisation soit récente, les études sur l'efficacité et la tolérance du certolizumab pegol chez des patients atteints de PR ont montré une amélioration nette des critères ACR, une diminution du DAS28, ainsi que des bénéfices significatifs en termes de qualité de vie. Il a également été observé par radiographie un amoindrissement des dommages structuraux articulaires [81].

Plusieurs études ont aussi confirmé son innocuité et son efficacité face à la MC, qu'il soit utilisé en cas d'échappement à un traitement par infliximab, ou à l'arrêt de corticoïdes. Ces données ont également démontré que la majorité des patients en rémission après le dosage initial n'ont pas eu besoin d'augmenter leur dosage pour conserver cette rémission [82]. Ces études ont permis son homologation américaine par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour le traitement de la MC modérée à sévère, bien que ce ne soit pas encore le cas en France.

Enfin, son utilisation dans le Rhum Pso ou le psoriasis est encore à l'étude [83].

3. EFFICACITE DES ANTI-TNFalpha ET SWITCHES DE MOLECULES

Globalement, on considère que deux tiers des patients répondent au traitement, et ce dans les 2 à 4 semaines suivant son initiation [84]. En effet la réponse clinique dépend de différents facteurs, ceux liés à la pathologie et au patient d'une part, et ceux liés au médicament utilisé d'autre part.

a. Facteurs liés à la pathologie

Bien que présentant des similitudes, et ayant toutes une composante inflammatoire et auto-immune, les maladies décrites précédemment ne répondent pas aux mêmes mécanismes physiopathologiques, ce qui explique que toutes les biothérapies n'aient pas la même efficacité selon la pathologie concernée. Certaines caractéristiques de la maladie sont associées à une plus grande amélioration clinique, mais sans pour autant apparaître comme marqueurs prédictifs formels de réponse aux anti-TNF α . Par exemple dans la PR, un taux de CRP élevé et un stade précoce de la maladie peuvent être corrélés à une bonne réponse au traitement [85].

b. Facteurs liés au patient

La réponse clinique est également influencée par l'aptitude du patient à produire des Ac dirigés contre l'agent biologique. Cette réaction peut varier selon la prise ou non en parallèle d'un traitement immunosuppresseur tel le MTX. Certains polymorphismes génétiques modulent aussi le taux de réponse. Par exemple les patients atteints de PR et présentant l'allèle rare du polymorphisme 196 du *TNFRII* présentent une moins bonne réponse aux anti-TNF α que les autres [86]. De même, certains patients peuvent physiologiquement être plus producteurs de TNF α que d'autres, ou encore présenter une prévalence pour d'autres cytokines, provoquant ainsi des résistances au traitement [87].

On sait aussi que certains sous-groupes de patients répondent moins bien que d'autres, comme c'est le cas des personnes tabagiques dans la MC.

c. Facteurs liés au traitement anti-TNF α

La réussite de la biothérapie dépend aussi de ses propriétés propres, comme son affinité pour les différentes formes de TNF α , ou des actions qu'il médie (activation du complément, cytotoxicité). De ce fait, la non-liaison de l'éta nercept au TNF α membranaire et son incapacité à induire l'apoptose pourraient expliquer son inefficacité dans la MC [73].

La discontinuation des traitements peut influencer la thérapie. Le taux de discontinuation dépend de multiples variables, il peut s'agir d'une maladie intercurrente, d'un manque d'efficacité, ou d'effets secondaires. Il n'est donc pas rare d'associer d'autres traitements comme le MTX aux anti-TNF α afin de permettre un meilleur maintien de la biothérapie au long terme [88].

La structure de l'agent elle-même est importante. Elle influe sur l'immunogénicité de la molécule. Comme évoqué précédemment, on sait que les Ac monoclonaux chimériques sont plus immunogènes que les Ac totalement humains. Outre les problèmes de tolérance par les réactions liées à l'injection ou d'anaphylaxie qui en découlent, la présence de ces Ac semble accélérer la clairance de l'agent utilisé, et affecte donc la réponse thérapeutique. C'est pourquoi la mise au point de molécules couplées à du PEG est de plus en plus utilisée. La pegylation a pour objectif d'augmenter la demi-vie de l'Ac en diminuant la dégradation par le système du protéasome, et par ce biais limiterait aussi son immunogénicité.

d. Le switch de molécules

L'échec d'un anti-TNF α à traiter un patient ne signifie en aucun cas que ce dernier est réfractaire à tous les anti-TNF α , qu'il s'agisse d'un manque d'efficacité ou une intolérance au produit. Il est ainsi possible de remplacer cet agent par un autre anti-TNF α , on parle alors de « *switch* de molécule ». Une étude a montré que l'utilisation de l'infliximab après échec de l'éta nercept donnait de meilleurs résultats dans le traitement de la PR, et vice-versa [89]. De la même manière, une autre étude comparant cette fois infliximab, éta nercept et adalimumab utilisés dans le Rhum Pso et la SPA, a prouvé que l'échec d'un, voire de deux anti-TNF α utilisés successivement ne pouvait permettre de prédire l'efficacité ou non d'un troisième [90].

4. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-TNFalpha

Les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment lors des traitements par anti-TNF α sont des infections, en particulier des voies respiratoires, des manifestations allergiques, des réactions au point d'injection, des troubles généraux type fatigue, fièvre, syndrome pseudo-grippal, des troubles digestifs, et diverses anomalies biologiques [Tableau IV].

Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol
Infection virale Réaction sériques d'hypersensibilité Céphalées, vertiges, étourdissements Bouffées vasomotrices Infections des voies respiratoires Sinusites, dyspnées Douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsies élévation des transaminases Urticaire, rash, prurit Hypersudation, sécheresse cutanée Réactions liées à la perfusion Douleur thoracique Fatigue, fièvre	Infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées Réactions allergiques, formation d'auto-anticorps Prurit Réactions au site d'injection (saignement, contusion, démangeaison, douleur, gonflement...) Fièvre	Infections des voies respiratoires hautes et basses, systémiques, cutanées, intestinales, urinaires, fongiques Cancers de la peau (sauf mélanome) Leucopénie, anémie, thrombocytopénie, leucocytose Hypersensibilité, allergie Troubles métaboliques Dépression, anxiété, insomnies Céphalées Troubles visuels Vertiges, œdèmes Tachycardie, hypertension Bouffées de chaleur, hématomes, prurit Rash, urticaire Asthme, dyspnée Nausées, vomissements Réactions au point d'injection	Infections bactériennes, virales Leucopénies, troubles des éosinophiles Céphalées, migraines Hypertension Hépatites Eruptions cutanées Pyrexie, douleurs

Tableau IV Effets indésirables très fréquents (> 1/10) et fréquents (> 1/10 à 1/100) recensés lors des études cliniques [67] [69] [75] [80]

Des troubles plus rares, mais particulièrement sérieux, ont été rapportés après la mise sur le marché de ces produits : des infections graves, cancers, lupus, maladies démyélinisantes du SNC, troubles hépatiques, vascularite, affections rénales.

Le blocage du TNF α a pour conséquence directe de fragiliser le patient face au risque infectieux en réduisant ses capacités de défenses immunitaires. Cette fragilité est d'autant plus accentuée en cas de prise concomitante d'autres médicaments immunomodulateurs comme des corticoïdes ou du MTX. Des infections sévères, en particulier la tuberculose, mais aussi de mycobactéries atypiques, pneumocystoses, listérioses, aspergillooses, salmonelloses,

histoplasmoses, coccidioïdomycoses, ont été rapportées. La meilleure méthode pour réduire les risques d'infections opportunistes est de vacciner les patients, contre l'hépatite B chez les patients séronégatifs à l'HBV, annuellement contre la grippe saisonnière, tous les 5 ans contre le pneumocoque, et tous les 10 ans le vaccin combiné diphtérie-tétanos-poliomyélite [91].

Avant la mise en place d'un traitement anti-TNF α , une intradermoréaction à la tuberculine doit systématiquement être réalisée afin de s'assurer de l'absence de tuberculose chez le patient, et impose la mise en place de traitements antituberculeux le cas échéant. En effet, une biothérapie anti-TNF α , en interférant avec l'immunité adaptative et innée augmente fortement le risque de réactivation d'infection granulomateuse latente à la tuberculose [92].

Des cas de lymphomes non hodgkiniens ont été signalés depuis les mises sur le marché des différentes molécules. Il est difficile d'évaluer le rôle joué par les anti-TNF α dans le développement de ces cancers car d'autres facteurs sont impliqués. La prise de traitements immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la maladie elle-même ou l'activité de celle-ci, notamment dans le cas de la PR ou de la MC, sont associées à un risque tumoral supérieur à celui de la population générale. Une surveillance du patient, notamment selon ses antécédents ou ses facteurs de risque est donc préconisée [93].

Quelques cas de névrites optiques, de scléroses en plaques et d'autres formes de maladies neurologiques démyélinisantes ont été rapportés depuis l'utilisation des anti-TNF α [94]. Hormis une exacerbation de pathologie préexistante, aucun élément n'a pu permettre de prédire un tel effet, mais une résolution complète de ce phénomène a été obtenue à la cessation de la biothérapie.

Les essais cliniques évaluant l'éтанercept et l'inflximab dans l'insuffisance cardiaque n'ont pas montré d'efficacité de ces agents, mais ont au contraire été associés à des défaillances cardiaques congestives. L'insuffisance cardiaque de classes III et IV selon la *NYHA (New York Heart Association)* constitue une contre-indication à l'emploi des anti-TNF α .

Concernant l'éventualité d'une grossesse sous anti-TNF α , les données restent encore insuffisantes pour démontrer un risque ou non. Les résultats d'une large étude récemment menée en Angleterre suggèrent que l'exposition à un anti-TNF α au moment de la conception pourrait être associée à une augmentation du risque de fausse couche, bien qu'il soit difficile d'exclure le rôle joué par la sévérité de la maladie traitée ou des autres traitements. De très rares cas de malformations congénitales ont été rapportés. Aucune conclusions formelles n'ont pu être tirées sur la sécurité d'utilisation des anti-TNF α pendant une grossesse, il est donc toujours recommandé d'éviter ces traitements au moment de la conception, et pendant le déroulement de la grossesse [95].

Certains patients développent des Ac anti-infliximab, anti-étanercept, anti-adalimumab, ou anti-certolizumab pegol. Ce phénomène étant le plus fréquemment rencontré avec l'infliximab, sans doute du fait de sa structure chimérique. La présence de ces Ac dans le sérum est associée à une moins bonne réponse clinique à la biothérapie dans la PR, la MC ou la SPA, et à un risque élevé de réactions à l'injection [96]. Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre afin de diminuer l'incidence et l'impact de cette immunogénicité, comme par exemple l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs, ou d'une corticothérapie prophylactique. Néanmoins, de nombreux patients se voient contraints d'arrêter un anti-TNF α et switcher par un autre du fait de l'intolérance ou de la baisse d'efficacité qui en résulte.

Des réactions liées à l'injection sous-cutanée d'éтанercept, adalimumab ou certolizumab pegol, telles des démangeaisons, des rougeurs, voire des douleurs, sont fréquentes. De même, des réactions pendant ou après une perfusion d'infliximab peuvent se produire. Elles apparaissent le plus souvent pendant ou dans les 2h suivant l'administration, il peut s'agir de céphalées, fièvre, rougeurs, tremblements, d'urticaire, voire de dyspnée ou d'hypotension. De plus sévères réactions, à titre d'hypersensibilité retardée ou de choc anaphylactique, peuvent avoir lieu, d'où la nécessité de réaliser les perfusions en milieu hospitalier afin de pouvoir surveiller les patients et de disposer du matériel adéquate pour traiter ces phénomènes de manière rapide et appropriée [97].

PARTIE 2 Etude clinique rétrospective : Prise de poids sous Infliximab

I. Objectifs de l'étude

Le but de ce travail est de suivre les variations de poids des patients traités par anti-TNF α et souffrant de PR, SPA, ou Rhum Pso. La population choisie est celle sous infliximab (Remicade[®]), ce traitement nécessitant une courte hospitalisation, ayant lieu en général en hôpital de jour, cela permet d'obtenir de nombreux renseignements cliniques à chaque perfusion, ce qui n'est pas aussi aisé à mettre en œuvre dans le cadre de traitements par étanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]) ou certolizumab pegol (Cimzia[®]), qui s'effectuent en sous-cutané au domicile du patient.

Le critère principal est l'évolution du poids des patients. En 2008, Gisondi *et al.* ont observé un gain de poids significatif chez des patients traités par anti-TNF α dans le cadre d'un psoriasis [98]. En 2005, un même constat de prise de poids chez un petit groupe de patients atteints de SPA et sur une période d'un an de traitement avait été établi par Briot *et al.* [99], puis confirmé par la même équipe en 2008 dans le cadre d'une plus large étude comprenant un pool de personnes plus important et sur une plus grande période [100]. De même, une publication de 2006 de Marcora *et al.* [101], suivie d'une seconde en 2010 d'Alcorn *et al.* [102], et une dernière plus récemment par Brown *et al.* [103], sont arrivées à la même conclusion chez des patients atteints de PR. Le poids est un paramètre qui n'a pas été considéré dans des études préliminaires s'intéressant à l'efficacité de l'infliximab [104] [105]. Ces publications portent pour la plupart sur des groupes réduits de patients et sur de courtes périodes, tandis que cette étude observera une grande cohorte sur plusieurs années.

Ainsi cette étude observera les variations de poids corporel de patients traités pour trois pathologies rhumatologiques, le but étant de confirmer cette tendance précédemment mise en avant.

De plus, après quantification des évolutions des poids sous infliximab, l'analyse conjointe de multiples facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la prise de poids des patients permettra de déterminer ce qui peut influencer ou causer cette variation. Le sexe, l'âge, la prise concomitante de certains traitements, la présence ou non de pathologies ou de certains troubles métaboliques associés, et l'efficacité de la biothérapie seront ainsi étudiés.

II. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service rhumatologie du CHU de Rouen, à l'hôpital de Bois-Guillaume. Ce travail repose sur l'étude des dossiers de 146 patients ayant reçu des perfusions d'infliximab en hôpital de jour sur une période allant de décembre 2000 à octobre 2011.

1. PATIENTS

Les patients qui composent cette étude comportent 58 (40%) hommes et 88 (60%) femmes, âgés de 21 à 77 ans. 55 (38%) d'entre eux sont atteints de PR selon les critères de l'ACR, 71 (38%) de SPA répondant aux critères de *New York modifiés*, et 20 (14%) de Rhum Pso selon les critères de *CASPAR*, et pour lesquels il a fallu recourir à un traitement par anti-TNF α en raison d'une maladie active et persistante et malgré l'utilisation à doses optimales des AINS, associés ou non au MTX ou à la sulfasalazine, ou selon le choix du prescripteur basé sur la sévérité de la maladie. Tous les patients inclus dans cette étude ont reçu des perfusions d'infliximab aux doses de 3 à 5 mg/kg/perfusion aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 6 à 8 semaines d'intervalles.

Les traitements étaient poursuivis ou arrêtés selon les pratiques habituelles du service. Ainsi, 34 (23%) des patients ont vu leurs traitements interrompus. Les patients ayant reçu moins de 7 perfusions d'infliximab, ceux dont la pathologie soignée n'était ni une PR, une SPA, ou un Rhum Pso ont été exclus de l'étude.

2. METHODOLOGIE

a. Recueil des données

Les poids des patients ont été mesurés dans le service avant chaque perfusion par une balance calibrée (*Seca alpha modell 770*). Les poids nécessaires à l'étude ont été relevés le jour de la première perfusion, à la 7^{ème} perfusion puis toutes les 6 perfusions, ainsi que celui de la dernière ou la plus récente perfusion.

b. Paramètres étudiés

Pour chacune des perfusions évoquées précédemment, d'autres données obtenues par le personnel soignant sont prises en compte. Il s'agit des facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la variation de poids d'un patient.

- Sexe
- Prise de corticoïdes
- Traitement contre l'hypothyroïdie
- Prise de diurétiques
- Patientes ménopausées ou non
- Prise d'antidépresseurs
- Traitement au MTX associé ou non
- MICI associée ou non

De même un relevé de la taille des patients a permis d'étudier les variations de l'indice de masse corporelle via la formule : $IMC = \text{Poids (kg)} / (\text{Taille (m)})^2$.

c. Le *DAS 28*

Autre paramètre majeur recueilli dans cette étude, le *DAS 28 (Disease Activity Score)* est un indice composite d'activité de la PR et utilisé pour évaluer la réponse des patients aux traitements anti-TNF α . Les critères de réponses pour la SPA et le Rhum Pso étant plus difficiles à réunir et étudier, le *DAS 28* sera utilisé pour refléter ces pathologies. Il tient compte :

- Du nombre d'articulations douloureuses
- Du nombre d'articulations gonflées (sur 28 sites articulaires proposés par l'*EULAR*)
- de la valeur de la vitesse de sédimentation (VS) ou de la CRP
- de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 millimètres.

Dans notre étude, il est calculé à l'aide de la formule suivante [106] :

$$DAS = 0,55 \times \sqrt{\text{Indice articulaire : 28}} + 0,284 \times \sqrt{\text{synovites : 28}} + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times EVA$$

Le niveau d'activité de la PR est alors défini comme :

- $DAS \leq 2,6$: PR en rémission
- $2,6 < DAS \leq 3,2$: PR peu active
- $3,2 < DAS \leq 5,1$: PR modérément active
- $DAS > 5,1$: PR très active

De même, la réponse au traitement peut être caractérisée selon l'amélioration du score :

- Amélioration du DAS $>1,2$: **bonne réponse**
- Amélioration du DAS $0,6 - 1,2$: **réponse modérée**
- Amélioration du DAS $<0,6$: **pas de réponse**

Récemment l'*EULAR* a développé une formule de *DAS* utilisant la CRP comme alternative à la VS, mais les valeurs recueillies au cours de cette étude prendront uniquement en compte la méthode de calcul via la VS [106].

d. Les *BASDAI* et *BASFI*

Les *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) et *BASFI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) sont des index d'activité utilisés dans les spondylarthropathies. Il s'agit de questionnaires à remplir par le patient concernant son ressenti des dernières 48 heures [107] [Annexe 3] [108] [Annexe 4], qui vont permettre de calculer un score allant de 0 à 100 qui reflètera l'activité de la maladie par la *BASDAI*, ainsi que le retentissement fonctionnel et le handicap causés par la maladie via le *BASFI*. La maladie est considérée comme active pour une valeur de *BASDAI* >40 . De même, un score *BASFI* >40 constitue un critère de sévérité de la maladie.

3. ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des informations a été recueilli sur tableur Excel®. L'étude a été menée en utilisant le logiciel de traitement statistique Systat®. Les résultats sont exprimés sous la forme de la moyenne \pm écart type. Les valeurs des erreurs standards à la moyenne seront indiquées sur les graphiques comportant plusieurs groupes à comparer. Les tests de significativités ont été réalisés en utilisant des tests de Student ou d'Analyses de variance (*ANOVA*) selon les groupes à confronter. La significativité a été appréciée pour un $P < 0,05$.

III. Résultats

1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE

Parmi 180 patients ayant reçu des perfusions d'infliximab entre décembre 2000 et octobre 2011, 34 ont été exclus de l'étude pour avoir été traités moins d'un an.

Nombre de patients à l'inclusion	146
Durée d'évolution de la maladie	8,9 ± 8,8 ans
Age moyen	48,9 ± 12,2 ans
Hommes	58 (40%)
Femmes	88 (60%)
Femmes Ménopausées	48 (55%)
Poids moyen de départ	74,6 ± 16,1 kg
CRP moyenne à la première perfusion	18 ± 26 g/L
DAS28 moyen à la première perfusion	4,72 ± 1,20
Présence de MICI	14 (10%)
Traitement concomitant par MTX	96 (66%)
Hypothyroïdie	22 (15%)
Prise de Diurétiques	14 (10%)
Prise d'Antidépresseurs	19 (13%)
Prise de Corticoïdes	60 (41%)
Dosage utilisé pour la première perfusion : 3 mg/kg	131 (90%)
Dosage utilisé pour la première perfusion : 5 mg/kg	15(10%)
Dose d'infliximab à la 1 ^{ère} perfusion	236 ± 69 mg

Tableau I Données sur la population à l'inclusion

2. PRISE DE POIDS

Dans un souci d'uniformité du relevé des données par patient, et compte tenu du fait que l'écart de semaines entre chaque perfusion était ajusté selon les besoins, les informations ont été recueillies toutes les **6 perfusions** afin de correspondre à environ **une année** de traitement, ainsi la 7^{ème} perfusion sera considérée comme la première année de traitement, la 13^{ème} perfusion la seconde année et ainsi de suite jusqu'à la 61^{ème} perfusion.

Les 146 patients ont reçu en moyenne 34 ± 15 perfusions.

Années (Perfusions)	Poids moyen	Variation de poids	Effectifs
1^{ère} perfusion	74,6 ± 16,1 kg	-	N= 146
1^{ère} année (Perf 7)	75,9 ± 16,6 kg	+ 1, 3 ± 4,0 kg	N= 146
2^{ème} année (Perf 13)	76,9 ± 16,2 kg	+ 2,1 ± 5,0 kg	N= 138
3^{ème} année (Perf 19)	77,5 ± 16,0 kg	+ 2,6 ± 5,2 kg	N= 123
4^{ème} année (Perf 25)	76,7 ± 16,7 kg	+ 2,2 ± 5,1 kg	N= 105
5^{ème} année (Perf 31)	77,1 ± 17,3 kg	+ 2,3 ± 5,4 kg	N= 93
6^{ème} année (Perf 37)	76,7 ± 18,7 kg	+ 2,7 ± 6,8 kg	N= 69
7^{ème} année (Perf 43)	75,7 ± 16,7 kg	+ 2,8 ± 6,7 kg	N= 53
8^{ème} année (Perf 49)	75,8 ± 15,2 kg	+ 2,6 ± 6,5 kg	N= 29

Tableau II Evolution du poids des patients

Toutes les valeurs sont significativement différentes en comparaison de celles à l'instauration du traitement.

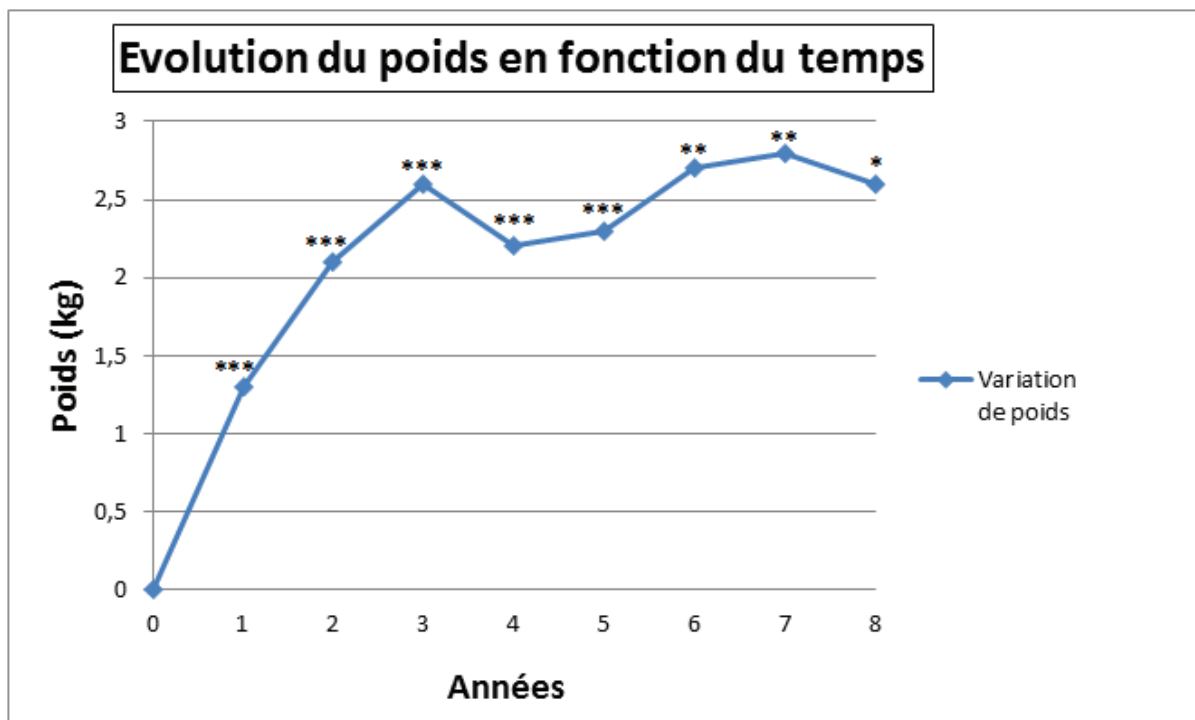


Figure 1 : Représentation graphique de la prise de poids annuelle des patients traités par infliximab (* : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$)

On peut noter qu'après 2 ans de traitement, 65 % des patients ont pris du poids, et 68 % après 3 ans.

De plus, on constate une prise de poids **supérieure ou égale à +4 kg** chez :

- 33% des patients après 2 ans de traitement
- 39% des patients après 3 ans de traitement
- 36% des patients après 4 ans de traitement
- 29% des patients après 5 ans de traitement
- 39% des patients après 6 ans de traitement
- 45% des patients après 7 ans de traitement
- 44% des patients après 8 ans de traitement

3. RESULTATS SELON LES PATHOLOGIES

a. Polyarthrite rhumatoïde

55 patients sont atteints de PR, cette cohorte est majoritairement féminine (n=75%). L'âge moyen est de 55 ans ($\pm 11,1$ ans) et la durée moyenne d'évolution de la maladie avant traitement par infliximab de 8,9 ans ($\pm 9,1$ ans). 85% des patients sont traités par MTX. Les patients ont reçu en moyenne 40 perfusions (± 15 perfusions). 70% des patients sont positifs aux anti-CCP et aux facteurs rhumatoïdes.

Années (Perfusions)	Poids moyen	Variation de poids	Effectifs	Significativité des différences
1 ^{ère} perfusion	69,8 \pm 14,9 kg	-	N= 55	-
1 ^{ère} année (Perf 7)	70,7 \pm 15,0 kg	+ 0,9 \pm 3,2 kg	N= 55	P < 0,05
2 ^{ème} année (Perf 13)	71,5 \pm 14,6 kg	+ 2,0 \pm 5,5 kg	N= 54	P < 0,01
3 ^{ème} année (Perf 19)	72,5 \pm 15,6 kg	+ 2,6 \pm 4,8 kg	N= 49	P < 0,01
4 ^{ème} année (Perf 25)	71,6 \pm 16,1 kg	+ 1,3 \pm 4,8 kg	N= 45	P < 0,05
5 ^{ème} année (Perf 31)	71,2 \pm 16,7 kg	+ 0,9 \pm 4,7 kg	N= 43	P = 0,158
6 ^{ème} année (Perf 37)	70,0 \pm 18,4 kg	+ 0,9 \pm 7,3 kg	N= 34	P = 0,361
7 ^{ème} année (Perf 43)	69,4 \pm 16,0 kg	+ 0,7 \pm 5,6 kg	N= 27	P = 0,353

Tableau III Evolution du poids des patients souffrant de PR

b. Spondylarthrite ankylosante

Ce groupe est le plus grand des trois, il comporte 71 patients avec 35 femmes et 36 hommes. L'âge moyen est de 45,6 ans ($\pm 12,1$ ans) et la maladie a évolué avant la première perfusion d'infliximab depuis 9,5 ans (± 9 ans). 46% des patients prennent du MTX. Le nombre moyen de perfusions est de 27,9 ($\pm 11,9$ perfusions).

Années (Perfusions)	Poids moyen	Variation de poids	Effectifs	Significativité des différences
1 ^{ère} perfusion	76 \pm 16,9 kg	-	N= 71	-
1 ^{ère} année (Perf 7)	77,6 \pm 17,8 kg	+ 1,6 \pm 3,9 kg	N= 71	P< 0,01
2 ^{ème} année (Perf 13)	79,3 \pm 17,4 kg	+ 2,4 \pm 4,6 kg	N= 64	P< 0,01
3 ^{ème} année (Perf 19)	79,7 \pm 16,1 kg	+ 3,0 \pm 4,5 kg	N= 55	P< 0,01
4 ^{ème} année (Perf 25)	78,7 \pm 16,8 kg	+ 2,8 \pm 5,0 kg	N= 43	P< 0,01
5 ^{ème} année (Perf 31)	81,0 \pm 17,5 kg	+ 3,3 \pm 5,2 kg	N= 36	P< 0,01
6 ^{ème} année (Perf 37)	81,8 \pm 18,7 kg	+ 4,4 \pm 5,6 kg	N= 22	P< 0,01
7 ^{ème} année (Perf 43)	80,0 \pm 16,4 kg	+ 4,9 \pm 6,6 kg	N= 14	P< 0,01

Tableau IV Evolution du poids des patients souffrant de SPA

c. Rhumatisme psoriasique

Cette cohorte de malades, composée de 20 patients, dont 60% de femmes, est la plus petite. L'âge moyen de première perfusion d'infliximab est de 43,8 ans ($\pm 8,5$) pour une maladie évoluant depuis 7,4 ans ($\pm 7,1$ ans). 80% des patients sont traités par du MTX. Le nombre moyen de perfusions administrées est de 40,3 ($\pm 14,1$ perfusions).

Années (Perfusions)	Poids moyen	Variation de poids	Effectifs	Significativité des différences
1 ^{ère} perfusion	82,8 \pm 12,8 kg	-	N= 20	-
1 ^{ère} année (Perf 7)	84,0 \pm 11,9 kg	+ 1,2 \pm 4,3 kg	N= 20	P= 0,220
2 ^{ème} année (Perf 13)	83,9 \pm 12,4 kg	+ 1,0 \pm 5,0 kg	N= 20	P= 0,377
3 ^{ème} année (Perf 19)	84,0 \pm 13,9 kg	+ 1,1 \pm 7,6 kg	N= 19	P= 0,521
4 ^{ème} année (Perf 25)	85,3 \pm 13,9 kg	+ 3,2 \pm 5,7 kg	N= 17	P< 0,01
5 ^{ème} année (Perf 31)	85,0 \pm 12,7 kg	+ 4,1 \pm 6,6 kg	N= 14	P< 0,01
6 ^{ème} année (Perf 37)	85,9 \pm 13,4 kg	+ 4,7 \pm 6,6 kg	N= 13	P< 0,01
7 ^{ème} année (Perf 43)	85,0 \pm 13,3 kg	+ 5,0 \pm 7,9kg	N= 12	P< 0,01

Tableau V Evolution du poids des patients souffrant de Rhum Pso

d. Comparaison des prises de poids par pathologie

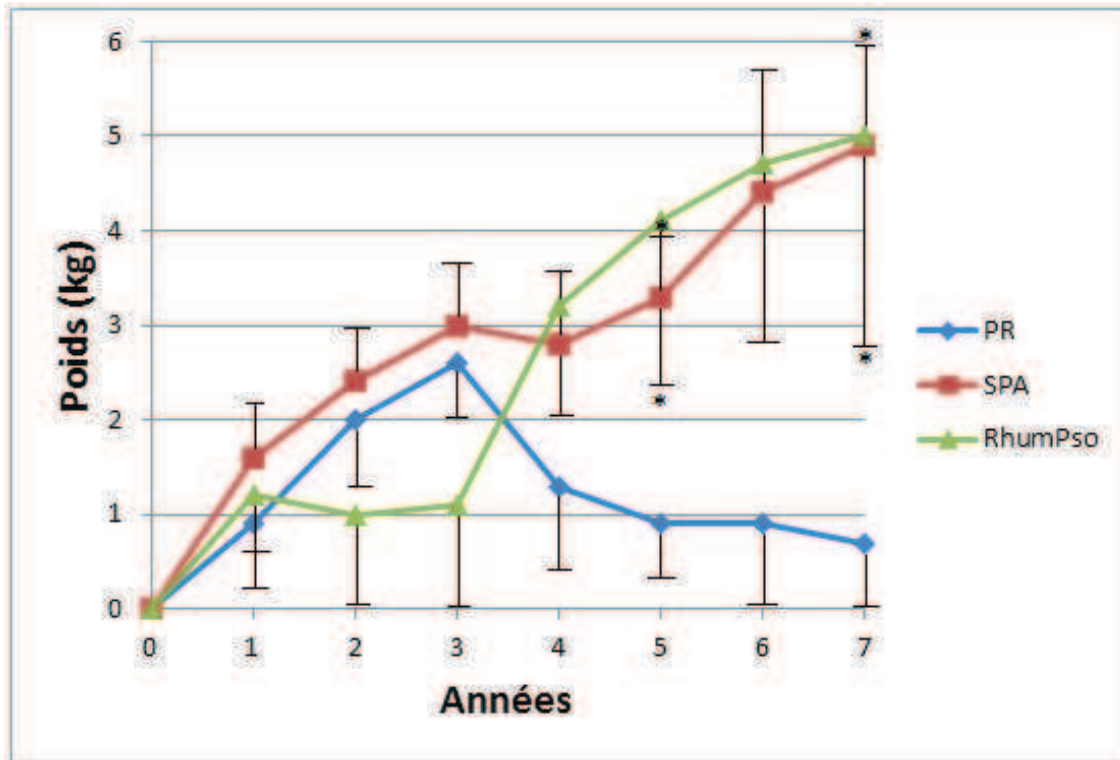


Figure 2 : Prise de poids annuelle pour chaque pathologie
(* : $P < 0,05$ pour PR vs SPA et PR vs Rhum Pso)

Années (Perfusions)	PR	SPA	Rhum Pso	Significativité des variations de poids
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 0,9 ± 3,2 kg	+ 1,6 ± 3,9 kg	+ 1,2 ± 4,3 kg	P= 0,129
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 2,0 ± 5,5 kg	+ 2,4 ± 4,6 kg	+ 1,0 ± 5,0 kg	P= 0,554
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 2,6 ± 4,8 kg	+ 3,0 ± 4,5 kg	+ 1,1 ± 7,6 kg	P= 0,390
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 1,3 ± 4,8 kg	+ 2,8 ± 5,0 kg	+ 3,2 ± 5,7 kg	P= 0,265
5 ^{ème} année (Perf 31)	+ 0,9 ± 4,7 kg	+ 3,3 ± 5,2 kg	+ 4,1 ± 6,6 kg	P< 0,05
6 ^{ème} année (Perf 37)	+ 0,9 ± 7,3 kg	+ 4,4 ± 5,6 kg	+ 4,7 ± 6,6 kg	P= 0,08
7 ^{ème} année (Perf 43)	+ 0,7 ± 5,6 kg	+ 4,9 ± 6,6 kg	+ 5,0 ± 7,9kg	P= 0,06

Tableau VI Prise de poids annuelle pour chaque pathologie

On peut observer que toutes les pathologies suivent un accroissement comparable dans un premier temps, puis que la PR a tendance à se distinguer par la suite en s'orientant vers un retour proche de celui de départ.

4. PARAMETRES SECONDAIRES ETUDIES

a. Sexe

La cohorte comporte 40% d'hommes, âgés en moyenne de 49 ans ($\pm 11,9$ ans) et chez lesquels la maladie a évolué 9,4 ans ($\pm 9,7$ ans) avant la première injection d'infliximab et pour laquelle le poids moyen de départ est de 82,9 kg ($\pm 14,5$ kg).

Le groupe des 88 femmes a un âge moyen à l'inclusion de 48,9 ans ($\pm 12,5$ ans), et une évolution de la maladie de 8,6 ans ($\pm 8,2$ ans). Leur poids moyen lors de la première perfusion est de 69,1 kg ($\pm 14,8$ kg).

Années (Perfusions)	Prise de poids masculine	Prise de poids féminine	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 1,9 \pm 3,2 kg	+ 0,9 \pm 4,4 kg	P= 0,129
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 2,1 \pm 4,6 kg	+ 2,0 \pm 5,5 kg	P= 0,915
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 3,1 \pm 5,5 kg	+ 2,2 \pm 5,0 kg	P= 0,353
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 3,3 \pm 5,0 kg	+ 1,5 \pm 5,0 kg	P= 0,08
5 ^{ème} année (Perf 31)	+ 3,2 \pm 5,4 kg	+ 1,8 \pm 5,3 kg	P= 0,08
6 ^{ème} année (Perf 37)	+ 4,5 \pm 6,9 kg	+ 1,4 \pm 6,6 kg	P= 0,064
7 ^{ème} année (Perf 43)	+ 3,8 \pm 5,6 kg	+ 2,2 \pm 7,2 kg	P< 0,05

Tableau VII Prises de poids annuelles des hommes et des femmes

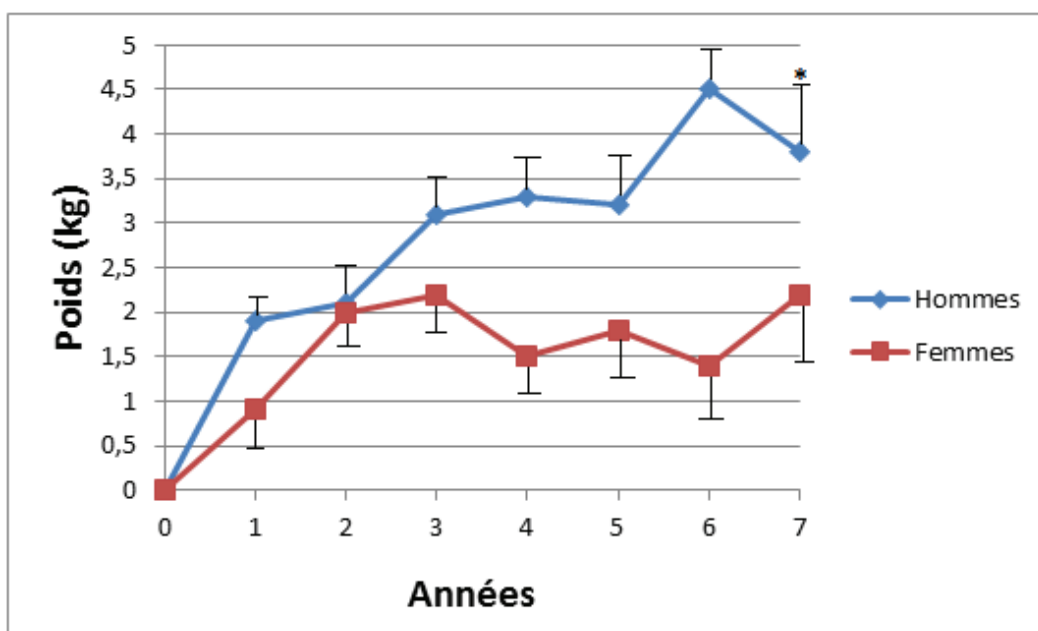


Figure 3 : Variations de poids annuelles des hommes et des femmes
(* : P< 0,05 pour hommes vs femmes)

On constate que la prise de poids masculine tend à être supérieure à celle féminine, avec une prise de poids significativement supérieure chez l'homme après 7 ans de traitement.

b. Femmes ménopausées

La population féminine se décompose en deux sous-groupes, d'un côté celui des femmes ménopausées (N=48) et de l'autre celui des femmes non ménopausées (N=40). Cependant l'analyse statistique de ces deux populations n'a pas montré de différences significatives entre les prises de poids des patientes.

c. Insuffisance thyroïdienne

Le relevé de ce paramètre a été effectué en se basant sur la prise par le patient d'hormones thyroïdiennes (Levothyroxine) et un suivi régulier par un endocrinologue. Ainsi 22 patients souffrant d'hypothyroïdie ont pu être regroupés. Une fois encore aucune différence significative n'a été constatée lors de l'analyse statistique de ce groupe comparé au reste de la cohorte.

d. Syndrome dépressif

Ce facteur concerne 19 patients et a été objectivé par la prise d'antidépresseurs par ces patients. La prise de poids annuelle de ces patients était quasi-identique à celle du reste de la cohorte et ainsi ne présente aucune différence significative avec celle-ci.

e. Diurétiques

14 patients sur les 146 avaient dans leurs traitements de fond un médicament diurétique. Il s'agissait d'un dérivé thiazidique, de furosémide ou d'un épargnant potassique. Une fois de plus ce facteur n'a présenté aucune différence significative avec le reste de la population lors de son analyse statistique.

f. Corticoïdes

La prise de corticoïdes comme traitement de fond de la maladie ainsi que l'arrêt éventuel de ceux-ci a été pris en compte, et concerne ainsi 41% des patients.

Années (Perfusions)	Sans corticoïdes	Avec Corticoïdes	Significativité des différences
1^{ère} année (Perf 7)	+ 1,5 ± 4,0 kg	+ 1,0 ± 4,0 kg	P= 0,465
2^{ème} année (Perf 13)	+ 2,3 ± 4,4 kg	+ 1,7 ± 5,9 kg	P= 0,514
3^{ème} année (Perf 19)	+ 2,3 ± 5,1 kg	+ 3,0 ± 5,3 kg	P= 0,511
4^{ème} année (Perf 25)	+ 2,8 ± 4,9 kg	+ 1,2 ± 5,2 kg	P= 0,141

Tableau VIII Prise de poids selon présence ou absence de traitement par corticoïdes

On ne constate aucune différence significative entre les deux groupes.

g. Méthotrexate

Le MTX est un traitement de fond classiquement associé à l'infliximab pour le traitement des trois pathologies étudiées, on le retrouve ici chez 66% des patients, ce qui constitue un effectif solide et équilibré pour l'analyse statistique sur plusieurs années des deux groupes.

Années (Perfusions)	Sans MTX	Avec MTX	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 1,0 ± 3,6 kg	+ 1,4 ± 4,2 kg	P= 0,462
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 1,4 ± 5,2 kg	+ 2,4 ± 4,9 kg	P= 0,274
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 1,7 ± 5,6 kg	+ 2,9 ± 5,0 kg	P= 0,258
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 2,0 ± 5,4 kg	+ 2,3 ± 5,0 kg	P= 0,800
5 ^{ème} année (Perf 31)	+ 2,2 ± 5,7 kg	+ 2,4 ± 5,2 kg	P= 0,915
6 ^{ème} année (Perf 37)	+ 1,5 ± 5,8 kg	+ 3,0 ± 7,1 kg	P= 0,388
7 ^{ème} année (Perf 43)	+ 2,3 ± 6,2 kg	+ 2,9 ± 6,8 kg	P= 0,781

Tableau IX Prise de poids selon la présence ou l'absence d'un traitement au MTX

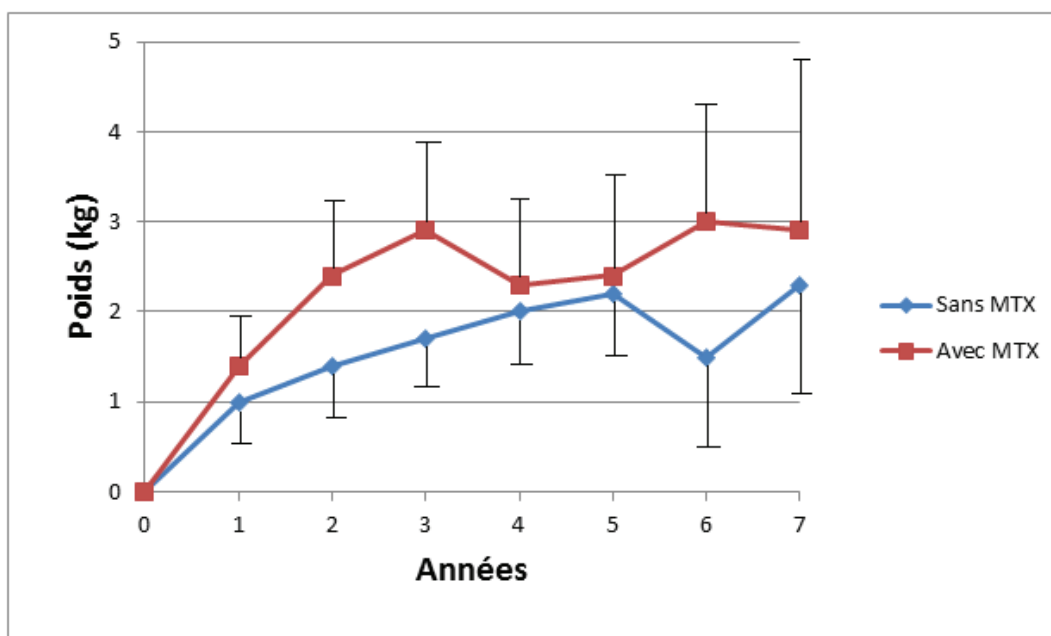


Figure 4 : Prise de poids selon la présence ou l'absence d'un traitement au MTX

Les deux groupes suivent sensiblement le même accroissement et aucune différence significative n'a pu être établie.

h. Maladies inflammatoires chroniques intestinales

10% des patients de cette étude sont également atteints de MC ou de RCH. L'infliximab étant tout autant indiqué et efficace pour traiter ces pathologies. En revanche, et malgré le risque anorexigène liés aux signes cliniques des MICI, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence lors de la comparaison aux autres patients.

i. Ages

Années (Perfusions)	21 à 39 ans	40 à 59 ans	60 ans et plus	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+2,2 ± 4,9 kg (N= 30)	+0,9 ± 3,7 kg (N= 83)	+1,5 ± 3,7 kg (N= 33)	P= 0,306
2 ^{ème} année (Perf 13)	+2,4 ± 4,6 kg (N= 29)	+1,9 ± 4,9 kg (N= 77)	+2,1 ± 5,7 kg (N= 32)	P= 0,900
3 ^{ème} année (Perf 19)	+4,3 ± 4,6 kg (N= 27)	+1,8 ± 5,2 kg (N= 69)	+1,8 ± 6,1 kg (N= 27)	P= 0,099
4 ^{ème} année (Perf 25)	+3,8 ± 4,4 kg (N= 22)	+1,9 ± 5,1 kg (N= 57)	+1,6 ± 5,4 kg (N= 26)	P= 0,256
5 ^{ème} année (Perf 31)	+4,1 ± 5,6 kg (N= 20)	+2,5 ± 5,5 kg (N= 48)	+0,7 ± 4,5 kg (N= 25)	P= 0,102
6 ^{ème} année (Perf 37)	+4,9 ± 6,0 kg (N= 14)	+2,5 ± 6,5 kg (N= 35)	+1,5 ± 7,8 kg (N= 20)	P= 0,354

Tableau X Prises de poids annuelles selon les âges des patients

La comparaison des diverses tranches d'âges ne donne statistiquement aucune différence significative.

5. REPONSE AU TRAITEMENT

a. Doses utilisées

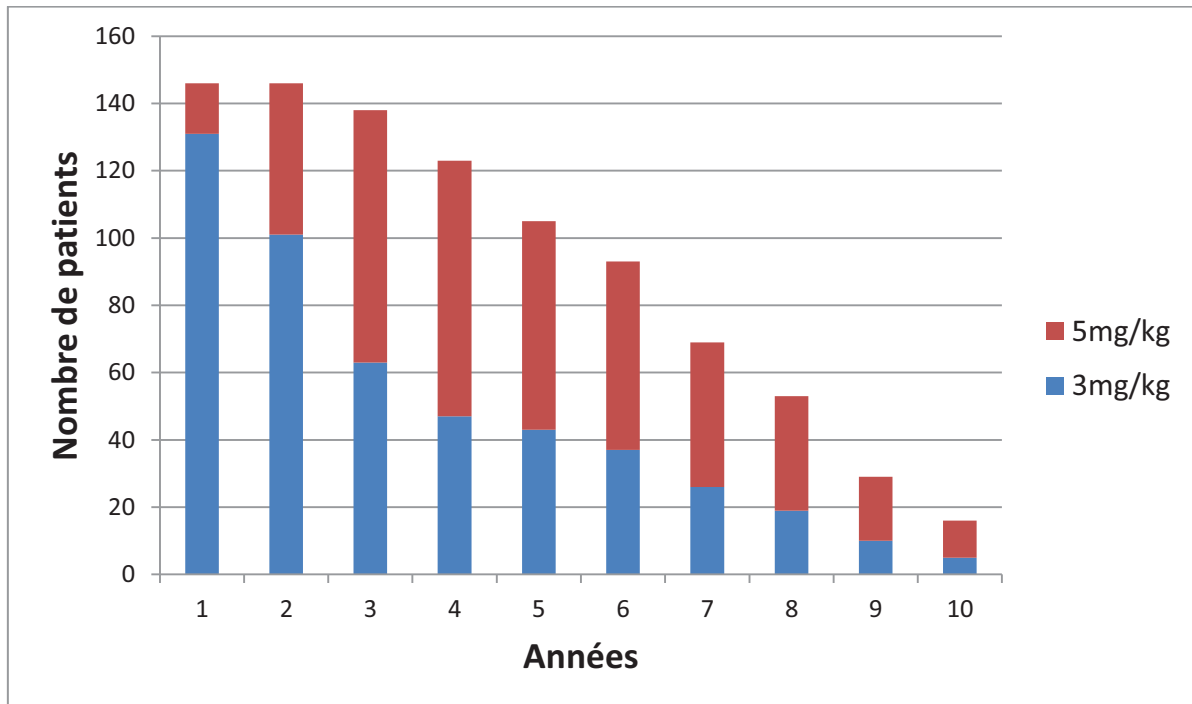


Figure 5 : Proportions des doses administrées par patient

La plupart des patients commencent les perfusions d'infliximab à une dose de 3mg/kg. Afin d'optimiser l'usage du médicament et dans le but de mieux contrôler l'activité de la maladie, il peut être justifié d'augmenter la posologie à 5mg/kg. On observe d'ailleurs un accroissement de la proportion de cet ajustement et son maintien dans le temps, attestant d'une efficacité convenable mais également d'une bonne tolérance par les patients. De même le fait que des patients soient traités au fil du temps par 3mg/kg peut être interprété comme une posologie suffisante chez eux pour permettre une rémission acceptable de la maladie. L'intérêt de l'utilisation de la dose de 3 mg/kg dans la SPA et le Rhum Pso a d'ailleurs été démontré pour des atteintes axiales et/ou périphériques avec une tolérance et un taux de maintenance thérapeutique important, et de fait une réduction des coûts [109].

b. CRP

On constate une diminution de plus de 50% de la valeur moyenne de la CRP. De plus cette diminution est maintenue dans le temps par le traitement.

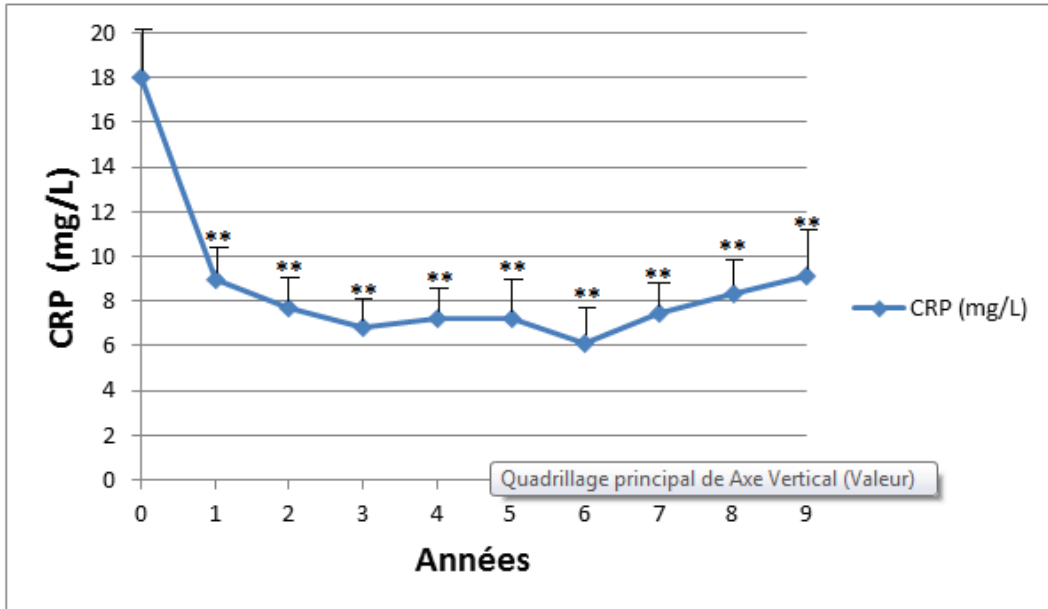


Figure 6 : Evolution de la CRP dans le temps
(** : P < 0,01)

On peut également remarquer une forte proportion de patients ayant leurs CRP maintenues sous la valeur seuil de 5mg/L.

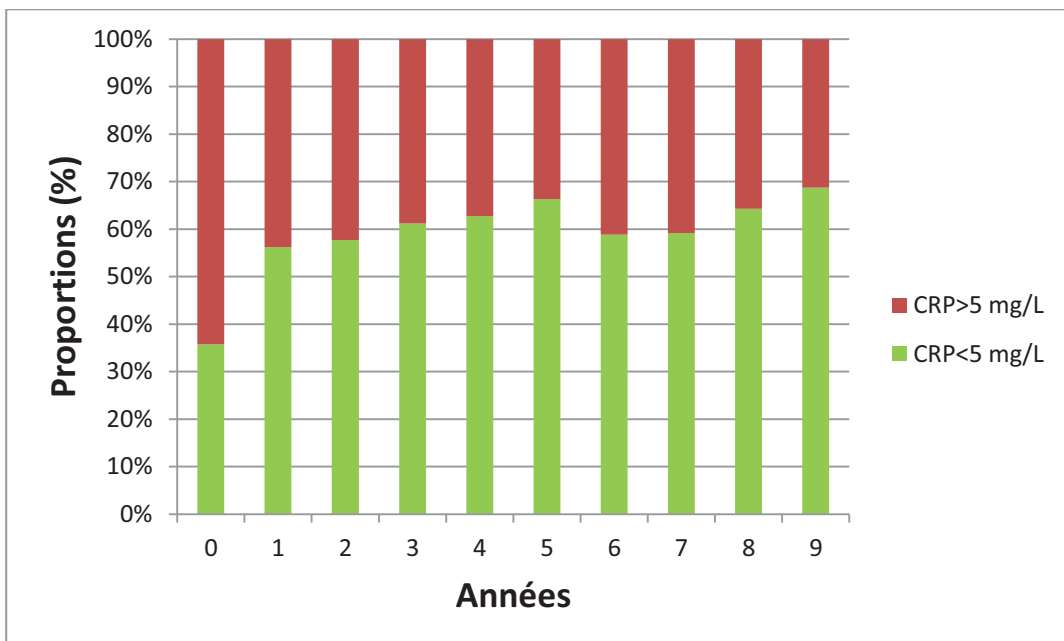


Figure 7 : Proportions des patients à CRP > 5 vs CRP < 5

c. Arrêts définitifs

Parmi les 146 patients de l'étude, 34 d'entre eux, soient donc 23%, ont dû interrompre définitivement leur traitement par infliximab en raison d'effets indésirables ou d'échappement thérapeutique.

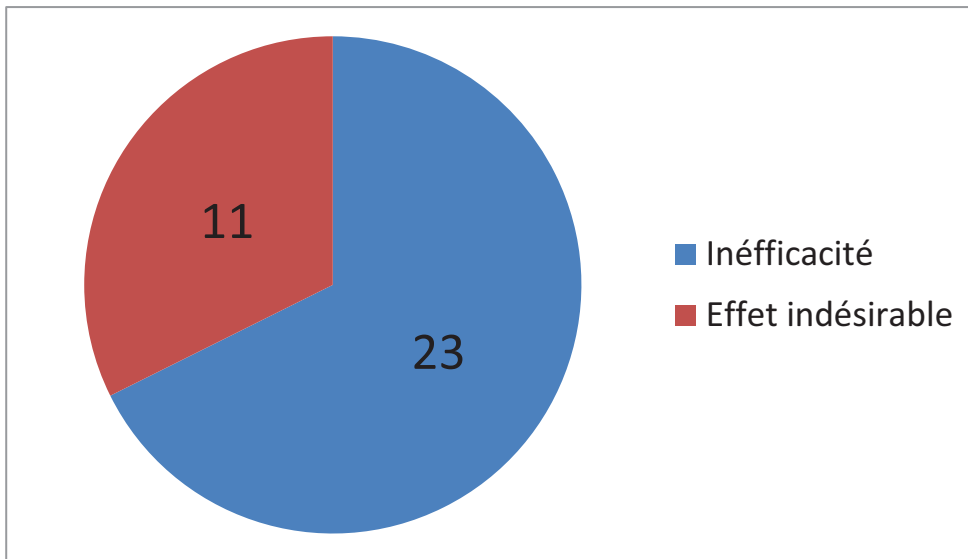


Figure 8 : Nombre d'arrêts du traitement

Malgré une augmentation de la dose et un rapprochement des perfusions, 23 patients ont arrêté l'infliximab pour inefficacité, avec remplacement par l'adalimumab, l'etanercept, le certolizumab pegol ou l'abatacept.

Parmi les 11 arrêts pour effet indésirable, on peut noter :

- 5 intolérances ou réactions allergiques
- 2 patients jugés comme présentant trop de risques du fait de leurs âges
- 1 fièvre déclenchée par la perfusion
- 1 arrêt pour angiomes
- 1 sarcoïdose imputable à l'infliximab
- 1 vascularite leucocytoplasique

Au bout d'un an de traitement de ces patients, la moyenne de la variation de leurs poids montrait une perte de poids de **-0,2 kg (± 3,4 kg)**, significativement différente ($P < 0,05$) de la prise de **+1,7 kg (± 4,1 kg)** du reste de la cohorte de patients.

d. Amélioration du DAS28

En comparant les valeurs de DAS28 à la première perfusion avec celles calculées pour chaque année, on obtient une variation de celui-ci reflétant la réponse au traitement du patient comme évoqué précédemment. Ainsi il a été possible de classer en deux groupes les bons répondeurs (amélioration du DAS28 >1,2) et ceux de réponse mauvaise ou nulle (amélioration du DAS28 <1,2) puis d'analyser les variations de poids des patients composant ces groupes.

Années (Perfusions)	Amélioration DAS28 >1.2	Amélioration DAS28 <1.2	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 2,0 ± 2,9 kg	+ 0,2 ± 4,0 kg	P < 0,07
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 3,6 ± 1,6 kg	- 1,6 ± 4,4 kg	P < 0,001
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 3,1 ± 4,8 kg	+ 1,3 ± 2,0 kg	P < 0,24
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 1,1 ± 4,6 kg	+ 0,4 ± 5,8 kg	P < 0,69

Tableau XI Variations de poids selon la réponse au traitement

On remarque que les « mauvais » répondeurs au traitement ne prennent quasiment pas de poids au fil du temps, tandis que les patients répondant bien à l'infliximab prennent du poids de manière significative.

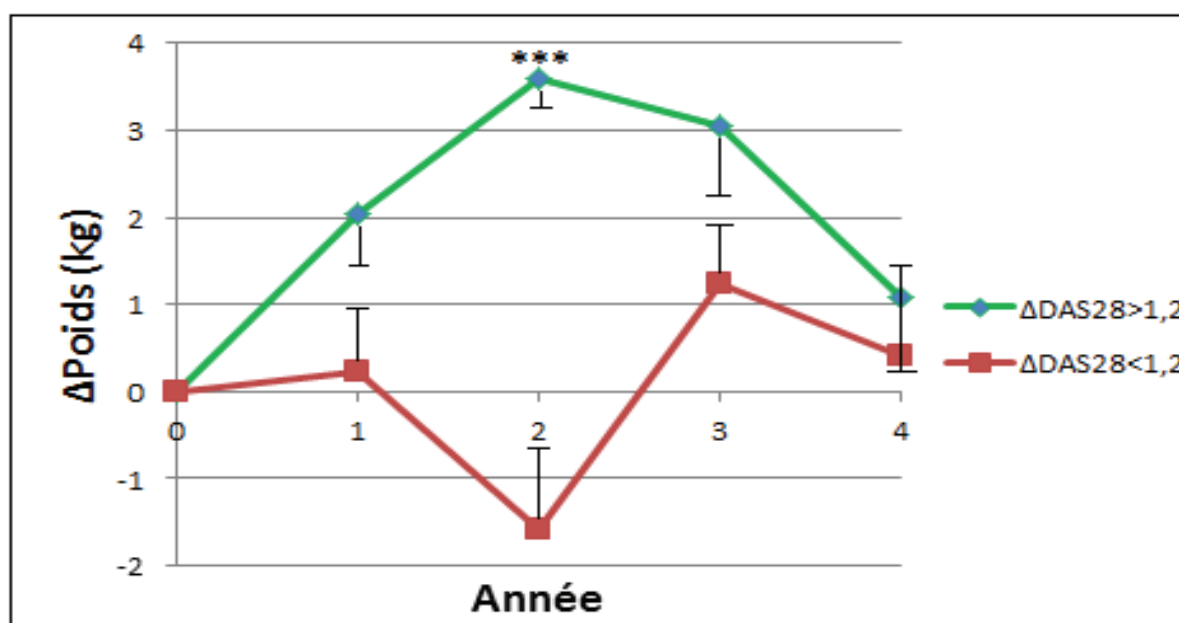


Figure 9 : Variations de poids selon la réponse au traitement
(*** : P < 0,001)

e. Rémission de la PR

Comme expliqué précédemment on peut qualifier la PR de très active, modérément active, peu active, ou en rémission selon la valeur obtenue en calculant le *DAS28*, ce qui peut notamment permettre d'effectuer des ajustements au traitement comme par exemple rapprocher ou espacer les perfusions. Il a ainsi été possible de comparer la prise de poids des patients jugés en rémission ($DAS28 < 2,6$) avec ceux pour qui la maladie était encore très active ($DAS28 > 5,1$) après deux ans de traitement. On constate alors une différence significative ($p < 0,001$) avec prise de $+3,6 \text{ kg} (\pm 1,6 \text{ kg})$ pour les patients en rémission face à une perte de $-1,6 \text{ kg} (\pm 4,4 \text{ kg})$ pour ceux ayant une maladie très active.

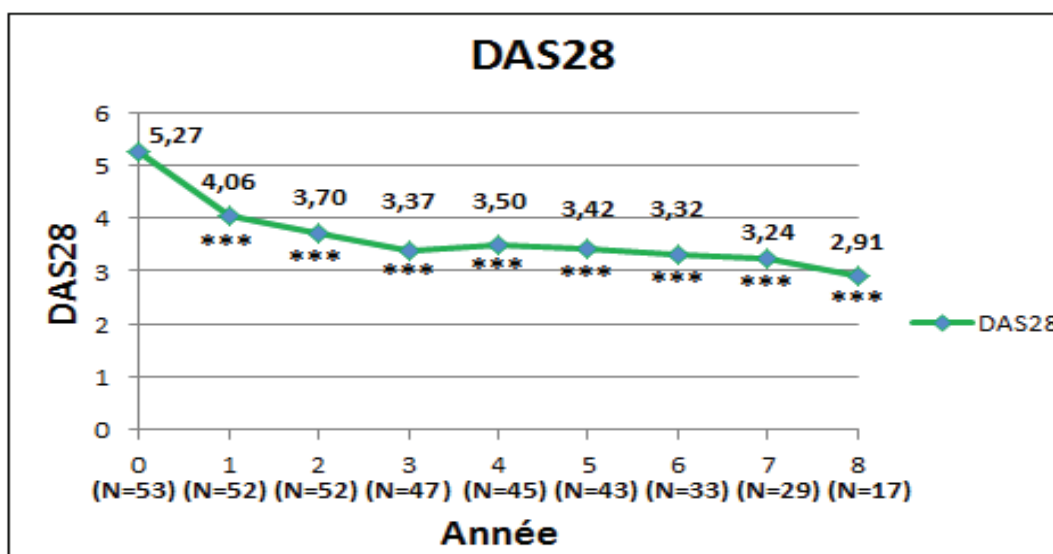


Figure 10 : Evolution de la moyenne des DAS28
(*** : $P < 0,001$)

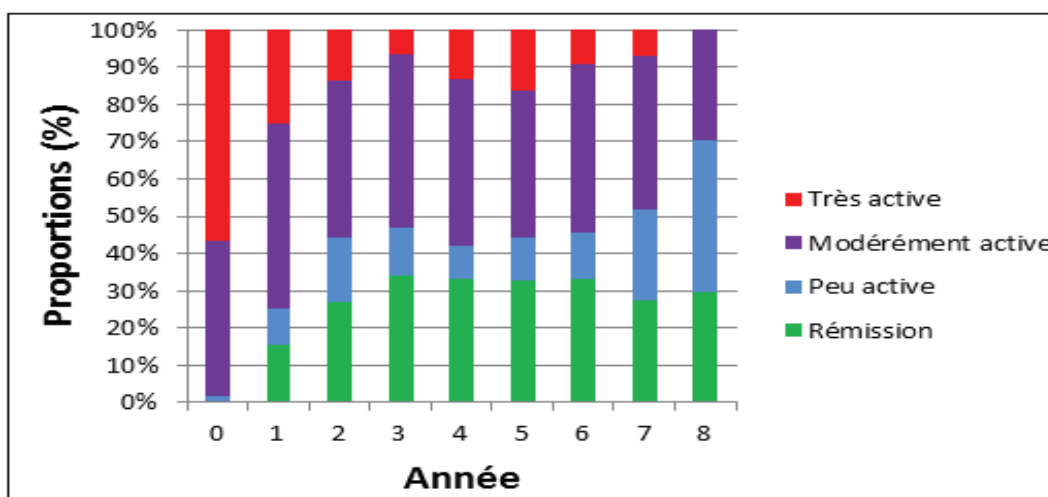


Figure 11 : Activité de la PR

Ces graphiques nous montrent que le traitement par infliximab a majoritairement un effet bénéfique pour les patients et un maintien de cette amélioration dans le temps, en réduisant très significativement l'activité de la PR.

f. Evolutions des *BASDAI* et des *BASFI*

Par le biais de ces scores, il est possible de suivre l'activité ainsi que le retentissement fonctionnel de la SPA et du Rhum Pso.

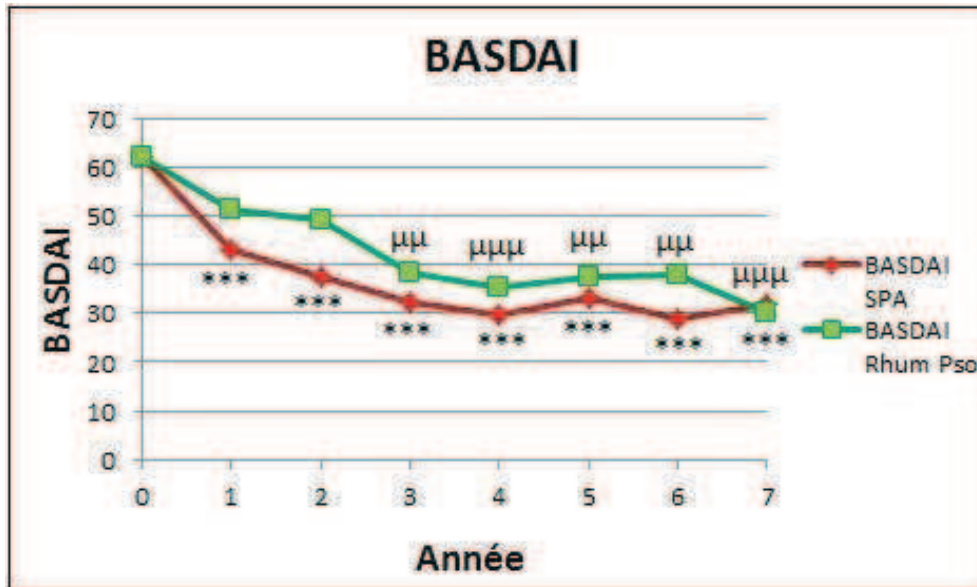


Figure 12 : Evolution du BASDAI de la SPA et du Rhum Pso
(Rhum Pso : μ : $P < 0,01$, $\mu\mu$: $P < 0,001$
SPA : *** : $P < 0,001$)

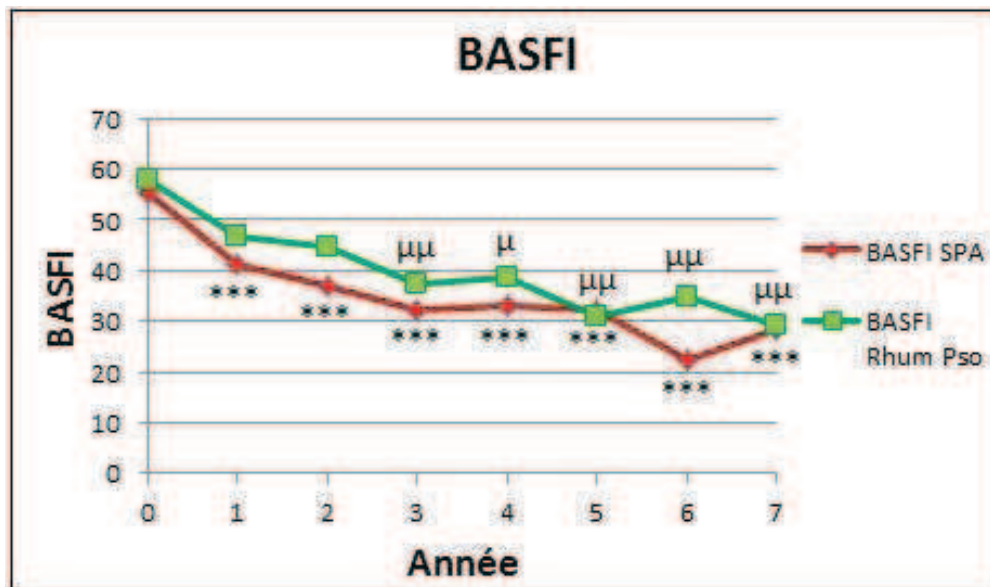


Figure 13 : Evolution du BASFI de la SPA et du Rhum Pso
(Rhum Pso : μ : $P < 0,05$, $\mu\mu$: $P < 0,01$
SPA : *** : $P < 0,001$)

	BASDAI SPA			BASDAI Rhum Pso		
Années (Perfusions)	BASDAI	Effectifs	Significativité des différences	BASDAI	Effectifs	Significativité des différences
1^{ère} Perfusion	62,0 ± 16,2	N= 64	-	62,1 ± 19,3	N= 17	-
1^{ère} année (Perf 7)	43,0 ± 23,3	N= 68	P < 0,001	51,3 ± 22,1	N= 19	P = 0,129
2^{ème} année (Perf 13)	37,3 ± 21,2	N= 63	P < 0,001	48,9 ± 24,8	N= 19	P = 0,086
3^{ème} année (Perf 19)	32,5 ± 19,0	N= 52	P < 0,001	38,3 ± 21,9	N= 18	P < 0,01
4^{ème} année (Perf 25)	29,9 ± 19,9	N= 40	P < 0,001	35,4 ± 19,2	N= 16	P < 0,001
5^{ème} année (Perf 31)	33,0 ± 18,8	N= 33	P < 0,001	37,3 ± 25,3	N= 13	P < 0,01
6^{ème} année (Perf 37)	28,9 ± 20,9	N= 16	P < 0,001	38,1 ± 24,3	N= 12	P < 0,01
7^{ème} année (Perf 43)	32,0 ± 19,1	N= 11	P < 0,001	30,3 ± 21,9	N= 11	P < 0,001

Tableau XII : Evolution du *BASDAI* pour les SPA et Rhum Pso

	BASFI SPA			BASFI Rhum Pso		
Années (Perfusions)	BASFI	Effectifs	Significativité des différences	BASFI	Effectifs	Significativité des différences
1^{ère} Perfusion	55,1 ± 20,5	N= 64	-	58,0 ± 21,1	N= 17	-
1^{ère} année (Perf 7)	41,0 ± 26,8	N= 68	P < 0,001	46,9 ± 26,1	N= 19	P = 0,170
2^{ème} année (Perf 13)	36,8 ± 25,5	N= 63	P < 0,001	44,7 ± 27,7	N= 19	P = 0,118
3^{ème} année (Perf 19)	32,0 ± 23,2	N= 52	P < 0,001	37,2 ± 23,7	N= 18	P < 0,01
4^{ème} année (Perf 25)	33,2 ± 23,6	N= 40	P < 0,001	38,8 ± 25,5	N= 16	P < 0,05
5^{ème} année (Perf 31)	32,2 ± 21,5	N= 33	P < 0,001	30,9 ± 23,8	N= 13	P < 0,01
6^{ème} année (Perf 37)	22,3 ± 21,9	N= 16	P < 0,001	34,9 ± 22,2	N= 12	P < 0,01
7^{ème} année (Perf 43)	28,3 ± 22,8	N= 11	P < 0,001	29,2 ± 21,4	N= 11	P < 0,01

Tableau XIII : Evolution du *BASFI* pour les SPA et Rhum Pso

On peut observer que les moyennes des scores descendent sous la valeur 40 et parviennent à s'y maintenir, démontrant ainsi une nette efficacité du traitement dans ces deux populations.

g. Amélioration du *BASDAI*

En classant en deux groupes les patients souffrant de SPA, en considérant d'un côté les valeurs annuelles de *BASDAI* supérieures à 40 et d'un autre celles inférieures à 40, on peut comparer les variations de poids des patients traités par infliximab mais ayant une SPA active avec ceux étant en rémission. Il n'a cependant pas été possible d'effectuer ce calcul après 4 ans de traitement ni pour les patients atteints de Rhum Pso, pour cause d'effectifs insuffisants.

Années (Perfusions)	<i>BASDAI</i> < 40	<i>BASDAI</i> > 40	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 2,4 ± 3,1 kg	+ 1,1 ± 4,4 kg	P < 0,17
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 2,8 ± 5,0 kg	+ 1,9 ± 3,9 kg	P < 0,43
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 3,9 ± 4,6 kg	+ 1,1 ± 3,5 kg	P < 0,05
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 3,0 ± 5,0 kg	+ 1,3 ± 3,0 kg	P < 0,28

Tableau XIV : Variations annuelles de poids selon le *BASDAI*

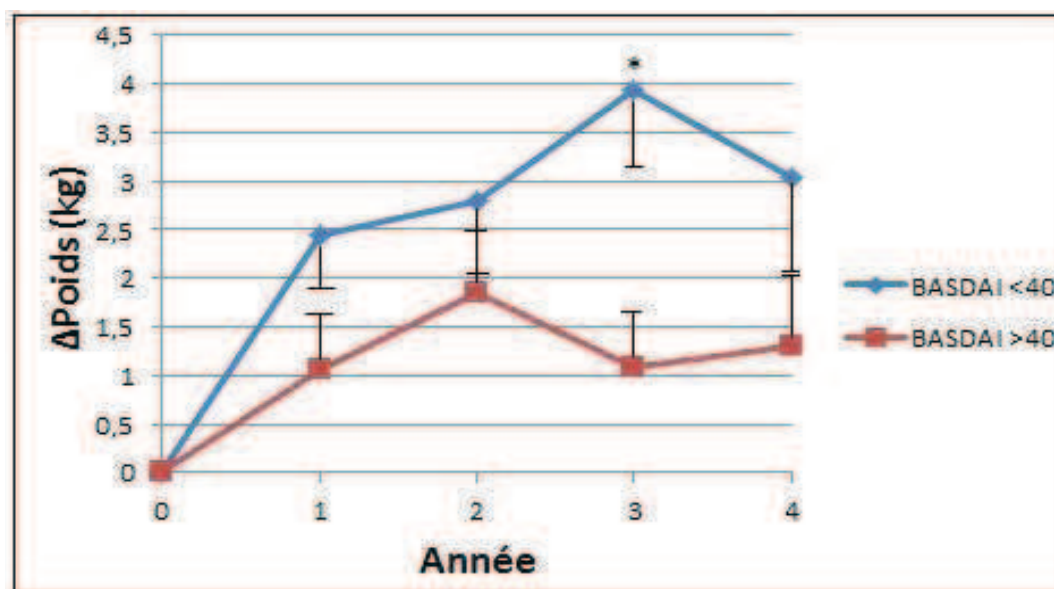


Figure 14 : Variations de poids selon le *BASDAI*
(* : P < 0,05)

On peut noter une tendance globale à la prise de poids, qui cependant se trouve être supérieure chez les patients pour lesquels la maladie n'est pas considérée comme active.

h. Amélioration du *BASFI*

De la même manière que pour le *BASDAI*, on peut répartir en deux groupes selon la sévérité de la SPA les patients selon leurs valeurs de *BASFI*, et comparer les variations de poids observées. Une fois encore, la limite des effectifs ne permet d'effectuer cette opération que pour les patients atteints de SPA et uniquement sur les quatre premières années de traitement par infliximab.

Années (Perfusions)	<i>BASFI</i> < 40	<i>BASFI</i> > 40	Significativité des différences
1 ^{ère} année (Perf 7)	+ 1,3 ± 3,6 kg	+ 1,8 ± 4,3 kg	P < 0,63
2 ^{ème} année (Perf 13)	+ 2,8 ± 5,2 kg	+ 1,9 ± 3,8 kg	P < 0,44
3 ^{ème} année (Perf 19)	+ 3,7 ± 4,7 kg	+ 1,5 ± 3,6 kg	P < 0,08
4 ^{ème} année (Perf 25)	+ 3,1 ± 4,9 kg	+ 1,5 ± 4,1 kg	P < 0,29

Tableau XV : Variations annuelles de poids selon le *BASFI*

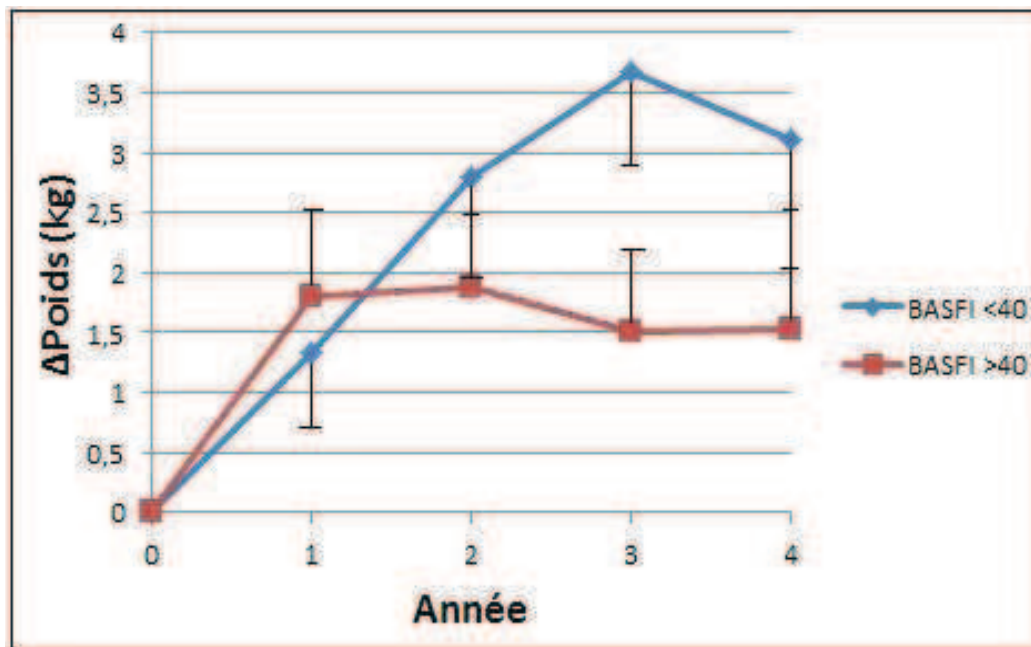


Figure 15 : Variations de poids selon le *BASFI*

Aucune différence significative en termes de prise de poids n'est observée via l'analyse par le *BASFI*.

i. IMC

L'étude de l'indice de masse corporelle s'est heurtée à la difficulté de récupérer dans les dossiers les tailles des patients. De ce fait seules 37 tailles de patients ont pu être relevées, soit un quart de la population totale, ce qui permet de donner une bonne estimation de la variation de l'IMC que peut engendrer la thérapie à l'infliximab. L'IMC moyen de départ est de 25,7 kg/m² (± 4,8 kg/m²).

Parmi les 37 patients concernés :

- 18 ont un IMC normal entre 18,5 et 25 kg/m²
- 11 ont un surpoids avec un IMC entre 25 et 30 kg/m²
- 7 ont une obésité modérée avec un IMC entre 30 et 35 kg/m²
- 1 a une obésité morbide avec un IMC >40 kg/m²

Années (Perfusions)	IMC moyen	Variation de l'IMC	Significativité des différences
1 ^{ère} Perfusion	25,7 ± 4,8 kg/m ²	-	-
1 ^{ère} année (Perf 7)	26,1 ± 4,8 kg/m ²	+ 0,4 ± 1,5 kg/m ²	P= 0,156
2 ^{ème} année (Perf 13)	26,6 ± 5,4 kg/m ²	+ 1,0 ± 2,3 kg/m ²	P< 0,05
3 ^{ème} année (Perf 19)	26,7 ± 5,3 kg/m ²	+ 1,1 ± 1,9 kg/m ²	P< 0,01
4 ^{ème} année (Perf 25)	26,2 ± 5,5 kg/m ²	+ 0,5 ± 2,0 kg/m ²	P= 0,146
5 ^{ème} année (Perf 31)	26,1 ± 5,5 kg/m ²	+ 0,3 ± 2,1 kg/m ²	P= 0,470
6 ^{ème} année (Perf 37)	26,3 ± 6,2 kg/m ²	+ 0,5 ± 2,6 kg/m ²	P= 0,428
7 ^{ème} année (Perf 43)	27,4 ± 5,8 kg/m ²	+ 1,3 ± 2,7 kg/m ²	P= 0,102

Tableau XVI : Variations annuelles de l'IMC

On peut remarquer une tendance à l'augmentation de l'IMC des patients.

Ces variations ont eu pour conséquences de faire passer 6 patients à un IMC > 25 kg/m² et normaliser l'IMC de 2 patients.

IV Discussion

Il y a quelques années, il a été mis en évidence une prise de poids significative chez des patients traités par anti-TNF α [99], puis d'autres études prospectives ont confirmé cette observation. Ces études portent sur des pathologies traitées par anti-TNF α , comme la PR, la SPA, le Rhum Pso ou le psoriasis.

Les premières ont été réalisées sur des cohortes plutôt réduites de moins d'une vingtaine de personnes, tandis que les plus récentes portent sur des groupes de 53 [102], 106 [100], 40 [98] puis 168 patients [103]. La nôtre compte 146 patients, ce qui constitue un facteur de meilleure robustesse pour une interprétation statistique, et est de plus dotée d'une répartition assez homogène sur certains facteurs tels que l'âge ou le sexe.

Un autre avantage conséquent de notre étude est sa durée. Là où toutes les autres ne couvrent qu'une période s'étendant de 6 mois à 2 ans au maximum, cette étude rétrospective peut, selon les facteurs considérés, s'intéresser à des effets à long terme d'une thérapie par anti-TNF α , et ainsi montrer de façon plus précise les évolutions.

En revanche le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective a pu constituer une limite par certains aspects. En effet ce type d'étude est dépendante des données qu'il est possible de recueillir en explorant les dossiers. Par exemple, afin de suivre l'évolution du syndrome inflammatoire des patients, les recueils de l'orosomucoïde et des polynucléaires neutrophiles auraient pu constituer des indicateurs de premier ordre pour l'évaluation de l'état inflammatoire, mais le premier n'était pas suivi régulièrement dans le service et les seconds n'étaient pas précisément inscrits dans les dossiers hormis devant certaines valeurs ponctuellement préoccupantes. De même une autre limite au recueil des données est parfois l'absence de celles-ci. De fait, il n'a été possible de recueillir les tailles que de 37 patients, ce qui a considérablement réduit l'intérêt de l'exploration des variations de l'IMC. Il en va de même pour le choix des paramètres étudiés qui ont dû se limiter à ceux présents dans les dossiers, et non de décider à l'avance certains qu'il aurait pu être plus ou moins pertinent de suivre.

Un autre inconvénient, cette fois-ci lié à la longue période couverte par l'étude, est la baisse des effectifs au cours du temps. Du fait que les patients n'ont pas commencé en même temps les perfusions, ils n'en sont pas tous au même nombre au moment du recueil des données, les effectifs comportent donc quelques disparités en avançant dans le temps.

Référence	Patients F/H	Pathologie	Durée pathologie avant biothérapie	Age moyen de 1 ^{ère} perfusion	Durée étude
Briot <i>et al.</i> [99]	19 2/17	SPA	16,5 ans	-	1 an
Marcora <i>et al.</i> [101]	12 9/3	PR	-	54 ± 11 ans	6 mois
Gisondi <i>et al.</i> [98]	40 12/28	Psoriasis	17,5 ± 13,4 ans	46,8 ± 11,2 ans	6 mois
Briot <i>et al.</i> [100]	106 26/80	SPA Rhum Pso	16,5 ± 8,5 ans	38 ± 11 ans	2 ans
Alcorn <i>et al.</i> [102]	53	PR	-	-	1 an
Brown <i>et al.</i> [103]	168	PR	-	-	2 ans
Cette étude	146 88/58	PR SPA Rhum pso	8,9 ± 8,8 ans	48,9 ± 12,2 ans	8 ans

Tableau XVII : Données des différentes études

Référence	CRP	CRP après 2 ans ou moins	DAS28	DAS28 après 1 an ou moins	BASDAI/ BASFI	BASDAI/ BASFI
Briot <i>et al.</i> [99]		-58 %				-51 %/ -39 %
Marcora <i>et al.</i> [101]	46,0 ± 41,8 mg/L	-55 %	6,1 ± 0,7	3,2 ± 1,5		
Briot <i>et al.</i> [100]	29 ± 31,7 mg/L	-70 %	-	-	61,2 ± 19,2/ 64,3 ± 22,3	-45,8 %/ -44,5 %
Cette étude	18 ± 25,9 mg/L	-50 %	5,27 ± 1,11	4,06 ± 1,34	62,1 ± 39,4/ 52,7 ± 22,6	-36 %/ -27 %

Tableau XIX : Comparaison des processus inflammatoires

Référence	Poids initial	Poids à 1 an ou moins	Poids à 2 ans	IMC de départ	IMC après traitement
Briot <i>et al.</i> [99]	-	+ 2,2 ± 3,1 kg	-	26 ± 3 kg/m ²	-
Marcora <i>et al.</i> [101]	76,4 ± 14,4 kg	+ 0,9 kg	-	28 ± 7 kg/m ²	
Gisondi <i>et al.</i> [98]	79,2 kg	+ 2,5 ± 3,3 kg	-	26,5 ± 3,5 kg/m ²	27,3 ± 3,8 kg/m ²
Briot <i>et al.</i> [100]	68,1 ± 9,5 kg	+ 2,2 ± 3,9 kg	+ 2,2 ± 4,7 kg	26 ± 3 kg/m ²	-
Alcorn <i>et al.</i> [102]	70,7 ± 12,9 kg	+ 2,3 kg	-	-	-
Brown <i>et al.</i> [103]	-	+ 1,58 kg	+ 1,8 kg		
Cette étude	74,6 ± 16,1 kg	+ 1,9 ± 4 kg	2,1 ± 5,0 kg	25,7 ± 4,8 kg/m ²	26,1 ± 5,4 kg/m ²

Tableau XVIII : Variations de poids et d'IMC rapportées

Comme attendu, nous observons une prise de poids des patients. Celle-ci a un profil différent dans le temps selon la pathologie concernée, et n'est influencée par aucun facteur extérieur. En effet, seule l'efficacité elle-même du traitement semble conditionner la prise de poids.

Au cours du traitement, nous constatons que cette prise de poids significative a tendance à se prolonger. En séparant les pathologies étudiées, on remarque d'ailleurs que cette augmentation est surtout accentuée pour les SPA et Rhum Pso, tandis qu'après 4 ans de traitement, les patients souffrant de PR ont tendance à se rapprocher de leur poids initial, sans pour autant le retrouver.

Parmi les différents facteurs qui ont été relevés pour analyser leur implication dans la prise de poids, l'âge, la présence de MICI, d'hypothyroïdie, de ménopause, de dépression, mais également les prises de diurétiques, de corticoïdes, ou de MTX n'ont montré aucune association significative en rapport avec ce phénomène. Dans la littérature, on peut lire que quelques facteurs de cette liste ont été étudiés (comme le sexe, l'âge ou encore le MTX) mais qu'aucune corrélation n'a pu être établie avec le poids ou l'IMC.

Passés 30 ans, les capacités physiques d'une personne normale commencent à décliner lentement, ce qui s'exprime par une diminution du métabolisme général, sans pour autant réduire l'apport calorique alimentaire. Il en résulte alors une prise de poids physiologique et liée au vieillissement du corps. Une récente étude américaine portant sur une population en bonne santé et sans obésité à l'inclusion a été réalisée en tenant compte des habitudes alimentaires et des modes de vie des personnes observées. Ainsi, sur une période de 4 ans, la prise de poids moyenne de ces 120.877 personnes a été mesurée à +1,52 kg [110]. Une prise de poids physiologique chez l'adulte est donc à prendre en compte lors d'une exploration prenant en compte le poids des patients. Dans notre étude, la possibilité pour que la prise de poids puisse être assimilée à une prise de poids physiologique sur plusieurs années est envisageable, et l'absence d'un groupe témoin ne permet pas d'infirmier cette théorie.

De plus, les prises de poids moyennes mesurées selon les pathologies vont de +1.0 % à +6.5% du poids moyen de base sur 8 ans. Nous sommes donc en droit de nous interroger sur l'impact qu'une telle augmentation peut avoir sur la santé de patients. L'intérêt de la mesure de l'IMC pour tous les patients nous aurait ainsi permis de quantifier précisément combien parmi eux présentaient un surpoids à l'inclusion, et ainsi pour lesquels une prise de poids constituerait un facteur aggravant de cette condition. Qui plus est, l'augmentation du poids d'une personne en surpoids et atteinte d'un rhumatisme inflammatoire chronique ne joue pas en sa faveur car celle-ci va accroître les tensions mécaniques exercées au niveau d'articulations déjà fragilisées par la maladie.

La cachexie, définie comme étant une fonte musculaire accélérée dans un contexte de réponse inflammatoire chronique, se retrouve fréquemment au cours de plusieurs maladies chroniques telles que la PR, ou les spondylarthropathies [111]. Elle résulte d'un processus catabolique conduisant le muscle à l'atrophie, et donc à un affaiblissement et une inactivité physique. Le TNF α , anciennement appelé cachectine, ainsi que d'autres cytokines proinflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6 jouent un rôle prépondérant dans ce phénomène. Les anti-TNF α induisent une réduction majeure de l'activité de la maladie et de l'inflammation, tout en améliorant la qualité de vie des patients, et sont également connus pour être efficaces afin de traiter ou prévenir la cachexie dans un contexte de maladie rhumatismale [101]. En revanche, le TNF α joue aussi un rôle contre l'obésité via son expression par les adipocytes pour stimuler la lipolyse, en agissant sur la satiété, en réduisant la prise alimentaire, en favorisant des résistances cellulaires à l'insuline, et en augmentant le taux de leptine. En résumé, le TNF α agit à la fois dans la cachexie et contre l'obésité, sa participation dans ces deux situations métaboliques extrêmes peut ainsi conduire à de profondes modifications du poids [112] [Annexe 5]. Dans la littérature, il a été rapporté que l'utilisation d'anti-TNF α sur 2 ans conduisait à la fois à un gain significatif en masse grasse et en masse maigre, mais majoritairement de masse grasse [100]. Ainsi cette augmentation de masse grasse chez des patients ayant une activité physique réduite et un IMC déjà élevé viendra surajouter à cette condition un risque cardiovasculaire ainsi que des pressions articulaires plus importantes, pouvant jouer en la défaveur de la rémission recherchée par le traitement anti-TNF α .

V Conclusion

La PR, la SPA, et le Rhum Pso sont des pathologies graves et invalidantes. L'utilisation des anti-TNF α depuis une douzaine d'années dans le monde a permis d'améliorer la qualité de vie des patients de façon remarquable, et ce en agissant directement sur une molécule clé du mécanisme pathogénique que ces maladies partagent par l'expression excessive de cytokines, et particulièrement de TNF α . Malgré une efficacité supérieure aux autres traitements et une relativement bonne tolérance dans le temps, leur utilisation nécessite tout de même un suivi régulier.

Notre étude, réalisée au CHU de Rouen sur 146 patients de décembre 2000 à octobre 2011, a mis en évidence une prise de poids chez les personnes traitées par Infliximab, avec des résultats en accord avec la littérature. Cette prise de poids se maintient dans le temps et est principalement liée à l'efficacité du traitement lui-même. Ainsi, dans l'explication et l'accompagnement d'un patient traité par anti-TNF α , il conviendrait de l'informer avant de débiter les injections que celui-ci risque de prendre du poids.

Ensuite, parmi les conseils à prodiguer aux personnes sous anti-TNF α afin de limiter la survenue d'effets indésirables, et notamment chez une population présentant déjà un surpoids à l'initiation de la biothérapie, le fait de les sensibiliser à respecter une bonne hygiène alimentaire constitue un premier pas pour réduire ce phénomène. En rappelant d'éviter des apports caloriques et protéiques trop importants, avec un minimum d'activité physique, cela pourra permettre une meilleure acceptation des effets du traitement au long cours. La possibilité d'un suivi par un nutritionniste constitue également une solution à proposer pour les patients concernés par ce risque de prise de poids lié à la biothérapie.

Annexes

Annexe 1 : Les critères d'Amor



NOM :
DATE :

Critères de Spondylarthropathies d'Amor

Intérêt

La sensibilité de ces critères est de 92%, et leur spécificité de 98%.

Calcul

Il faut 6 points pour remplir les critères de classification

	POINTS
SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE	1
1. douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale	
2. oligoarthritis asymétrique	2
3. douleur fessière sans précision	1
douleur fessière à bascule	2
4. doigt ou orteil en saucisse	2
5. talalgie ou toute autre entésopathie	2
6. iritis	2
7. urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
8. diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9. présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique	2
SIGNES RADIOLOGIQUES	2
10. Sacro-iliite (stade >2)	
TERRAIN GENETIQUE	2
11. présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	
SENSIBILITE AU TRAITEMENT	2
12. amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (<48 heures) des douleurs à leur arrêt	

Référence

Amor B., Dougados M.; Mijiyawa M. : Critères diagnostiques des spondylarthropathies. Rev Rhum 1990; 57 :85-9

Annexe 2 : Les critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)

Critères Du groupe européen d'étude des spondylarthropathies (ESSG)

Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1218-27

Critères majeurs :

- rachialgies inflammatoires
- synovite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs

Critères mineurs :

- histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entéropathie
- psoriasis
- entéropathie inflammatoire
- enthésopathie
- sacro-iliite radiologique

**Spondylarthropathie si : 1 critère majeur + au moins un critère mineur.
sensibilité : 87 % spécificité : 96 %**

Annexe 4 : Questionnaire BASFI [108]

BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

→ **Questions :**

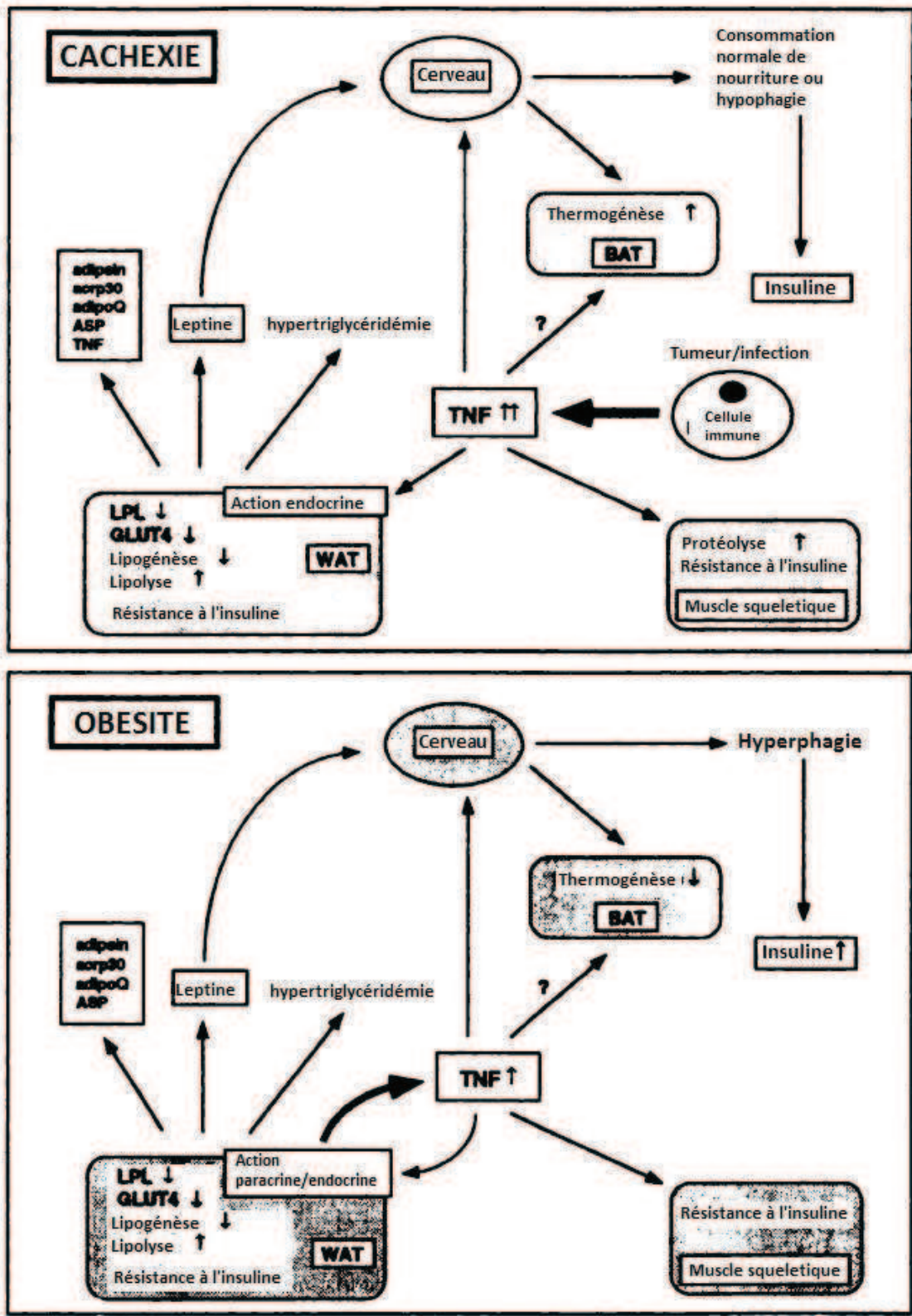
Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre vos chaussettes) ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
8. Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex :mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*
10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?
Sans aucune difficulté | _____ | *Impossible*

→ **Méthode de calcul :**

La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

Annexe 5 : Rôle du TNF α dans la cachexie et dans l'obésité [112]



Bibliographie

Sites web consultés:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<http://www.fondation-arthritis.org>

<http://www.bio-therapy.net>

<http://www.das-score.nl/>

<http://www.inserm.fr>

www.just-medical.com

Bibliographie:

[1] Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 Suppl 1:S4.

[2] Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides: the current state. *Rheumatology* 2004; 43: 1072-84.

[3] O'Maley WE, Achinstein B, Shear MJ. Action of bacterial polysaccharide on tumors. II. Damage of sarcoma 37 by serum of mice treated with *Serratia marcescens* polysaccharide, and induced tolerance. *J Nat Cancer Inst* 1962; 29: 1169-75.

[4] Carswell EA, Old LJ, Kassel RJ, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975; 72: 3666-70.

[5] Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, Goeddel DV. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature (London)* 1984; 312: 724-9.

[6] Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, Moffat B, Spencer SA, Henzel WJ, Bringman TS, Nedwin GE, Goeddel DV, Harkins RN. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985; 264: 17595-605.

[7] Fiers W. Precursor structures and structure-function analysis of TNF and lymphotoxin. *Immunol Ser* 1992. 56: 79-92.

- [8] Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 1988; 53: 45-53.
- [9] Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, Rüegg C. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immun* 2006; 6: 6.
- [10] Spies T, Blanck G, Bresnahan M, Sands J, Strominger JL. A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science* 1989; 243: 214-7.
- [11] Cheryl L. Holmes, James A. Russell and Keith R. Walley. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock*Role in prognosis and potential for therapy *Chest* 2003; 124: 1103-15.
- [12] Decker T, Lohmann-Matthes ML, Gifford GE. Cell-associated tumor necrosis factor (TNF) as a killing mechanism of activated cytotoxic macrophages. *J Immunol* 1987; 138: 957-62.
- [13] Cuturi MC, Murphy M, Costa-Giomi MP, Weinmann R, Perussia B, Trinchieri G. Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1987; 165: 1581-94.
- [14] Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6348-52.
- [15] Libby P, Ordovas JM, Auger KR, Robbins AH, Birinyi LK, Dinarello CA. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am J Pathol* 1986; 124: 179-85.
- [16] Warner SJ, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 142: 100-9.
- [17] Shaw G, Kamen R. A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation. *Cell* 1986; 46: 659-67.
- [18] Loetscher H, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Tabuchi H, Lesslauer W. Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1990; 61: 351-9.
- [19] Erickson SL, de Sauvage FJ, Kikly K, Carver-Moore K, Pitts-Meek S, Gillett N, Sheehan KC, Schreiber RD, Goeddel DV, Moore MW. Decreased sensitivity to tumour-necrosis factor but normal T-cell development in TNF receptor-2-deficient mice. *Nature* 1994; 372: 560-3.
- [20] Goëb V, Dieudé P, Vittecoq O, Mejjad O, Ménard JF, Thomas M, Gilbert D, Boumier P, Pouplin S, Daragon A, Fardellone P, Tron F, Cornélis F, Le Loët X. Association between the TNFR_{II} 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: R1056-62.

- [21] Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992; 175: 323-9.
- [22] Cavaillon JM. Tumor necrosis factor et lymphotoxines. In *Les cytokines*. Ed Masson; 1996: 313.
- [23] Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, Svedersky LP, Finkle BS, Palladino MA Jr. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factors. *J Immunol* 1985; 135: 2069-73.
- [24] Torti FM, Dieckmann B, Beutler B, Cerami A, Ringold GM. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia. *Science* 1985; 229: 867-9.
- [25] O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 37-45.
- [26] Congy F, Tribolet S. Dénutrition. In *Gériatrie : guide pratique*. Ed Heures de France; 1993: 354.
- [27] Kaibara A, Moshlyedi A, Auffenberg T, Abouhamze A, Copeland EM 3rd, Kalra S, Moldawer LL. Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting. *Am J Physiol* 1998; 274: R1518-25.
- [28] Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-43.
- [29] Kontoyiannis D., Pasparakis M., Pizarro T. T., Cominelli F., Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU- rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999; 10: 387-398.
- [30] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
- [31] COFER. La polyarthrite rhumatoïde. In *Rhumatologie*. Ed. Masson; 2008: 167-88.
- [32] Fojtíková M, Tomasová Studýnková J, Filková M, Lacinová Z, Gatterová J, Pavelka K, Vencovský J, Senolt L. Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 849-54.

- [33] Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *The EMBO Journal* 1991; 10: 4025-31.
- [34] Abeles AM, Pillinger MH. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64: 20-4.
- [35] COFER. La Polyarthrite Rhumatoïde. In *Précis de Rhumatologie*. Ed Masson; 2005: 361-77.
- [36] Lipsky PE, Van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and Methotrexate in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
- [37] Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D, Breedveld FC, Furst DE, Lipsky PE. Evidence of Radiographic Benefit of Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement. *Arthritis & rheumatism* 2005;52 : 1020-30.
- [38] Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973; 34: 354-63.
- [39] Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1483-91.
- [40] van der Heijde D, Maksymowych WP. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 949-54.
- [41] COFER. Le rhumatisme psoriasique. In *Précis de Rhumatologie*. Ed. Masson; 2005: 394-400.
- [42] Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II):ii14–ii17.
- [43] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- [44] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, FitzGerald O, Aletaha D, Balint P, Boumpas D, Braun J, Breedveld FC, Burmester G, Cañete JD, de Wit M, Dagfinrud H, de Vlam K, Dougados M, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, MacCarone M, McGonagle D, McHugh N, McInnes IB, Ritchlin C, Sieper J, Tak PP, Valesini G, Vencovsky J, Winthrop KL, Zink A, Emery P; European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:4-12.

- [45] Clarke P. Psoriasis. *Aust Fam Physician* 2011; 40: 468-73.
- [46] EDEF. Psoriasis. In *Dermatologie*. Ed. Masson; 2008: 173-82.
- [47] Rozières A, Hennino A, Nicolas JF. Le TNF α dans la physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 2006 ; 133 : 174-80.
- [48] Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004; 53: 843-8.
- [49] Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 145-57.
- [50] Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1841-54.
- [51] Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-14.
- [52] Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease *Dig Dis*. 1998; 16:351-5.
- [53] Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
- [54] CDU-HE. Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique. In *Hépatogastro-entérologie*. Ed Masson; 2010: 77-87.
- [55] Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci* 2010 ; 26 : 405-10.
- [56] Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 237-48.
- [57] Bensussan A, Bizzini B, Pouletty P, Gallo RC, Zagury D. Kinoids: a novel generation of specific immune therapy against cytokines. *Med Sci* 2008; 24: 306-13.
- [58] Burmester GR, Pezzutto A. Développement et différenciation des lymphocytes B. In *Atlas de poche d'immunologie*. Ed Flammarion ; 2008 : 26-8.
- [59] Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC Jr. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985; 45: 879-85.

- [60] Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6: 714-27.
- [61] Solal-Celigny P. Lymphomes folliculaires et anticorps monoclonaux. *Médecine thérapeutique* 1999 ; 5 : 467-72.
- [62] Thibault G, Congy-Jolivet N. Mécanismes d'action. In *Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques*. Ed Potentiel d'action ; 2010: 14-28.
- [63] Papp K. Clinical development of oncept, a tumor necrosis factor binding protein, in psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2287-300.
- [64] Furst DE, Fleischmann R, Kopp E, Schiff M, Edwards C 3rd, Solinger A, Macri M; 990136 Study Group. A phase 2 dose-finding study of PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor type I in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2303-10.
- [65] Rondon E, Venkataraman R. Afelimomab led to a modest mortality benefit in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care* 2005; 9: E20.
- [66] Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
- [67] Remicade. In Vidal 2011.
- [68] Maini RN, Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res* 2002; 4: S22-8.
- [69] Enbrel. In Vidal 2011.
- [70] Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, af Klint E, Bratt J, Klareskog L, Ulfgren AK. Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ; 41: 484-9.
- [71] Sparsa A. [Etanercept]. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 861-76.
- [72] Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3898-909.
- [73] Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94.

- [74] Santora LC, Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Krull IS, Grant K. Characterization of noncovalent complexes of recombinant human monoclonal antibody and antigen using cation exchange, size exclusion chromatography, and BIAcore. *Anal Biochem* 2001; 299: 119-29.
- [75] Humira. In Vidal 2011.
- [76] van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC, Sakkee N, Baeten DL, Gerlag DM, Tak PP. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. *PLoS One* 2010; 5: e12556.
- [77] Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Adalimumab in Crohn's disease. *Biologics* 2007; 1: 355-65.
- [78] Moore AY, Richardson BS. Long-term use of adalimumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010; 3: 49-58.
- [79] Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1323-32.
- [80] Cimzia. In Vidal 2011.
- [81] Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 261-70.
- [82] Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs* 2010; 2: 137-47.
- [83] Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 810-20.
- [84] Suryaprasad AG, Prindiville T. The biology of TNF blockade. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 346-57.
- [85] Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, St Clair EW, Weisman M, Smolen J, Lipsky PE, Maini RN. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149-55.
- [86] Fabris M, Toluoso B, Di Poi E, Assaloni R, Sinigaglia L, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1847-50.
- [87] Mugnier B, Roudier J. Factors predicting responsiveness to anti-TNFalpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: using biotherapies rationally. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 91-4.

- [88] Yocum D. Effective use of TNF antagonists. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:S24-30.
- [89] Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept(Enbrel) has failed or vice versa: data from the STUREregistry showing that switching tumour necrosis factor ablockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195-98.
- [90] Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, Scrivo R, Valesini G. Switching tumour necrosis factor a antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1393-7.
- [91] Esteve Comas M, Loras Alastruey C, Fernandez-Bañares F. How do we manage vaccinations in patients with inflammatory bowel disease? *Dig Dis* 2009; 27: 370-4.
- [92] Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010; 161:1-9.
- [93] Ferkolj I. How to improve the safety of biologic therapy in Crohn's disease. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 67-70.
- [94] Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1977-83.
- [95] Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 823-6.
- [96] De Vries MK, Wolbink GJ, O Stapel S, De Vrieze H, , Van der Denderen JC, Dijkmans B, Aarden LA, Van der Horst-Bruinsma IE. Decreased clinical response to Infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1252-4.
- [97] Perdriger A. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* 2009; 3: 183-91.
- [98] Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increase body weight in patients with chronic plaque psoriasis : a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 341-4.
- [99] Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti tumour necrosis factor alpha treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1137-40.

- [100] Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2008; 35: 855-61.
- [101] Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti tumour necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1463-72.
- [102] Alcorn N, Tierney A, Wu O, Gilmour H, Madhoc R. Impact of anti-tumour necrosis factor therapy on the weight of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1571.
- [103] Brown RA, Spina D, Butt S, Summers GD. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 455-61.
- [104] Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
- [105] Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-7.
- [106] Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 954-60.
- [107] Claudepierre P, Sibilila J, Goupille P, Flipo RM, Wendling D, Eulry F, Clerc D, Berthelot JM, Vergne P, Roudot-Thoraval F, Larget-Piet B, Chevalier X. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 1997; 24:1954-8.
- [108] Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21: 2281-5.
- [109] Tenga G, Goëb V, Lequerré T, Bacquet-Deschryver H, Daragon A, Pouplin S, Lanfant-Weybel K, Le Loët X, Dieu B, Vittecoq O. A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs. *Joint Bone Spine*. 2011; 78:50-5.

[110] Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364:2392-404.

[111] Marcora S, Casanova F, Williams E, Jones J, Elamanchi R, Lemmey A. Preliminary evidence for cachexia in patients with well-established ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006; 45: 1385-8.

[112] Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 1997; 11:743-51.

RESUME:

OBJECTIFS : Suivre les variations de poids de patients traités par anti-TNF α , souffrant de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, ou de rhumatisme psoriasique, et déterminer quels facteurs peuvent influencer cette variation.

PATIENTS ET METHODES : Etude rétrospective comportant une cohorte de 146 patients traités au minimum un an par Infliximab entre décembre 2000 et octobre 2011. Les poids pour l'étude ont été relevés tous les ans, ainsi qu'à la première perfusion. D'autres informations telles que sexe, prise concomitante de corticoïdes, traitement contre l'hypothyroïdie, de diurétiques, d'antidépresseurs, de méthotrexate, présence de ménopause, de MICI, mais aussi taille, CRP, *DAS28*, *BASDAI* et *BASFI* ont été relevés.

RESULTATS : Une prise de poids significative de +1,3 kg (\pm 4,0 kg) ($P < 0,001$) est observée dès un an de traitement, accentuée à +2,6 kg (\pm 5,2 kg) et pour 68% des patients la troisième année. Cette augmentation est présente significativement sur 8 ans de traitement par Infliximab. En revanche, ni le sexe, ni la prise concomitante de corticoïdes, de traitement contre l'hypothyroïdie, de diurétiques, d'antidépresseurs, de méthotrexate, la présence de ménopause, ou de MICI ne jouent de rôle dans ce constat. Les patients ne répondant pas bien au traitement au bout d'un an accusent perte de poids de -0,2 kg (\pm 3,4 kg), significativement différente ($P < 0,05$) de la prise de +1,7 kg (\pm 4,1 kg) du reste de la cohorte de patients. A deux ans de traitement on constate une différence significative ($p < 0,001$) avec prise de +3,6 kg (\pm 1,6 kg) des patients en rémission face à une perte de -1,6 kg (\pm 4,4 kg) pour ceux ayant une polyarthrite rhumatoïde très active mesurée par le *DAS28*.

CONCLUSION : Une prise de poids maintenue dans le temps et principalement liée à l'efficacité du traitement lui-même est mise en évidence lors du traitement par Infliximab. Cet effet est à prendre en compte lors de l'instauration d'une biothérapie par anti-TNF α chez des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques.

Mots-clés

Infliximab

Anti-TNF α

Masse

Polyarthrite rhumatoïde

Spondylarthrite ankylosante

Rhumatisme psoriasique

Maladie de Crohn

Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président du Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président du Jury,

Vu, le directeur de la Section Pharmacie

De l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,