



**HAL**  
open science

# Des balles magiques de Paul Ehrlich aux anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Marion Rouault

► **To cite this version:**

Marion Rouault. Des balles magiques de Paul Ehrlich aux anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01811235

**HAL Id: dumas-01811235**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01811235>**

Submitted on 8 Jun 2018

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Marion Rouault**

---

**Des balles magiques  
de Paul Ehrlich aux  
anticorps  
monoclonaux dans le  
traitement de la  
polyarthrite  
rhumatoïde**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 27 juin 2017**

devant le jury composé de :

**Ahmad FAILI**

Professeur à l'Université de Rennes 1  
*Directeur de thèse et Président*

**Eric LE FERREC**

Docteur en pharmacie et Maître de conférences à  
l'Université de Rennes 1  
*Juge*

**Marc BOURGES**

Docteur en Pharmacie à Tinténiac  
*Juge*



**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES POUR L'ANNEE  
UNIVERSITAIRE DE SOUTENANCE AU 1<sup>ER</sup> SEPTEMBRE 2016**

**PROFESSEURS**

BOUSTIE Joël  
BURGOT Gwenola  
DONNIO Pierre Yves  
FAILI Ahmad  
FARDEL Olivier  
FELDEN Brice  
GAMBAROTA Giulio  
GOUGEON Anne  
LAGENTE Vincent  
LE CORRE Pascal  
LORANT (BOICHOT) Elisabeth  
MOREL Isabelle  
SERGENT Odile  
SPARFEL-BERLIVET Lydie  
TOMASI Sophie  
URIAAC Philippe  
VAN DE WEGHE Pierre  
VERNHET Laurent

**PROFESSEURS ASSOCIES**

BUREAU Loïc  
DAVOUST Noëlle

**PROFESSEURS EMERITES**

CILLARD Josiane  
GUILLOUZO André

**MAITRES DE CONFERENCES**

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence  
ANINAT Caroline  
AUGAGNEUR Yoann  
BEGRICHE Karima  
BOUSARGHIN Latifa  
BRANDHONNEUR Nolwenn  
BRUYERE Arnaud  
BUNETEL Laurence  
CHOLLET-KRUGLER Marylène  
COLLIN Xavier

CORBEL Jean-Charles  
DAVID Michèle  
DELALANDE Olivier  
DELMAIL David  
DION Sarah  
DOLLO Gilles  
GICQUEL Thomas  
GILOT David  
GOUAULT Nicolas  
HITTI Eric  
JEAN Mickaël  
JOANNES Audrey  
LECURIEUR Valérie  
LE FERREC Eric  
LE PABIC Hélène  
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice  
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise  
MARTIN-CHOULY Corinne  
MINET Jacques  
NOURY Fanny  
PINEL-MARIE Marie-Laure  
PODECHARD Normand  
POTIN Sophie  
RENAULT Jacques  
ROUILLON Astrid

**ATER**

HATAHET Taher  
SMIDA Imen  
COUM Amandine

## REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier tout d'abord M. Faili, mon directeur et président de thèse, de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir accompagnée durant toute la rédaction de celle-ci. Ses conseils et son aide ont été un soutien précieux.

Je remercie également M. Le Ferrec d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie M. Bourges pour sa présence au sein de mon jury et pour la qualité de son accompagnement durant toutes mes études pour mes premiers pas au sein d'une pharmacie d'officine. Je le remercie pour sa gentillesse et les connaissances qu'il m'a dispensées.

Merci à l'équipe officinale de M. et Mme Bourges, qui m'a beaucoup appris et avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

Merci à mes parents, mes frères, mes grands-parents et aux autres membres de ma famille de m'avoir soutenue et d'avoir cru en moi tout au long de mes études.

Merci à Romain pour le soutien et la motivation qu'il m'a apportés tout au long de la rédaction de ma thèse.

## Table des matières

I.	Introduction.....	13
II.	Histoire des anticorps .....	14
1.	Premières découvertes.....	14
2.	Les « balles magiques » de Paul Ehrlich.....	14
3.	Des « balles magiques » aux anticorps monoclonaux .....	15
III.	Les anticorps monoclonaux .....	16
1.	Généralités sur les anticorps.....	16
a.	Définition.....	16
b.	Structure.....	16
c.	Les différentes classes d’immunoglobulines .....	19
d.	Génétique de la diversité et de la fonction des anticorps .....	21
e.	Fonctions effectrices des anticorps .....	23
f.	Affinité et avidité .....	26
2.	Les anticorps monoclonaux.....	27
a.	Les différents types d’anticorps monoclonaux et leur obtention .....	28
b.	Mode d’action des anticorps monoclonaux .....	37
c.	Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : aspect économique et indications thérapeutiques .....	38
IV.	La Polyarthrite rhumatoïde .....	40
1.	Définition - épidémiologie .....	40
2.	Etiologies.....	41
3.	Physiopathologie.....	42
4.	Diagnostic.....	46
5.	Traitements.....	48
a.	Traitements non médicamenteux .....	48
b.	Traitements locaux .....	49

c.	Traitements médicamenteux systémiques .....	51
V.	Les anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde .....	64
1.	Les anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	64
a.	Le TNF $\alpha$ .....	64
b.	Mode d'action des anti-TNF $\alpha$ .....	64
c.	Effets indésirables des anti-TNF $\alpha$ .....	65
d.	Contre-indications des anti-TNF $\alpha$ .....	66
e.	Interactions.....	67
f.	Posologie, conservation, mode d'administration .....	67
g.	Modalités de prescription et surveillance des traitements .....	68
h.	Efficacité et tolérance des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ .....	69
2.	Les anticorps anti-IL6 .....	71
a.	L'interleukine 6.....	71
b.	Mode d'action du tocilizumab .....	72
c.	Effets indésirables du tocilizumab .....	73
d.	Contre-indications .....	73
e.	Interactions.....	73
f.	Posologie, conservation, mode d'administration .....	73
g.	Modalités de prescription et surveillance du traitement.....	74
h.	Efficacité et tolérance du tocilizumab .....	75
3.	Les anticorps anti-CD20 .....	76
a.	Le marqueur CD20.....	76
b.	Mode d'action du rituximab .....	76
c.	Effets indésirables du rituximab .....	77
d.	Contre-indications .....	78
e.	Interactions.....	78

f.	Posologie, conservation, mode d'administration .....	78
g.	Modalités de prescription et surveillance du traitement .....	79
h.	Efficacité et tolérance du rituximab .....	79
4.	Les nouveaux anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde .....	81
a.	L'Itolizumab .....	81
b.	Les inhibiteurs de l'IL-17 .....	84
c.	Les inhibiteurs du GM-CSF.....	90
d.	Les inhibiteurs de l'IL-6.....	95
e.	Le Canakinumab .....	105
f.	Les inhibiteurs du marqueur CD20 .....	107
g.	Le Tabalumab .....	112
h.	Le Tregalizumab .....	115
i.	L'Ustekinumab et le Guselkumab.....	117
VI.	Conseil au patient et rôle du pharmacien à l'officine concernant les biothérapies .....	120
1.	Compréhension de la maladie et objectif du traitement.....	120
	.....	121
2.	Délivrance du traitement .....	122
a.	Posologie, administration .....	122
b.	Conservation, élimination.....	123
c.	Observance.....	124
d.	Gestion des effets indésirables.....	125
3.	Autres conseils.....	126
a.	Vaccination .....	126
b.	Chirurgie et soins dentaires.....	127
c.	Voyages .....	127
d.	Grossesse .....	128

e.	Travail et activité physique.....	129
f.	Alimentation .....	130
VII.	Conclusion.....	132
VIII.	Bibliographie .....	135

## Table des illustrations

Figure 1: Anticorps membranaires (récepteur d'antigène des cellules B) et anticorps sécrétés (13). .....	16
Figure 2: Schéma de la structure des immunoglobulines conçu à partir de l'analyse d'une séquence d'acides aminés (12). .....	17
Figure 3: Effets de la digestion d'un anticorps par la papaine et la pepsine.(15).....	18
Figure 4: Structure générale des cinq principales classes d'immunoglobulines (12). .....	20
Figure 5: Recombinaison des segments V, D et J (chaîne lourde) lors du réarrangement des gènes d'immunoglobulines (16).....	22
Figure 6 : Vue d'ensemble de la recombinaison des gènes d'immunoglobulines (12).....	23
Figure 7 :Les quatre grandes catégories des fonctions effectrices des anticorps (12).....	24
Figure 8: Voies d'activation du complément (12). .....	26
Figure 9:Les différents anticorps monoclonaux (19). .....	28
Figure 10: Procédé de production d'anticorps monoclonaux spécifiques d'un antigène donné selon la méthode de C.Milstein et G.Köhler (20). .....	30
Figure 11: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode des souris transgéniques.....	34
Figure 12: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode du phage display (29). .....	35
Figure 13: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode du ribosome display (30). .....	36
Figure 14 : 10 anticorps monoclonaux en revue aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne pour une possible mise sur le marché en 2017 (32). .....	38
Figure 15: Marché des anticorps monoclonaux en 2016 par indication (38). .....	39
Figure 16: Schéma de l'altération progressive d'une articulation touchée par la polyarthrite rhumatoïde (42).....	40
Figure 17 : Présentation de l'antigène au lymphocyte T via le CMHII ou HLA de classe II (46). .....	41
Figure 18 : Schéma de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (48). .....	45
Figure 19 : Activités du TNF $\alpha$ (49).....	46

Figure 20 : Tableau des critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (42).....	47
Figure 21 : Echelle du score DAS 28 (42).....	48
Figure 22 : Algorithme de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (50). ....	53
Figure 23 : Mécanisme d'action de l'Etanercept (57). ....	59
Figure 24: Mécanisme d'action de l'Anakinra (IL1 Ra → pas de signal) (60). ....	60
Figure 25: Interaction lymphocyte B/lymphocyte T. L'abatacept inhibe le 2e signal (interaction de CD28 avec CD80/86) (63).....	62
Figure 26: Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ (67).....	65
Figure 27: Rôle de l'IL-6 dans les destructions ostéoarticulaires de la polyarthrite rhumatoïde (83). ....	72
Figure 28: Mode d'action du tocilizumab (TCZ) (86).....	72
Figure 29: Mode d'action du rituximab (98).....	77
Figure 30: Mode d'action de l'itolizumab, inhibition de la voie de co-stimulation cellule B/cellule T (105). ....	82
Figure 31: Activité de l'interleukine 17 dans la polyarthrite rhumatoïde (110).....	85
Figure 32 : Efficacité du traitement par Secukinumab lors de l'étude de phase II dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (115). ....	88
Figure 33: Action du GM-CSF sur les différents types cellulaires (TCR = Tissue Resident Cell; APC = Antigen Presenting cell) (121). ....	91
Figure 34: Mode d'action du Mavrilimumab (120).....	91
Figure 35:Activité de l'IL-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, au niveau articulaire et extra-articulaire (124).....	96
Figure 36: Mode d'action des anticorps monoclonaux anti-IL-6 (140).....	105
Figure 37 : Mode d'action du canakinumab (142).....	105
Figure 38 : Réponses ACR20/50/70 à la 24e semaine chez les patients recevant soit du placebo, soit de l'ofatumumab (150). ....	110
Figure 39: Action de BAFF sur les cellules immunitaires a) au niveau du ganglion lymphatique b) au niveau de la rate c) au niveau de la moelle osseuse et du ganglion lymphatique du cordon médullaire. (158).....	112

Figure 40 : A) Action suppressive des Treg sur les cellules T effectrices (via le TGF $\beta$ ). B) Mécanisme d'action du tregalizumab : activation des cellules Treg sans effet sur les cellules T conventionnelles. (163).....	116
Figure 41: Réponses ACR au tregalizumab en monothérapie au 43e jour (163).....	117
Figure 42 : Voies de signalisation des interleukines 12 et 23. L'ustekinumab agit au niveau des sous-unités p40 des deux interleukines (166). .....	118
Figure 43: Fiche patient Humira® (171) .....	121
Figure 44: Mode d'administration en injection sous-cutanée de l'Humira®(69). .....	123
Figure 45: Durées d'arrêt préalable des anti-TNF $\alpha$ selon le risque septique per-opératoire (175).....	127
Figure 46 : Effet de l'activité physique en cas de polyarthrite rhumatoïde (177). .....	130

## **I. Introduction**

Le concept des anticorps monoclonaux est né au début du siècle dernier avec les « balles magiques » de Paul Ehrlich dans ses recherches sur la syphilis. Il fut concrétisé en 1975 avec la découverte et la production de ces anticorps par César Milstein et Georges Köhler.

Depuis, la place des anticorps monoclonaux dans l'arsenal thérapeutique ne cesse de croître, et ce dans de nombreux domaines thérapeutiques, avec de nouvelles techniques de production destinées à les rendre moins immunogènes et plus efficaces.

Ces biotechnologies sont utilisées notamment dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, une maladie auto-immune fréquente, caractérisée par une inflammation chronique des articulations et entraînant des déformations invalidantes en l'absence de traitement.

Depuis le début des années 2000, les anticorps monoclonaux sont arrivés sur le marché afin de traiter cette pathologie, en association ou non avec les « anciens » médicaments comme le méthotrexate.

La recherche de nouveaux anticorps monoclonaux est un marché en pleine expansion, avec actuellement plus d'une quinzaine de nouvelles molécules en essais cliniques de phase I, II ou III dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, et dont certaines vont bientôt être mises sur le marché.

Le pharmacien occupe une place de choix dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient, notamment par le biais de ses conseils concernant le traitement et son utilisation, mais aussi en relais des séances d'éducation thérapeutique qui se font à l'hôpital.

Le traitement par un anticorps monoclonal implique certaines contraintes pour le patient, tant au niveau de la vie quotidienne que dans certaines situations particulières. Le pharmacien, du fait de sa proximité avec le patient et de son écoute attentive, est à même de proposer des outils afin de répondre au mieux à ses questions et à ses attentes.

## II. Histoire des anticorps

### 1. Premières découvertes

La théorie humorale de l'immunité débute avec les travaux de R.Pfeiffer à la fin du XIXe siècle et la destruction de vibrions cholériques injectés dans la cavité péritonéale de cobayes immunisés contre le choléra, cette destruction se faisant sans l'intervention des phagocytes.

La reproduction de ces effets est mise en évidence in vivo en injectant le sérum de l'animal immunisé à un cobaye non immunisé mis en contact avec des vibrions ; mais également in vitro. Des travaux conduits par G.Nuttall mettent en évidence le pouvoir bactéricide du sang, ce que Berhing, élève de Nuttall, confirme en observant que le sang du rat est spontanément bactéricide pour le bacille du charbon <sup>(1,2)</sup>.

Plus tard, Berhing s'associe avec Kitasato afin d'étudier l'action du bacille tétanique, et notamment de la toxine produite qui agit à distance du foyer bactérien, sur des lapins et souris immunisés. A partir de ces expériences, les deux scientifiques constatent, en injectant le sérum du lapin immunisé à la souris, que des « humeurs dépourvues de cellules » peuvent neutraliser la toxine et transférer la protection. Le sérum anti-tétanique est ensuite utilisé sur l'homme. Cependant, il est montré que lorsque la toxine s'est fixée sur le tissu nerveux, le sérum ne peut pas la contrer. Berhing et Kitasoto réitèrent ces études avec la toxine diphtérique. Il apparaît que le sérum, administré à un patient lors d'un diagnostic précoce de la maladie, permet de le guérir. Ces travaux ouvrent donc la voie à la sérothérapie, en postulant sur le fait que celle-ci, ainsi que la vaccination, reposent sur la production de ces « humeurs », « substances contraires » ou encore « antitoxines », permettant de neutraliser la toxine <sup>(1,2)</sup>.

### 2. Les « balles magiques » de Paul Ehrlich

C'est Paul Ehrlich, en 1891, qui utilise pour la première fois le terme « anticorps » (qui ne s'impose pas immédiatement) et travaille sur la théorie chimique de l'immunité ou la théorie des chaînes latérales. Celle-ci repose sur la fixation d'une toxine sur les chaînes latérales que forme l'anticorps à la surface de la cellule, appelées aussi « récepteur ». Le complexe ainsi formé est libéré dans le sang <sup>(1,2)</sup>.

Le terme de spécificité est alors évoqué. Ehrlich reprend le concept d'Emil Fisher de clé et de serrure afin de comparer le complexe antigène/anticorps, l'anticorps étant produit avant le contact avec l'antigène <sup>(2,3)</sup>.

Paul Ehrlich travaille ensuite à la recherche de « balles magiques », qui pourraient détruire spécifiquement des microorganismes ou bien des tumeurs par la formation d'un complexe. Ses recherches sur des dérivés arsenicaux aboutissent, en 1910, à un traitement actif sur l'agent responsable de la syphilis -*Treponema Pallidum*- sans effet toxique pour l'hôte, pense-t-il ! L'effet toxique n'est en effet découvert que plus tard. Ce composé, appelé composé 606 ou Salvarsan, devient un succès dans la quête d'agents chimiothérapeutiques spécifiques <sup>(3,4,5)</sup>.

### 3. Des « balles magiques » aux anticorps monoclonaux

Les recherches et succès concernant les anticorps se multiplient durant tout le XX<sup>e</sup> siècle. Alors que le sérum est polyclonal au vu des différents anticorps qu'il contient, la recherche s'oriente vers quelque chose de beaucoup plus spécifique, un anticorps d'origine monoclonale. Les travaux de César Milstein et Georges Köhler ont permis d'aboutir à de tels composés. Pour cela, ils ont utilisé une technique d'hybridation <sup>(1)</sup>.

Dans les années 1970, C. Milstein travaille sur la diversité des anticorps et leur génétique, ce, à partir de cellules de myélome de souris (cellules tumorales B). Il réussit à démontrer que différents clones peuvent produire différentes immunoglobulines -ou anticorps- <sup>(6)</sup>.

Avec son partenaire Georges Köhler, il décide de fusionner ces cellules de myélome avec des lymphocytes B provenant de la rate d'une souris immunisée par injection de globules rouges de moutons, c'est-à-dire immunisée avec un antigène spécifique.

Il en résulte plusieurs choses. Tout d'abord, la cellule de myélome confère l'immortalité à la cellule hybride, qui peut donc se multiplier et produire des immunoglobulines indéfiniment. Ensuite, le lymphocyte sensibilisé avec un antigène spécifique permet à la cellule hybride de produire un anticorps spécifique contre cet antigène (ici les globules rouges de mouton). On obtient donc une source illimitée de cellules produisant toujours le même anticorps, qui est donc un anticorps monoclonal. Les résultats des deux chercheurs sont publiés en 1975 <sup>(7,8,9)</sup>.

Rapidement, le bénéfice que peuvent apporter ces anticorps en thérapie est observé : par exemple dans le traitement du cancer ou de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, ils peuvent détruire spécifiquement des cellules indésirables.

Le premier anticorps monoclonal ayant obtenu une AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) est le Muromonab en 1986. C'est un anticorps murin utilisé dans le traitement du rejet d'organes <sup>(6,8,10,11)</sup>.

### III. Les anticorps monoclonaux

#### 1. Généralités sur les anticorps

##### a. Définition

Les anticorps, également appelés immunoglobulines (*Ig*), sont des glycoprotéines solubles, effecteurs de l'immunité humorale. Ils reconnaissent et lient l'antigène présent dans le sérum, les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaires. Ils peuvent également être présents sur la membrane des cellules B. Ce sont des récepteurs à l'antigène du système immunitaire adaptatif. Les anticorps sont sécrétés à partir des plasmocytes dérivés des cellules B, sous l'effet d'une stimulation antigénique. Ils ont la même spécificité antigénique que le récepteur original de la cellule.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines chez l'homme, ainsi que des sous-classes, qui représentent toutes ensemble neuf isotypes. Les anticorps appartiennent à la superfamille des immunoglobulines <sup>(12,13,14)</sup>.

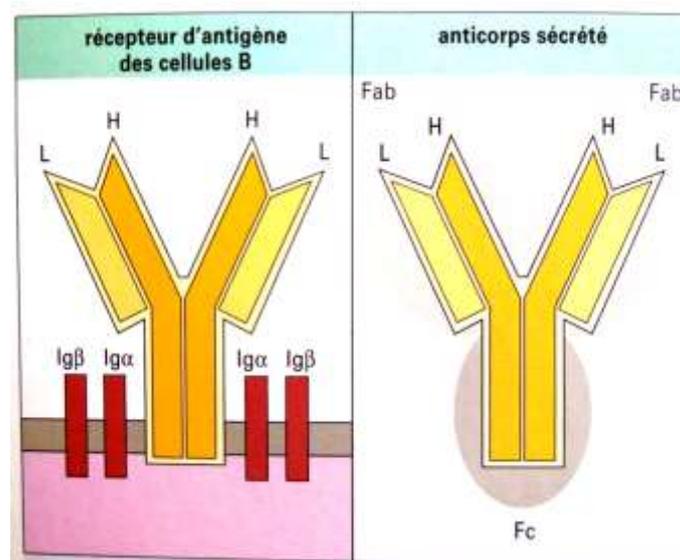


Figure 1: Anticorps membranaires (récepteur d'antigène des cellules B) et anticorps sécrétés <sup>(13)</sup>.

##### b. Structure

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques composées de deux chaînes lourdes (H) identiques et de deux chaînes légères (L) identiques, reliées deux à deux par des ponts disulfures et formant une structure dite en « Y ». Il existe cinq types de chaînes lourdes (gamma  $\gamma$ , alpha  $\alpha$ , mu  $\mu$ , delta  $\delta$  et epsilon  $\epsilon$ ) qui définissent respectivement les cinq classes

d'immunoglobulines G, A, M, D et E, et deux types de chaînes légères (kappa  $\kappa$  et lambda  $\lambda$ ) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaînes lourdes.

Pour un anticorps donné, il y a un seul type de chaînes légères. Chez l'homme, en terme de proportionnalité, on retrouve deux anticorps porteurs de chaînes kappa pour un anticorps porteur de chaînes lambda <sup>(12,14)</sup>.

Ces chaînes polypeptidiques sont composées de domaines, formés par deux feuilletts  $\beta$  antiparallèles formant une structure tertiaire compacte. Chaque domaine est relié par des ponts disulfures et stabilisé par les interactions hydrophobes résultant des acides aminés composant les feuilletts. Les chaînes lourdes (55kDa) possèdent un domaine constant composé de trois - voire quatre- régions ( $C_{H1}$  à 3, voire 4) et un domaine variable ( $V_H$ ), et les chaînes légères (25kDa) possèdent un domaine constant ( $C_L$ ) ainsi qu'un domaine variable ( $V_L$ ).

La structure des anticorps peut être mise en évidence par l'action de la papaïne et de la pepsine.

Sous l'action de la papaïne, les régions constantes, qui sont identiques pour tous les anticorps d'une classe donnée, forment le fragment Fc de l'immunoglobuline (*Fragment cristallisable* – dénomination liée à la facilité de cristallisation des IgG lors de la digestion par la papaïne). Ce fragment détermine la fonction effectrice des anticorps lors d'une réponse à un antigène.

Sous l'action de la papaïne, les régions variables forment les régions Fab de l'immunoglobuline (*Fragment antigen binding*) qui permettent de lier l'antigène.

Du fait de la structure en Y des immunoglobulines, il existe donc deux fragments identiques ayant la capacité de fixer l'antigène. Sous l'action de la pepsine, les anticorps sont digérés en deux parties : la partie  $F(ab')_2$  retenant les deux sites de liaison à l'antigène et le fragment pFc' représentant les deux moitiés C-terminales de la région Fc. <sup>(12,13,14,15)</sup>

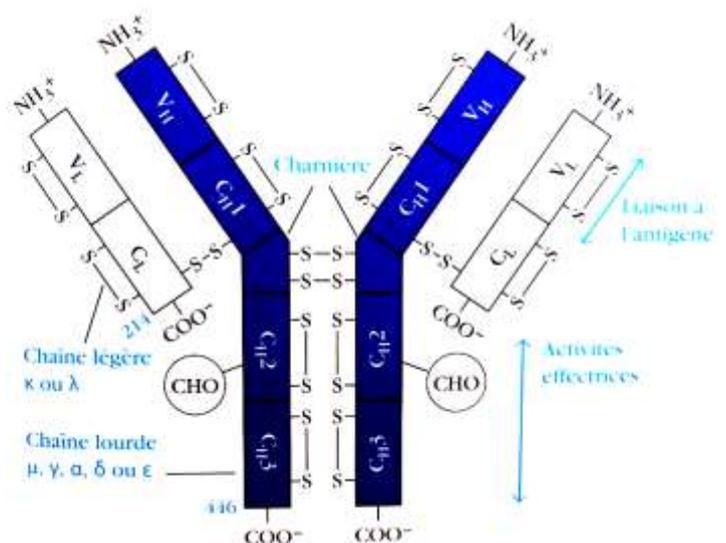


Figure 2: Schéma de la structure des immunoglobulines conçu à partir de l'analyse d'une séquence d'acides aminés <sup>(12)</sup>.

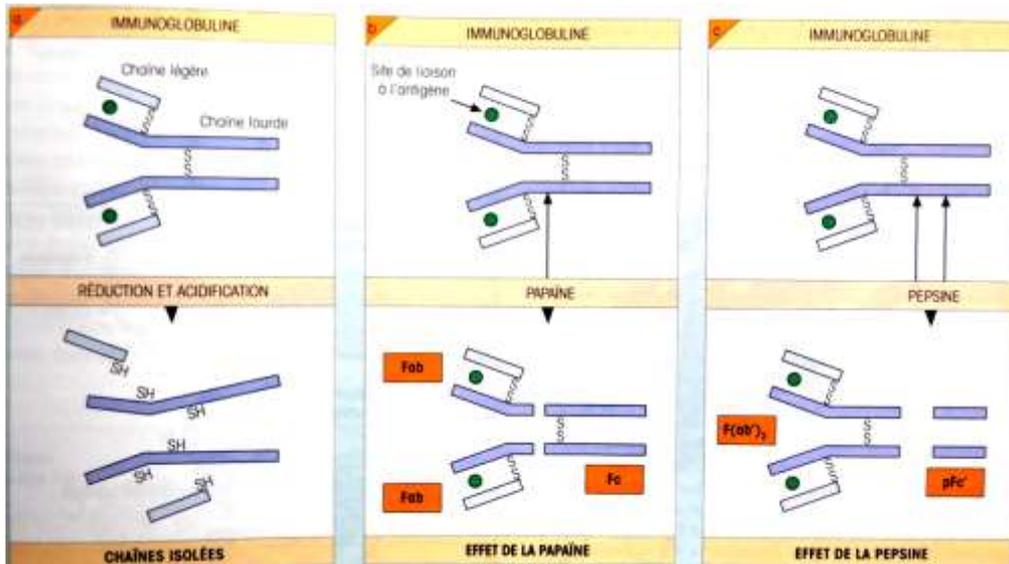


Figure 3: Effets de la digestion d'un anticorps par la papaïne et la pepsine.<sup>(15)</sup>

Au niveau des domaines variables des deux types de chaînes, on retrouve des régions hypervariables, qui sont impliquées intimement dans la liaison avec l'antigène et donc la spécificité de l'anticorps. On les appelle les CDR (*Complementary Determining Regions*) ou régions déterminant la complémentarité. Elles sont au nombre de trois pour chaque partie variable : CDR1, CDR2, CDR3.

Des segments peptidiques intermédiaires, appelés régions charpentes FR (*Framework Region*), permettent un repliement des domaines variables sous forme de boucles, rapprochant ainsi les CDR les uns des autres afin de former une région complémentaire de l'épitope : le paratope.<sup>(12,13,15)</sup>

Enfin, certaines classes d'immunoglobulines (IgG, IgD, IgA) sont composées d'une région charnière, riche en résidus proline, ce qui la rend particulièrement flexible lors de la formation des complexes immuns avec différents antigènes. Cette région contient un nombre variable de ponts disulfures<sup>(12,13)</sup>.

Les immunoglobulines subissent des modifications post-traductionnelles, intervenant dans la formation de leur structure : les glycosylations. Celles-ci sont spécifiques d'espèce et de tissu et varient en fonction des isotypes. Elles sont importantes pour la liaison de l'anticorps avec différentes molécules ou récepteurs.

Des chaînes glucidiques (oligosaccharides) séparent les chaînes lourdes des anticorps (au niveau des domaines C<sub>H</sub>2 des chaînes  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  et au niveau des domaines C<sub>H</sub>3 des chaînes  $\mu$  et  $\epsilon$ ) afin d'améliorer l'accessibilité à leur environnement. Cette accessibilité permet une

meilleure interaction des immunoglobulines avec le système du complément et certains récepteurs (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII et Fc $\gamma$ RIII).<sup>(12,13)</sup>

### c. Les différentes classes d'immunoglobulines

On peut classer les immunoglobulines (*Ig*) selon leur déterminant antigénique, autrement dit leur comportement en tant qu'antigène lors de leur mise en contact avec des anticorps les reconnaissant.

On dénombre 3 types de déterminants : les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques.

- Les déterminants isotypiques sont présents sur les parties constantes des chaînes lourdes et légères et caractérisent les classes et sous-classes d'immunoglobulines. Ils sont présents chez tous les membres d'une espèce. C'est ce déterminant qui est utilisé pour la classification des immunoglobulines, développée plus en détails dans le paragraphe suivant.
- Les déterminants allotypiques sont des variants des gènes codant les régions constantes des chaînes lourdes, correspondant à des allèles. Ils diffèrent d'un animal à l'autre de la même espèce. Exemple : G1m définit les allotypes de la chaîne lourde d'IgG1 et Km ceux des chaînes légères  $\kappa$ .
- Les déterminants idiotypiques correspondent à la diversité des sites de fixation de l'antigène (paratope), qui dépendent de la structure des régions hypervariables. Ils sont propres à chaque individu.

Comme dit précédemment, il existe chez l'homme cinq classes d'immunoglobulines : les IgG, IgM, IgA, IgD et IgE.

Elles sont réparties différemment et ont des fonctions spécifiques au sein du système immunitaire. Certaines d'entre elles possèdent des sous-classes. Avec ces classes et sous-classes, on obtient neuf isotypes (classification selon les déterminants isotypiques).

Ce sont les séquences des régions constantes des chaînes lourdes qui définissent les différentes classes d'immunoglobulines. La structure de la région charnière définit les sous-classes d'immunoglobulines<sup>(13,14)</sup>.

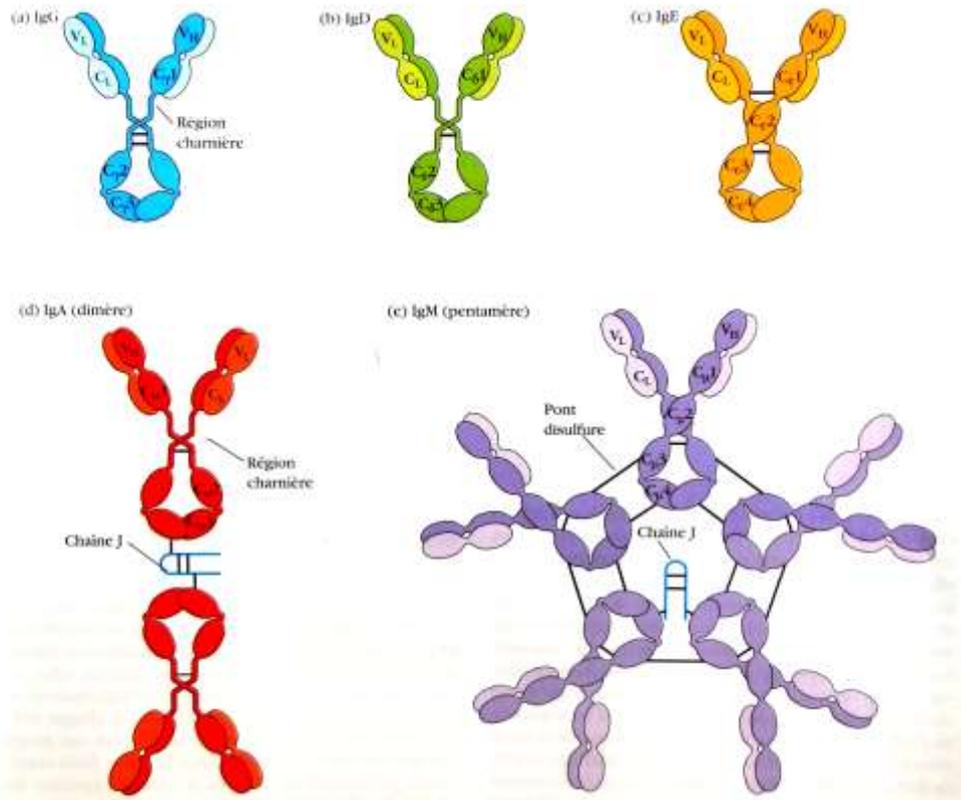


Figure 4: Structure générale des cinq principales classes d'immunoglobulines <sup>(12)</sup>.

- Les IgG sont des monomères répartis en quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) ayant diverses activités biologiques. Elles représentent la classe majoritaire (environ 75%) et sont réparties uniformément dans les compartiments intra et extravasculaires. Les IgG1 et 3 sont efficaces, les IgG2 le sont moins et les IgG4 sont considérées comme inactives. Les IgG (surtout IgG1) traversent le placenta pendant la grossesse afin de protéger le fœtus qui n'a pas de système immunitaire compétent.
- Les IgA sont divisées en deux sous-classes (IgA1 et IgA2) et se présentent généralement sous forme de dimères reliés par une chaîne J. Elles représentent 15 à 20% des immunoglobulines, et sont réparties principalement dans les sécrétions muqueuses (sécrétions bronchiques et urogénitales...), dans la salive, le lait (protection du nourrisson allaité), sous forme de complexe sécrétoire (liaison au récepteur poly-Ig). Ce complexe permet de faciliter le transport des IgA et de les protéger de la protéolyse. Les IgA exercent leur action au niveau des tractus respiratoire, gastro-intestinal et génital. L'IgA1 est le plus souvent monomérique et se

trouve dans le sérum, tandis que l'IgA2 est plus présente dans les sécrétions, sous forme dimérique.

- Les IgM sériques sont sous forme de pentamères (configuration permettant d'activer le complément) et représentent 10% des immunoglobulines. On les retrouve essentiellement dans le compartiment intravasculaire. Elles sont sous forme de monomères lorsqu'elles se trouvent au niveau de la membrane des lymphocytes B immatures « pré-B ». Ce sont les anticorps « naturels » produits par les lymphocytes B lors de la réponse primaire.
- Les IgD sont des monomères qui représentent moins de 1% des immunoglobulines sériques. Elles fonctionnent comme un récepteur transmembranaire sur les lymphocytes B matures. On ne connaît pas précisément leur activité biologique.
- Les IgE sont des monomères qui représentent moins de 0,01% des immunoglobulines. Les IgE sériques comptent pour 50% des IgE totales du corps. Les autres 50% sont liés aux mastocytes et aux basophiles via un récepteur de haute affinité FcεRI. La liaison de l'IgE à ce récepteur entraîne la dégranulation des mastocytes et basophiles qui libèrent alors de l'histamine capable de tuer les pathogènes. Cette classe d'immunoglobulines joue un rôle dans l'immunité parasitaire (protection contre les helminthes) ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. Dans les pays développés, cette immunoglobuline est souvent associée aux maladies allergiques (asthme, rhinite allergique).<sup>(12,13,14)</sup>

#### d. Génétique de la diversité et de la fonction des anticorps

Les immunoglobulines sont codées par de multiples segments de gènes germinaux qui subissent des modifications (un réarrangement somatique) dans les cellules B en développement, aboutissant à une grande diversité des anticorps. Les régions variables des immunoglobulines sont construites par la jonction de différents segments géniques :  $V_H$  (*Variable*),  $D_H$  (*Diversité*),  $J_H$  (*Jonction*) pour la chaîne lourde et  $V_L$  et  $J_L$  pour la chaîne légère. Il existe un segment génique C codant pour les parties constantes. Ces segments sont répartis sur différents chromosomes : le chromosome 22 pour la chaîne légère  $\lambda$ , le chromosome 2 pour la chaîne légère  $\kappa$  et le chromosome 14 pour la chaîne lourde.

La recombinaison débute au niveau la chaîne lourde. Si le réarrangement est productif, la recombinaison a lieu au niveau de la chaîne légère  $\kappa$  (ou  $\lambda$  si le réarrangement de la chaîne  $\kappa$  n'est pas productif). Un segment  $D_H$  est tout d'abord recombiné à un segment  $J_H$ . Puis un

segment  $V_H$  vient rejoindre la séquence DJ. L'ADN (*Acide DésoxyriboNucléique*) réarrangé est ensuite transcrit, puis après épissage de l'ARN (*Acide RiboNucléique*) le segment V est joint au segment C. Enfin, le réarrangement se produit au niveau de la chaîne légère selon le même processus (excepté le segment D qui n'est pas présent). Le réarrangement se fait de façon aléatoire. Il existe potentiellement  $6,5 \cdot 10^3$  recombinaisons différentes de chaînes lourdes et 365 de chaînes légères. Chaque chaîne lourde peut s'apparier à chaque chaîne légère, la diversité du répertoire d'immunoglobulines peut donc atteindre  $10^6$  combinaisons différentes.

Le réarrangement se fait selon plusieurs étapes. Tout d'abord, le RSS (*Recombination Signal Sequence*) guide la recombinaison entre les segments géniques, il assure la jonction des segments géniques appropriés. Les recombineses RAG-1 et RAG-2 (*Recombinaison-Activating Genes*) reconnaissent le RSS (formation d'un complexe synaptique) et assurent la catalyse de la réaction de clivage des brins codant les gènes. Pour finir, les étapes de modification des jonctions et leur ligation sont effectuées par un complexe d'enzymes (Artemis, TdT –*désoxynucléotidyl-Transférase Terminale* -, ADN ligase IV et autres facteurs NHEJ –*non homologous end-joining factors*-).<sup>(12,13,15)</sup>

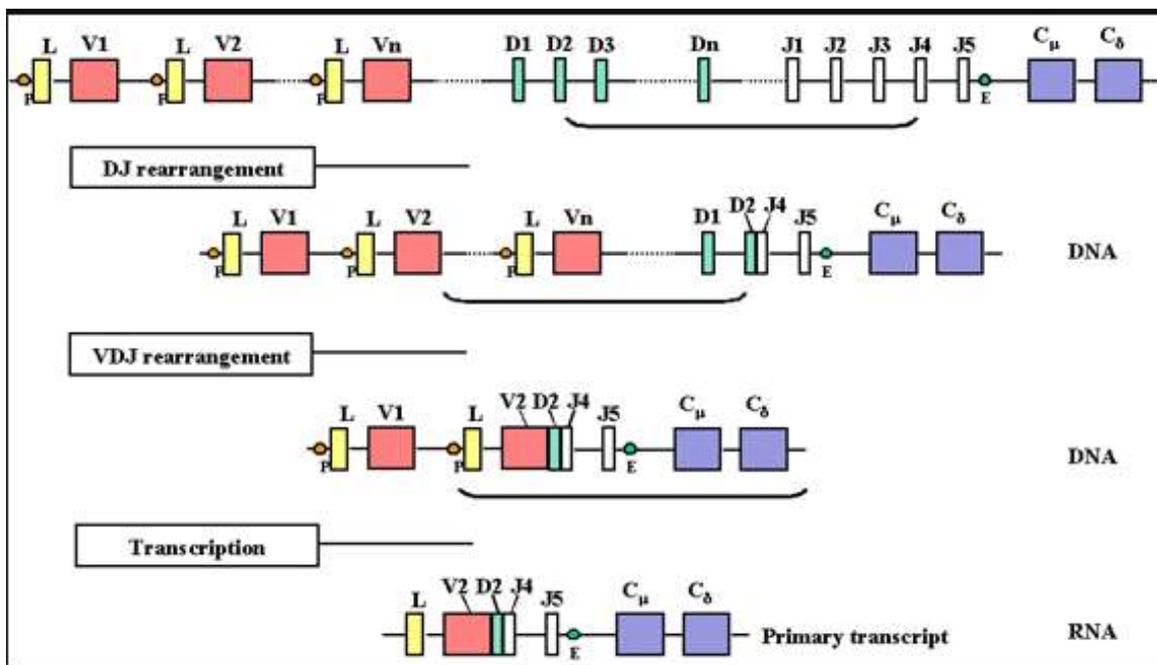


Figure 5: Recombinaison des segments V, D et J (chaîne lourde) lors du réarrangement des gènes d'immunoglobulines<sup>(16)</sup>.

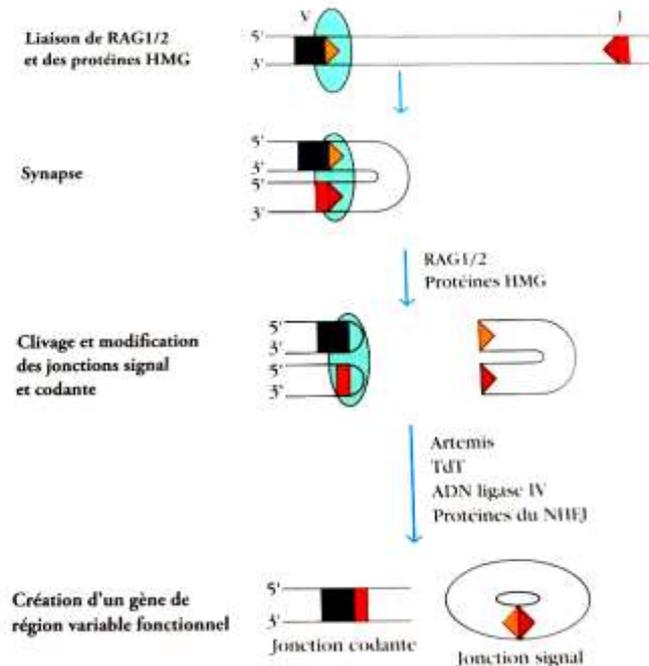


Figure 6 : Vue d'ensemble de la recombinaison des gènes d'immunoglobulines <sup>(12)</sup>.

A la suite de la production d'un répertoire diversifié d'anticorps, la stimulation des cellules B par un antigène entraîne un processus d'hypermutation somatique (ou maturation de l'affinité) qui améliore l'affinité des anticorps pour l'antigène et permet ainsi l'extension de la diversité du répertoire.

Ce processus n'affecte que les domaines variables des chaînes lourdes et légères. Elle met en jeu l'enzyme AID (*Activation-Induced cytidine Deaminase*) qui induit la désamination de la cytidine en uracile, provoquant ainsi des mutations qui modifient l'affinité des anticorps pour l'antigène. Les cellules B ayant des anticorps de haute affinité survivent tandis que celles de basse affinité meurent par apoptose. Certaines cellules B, rendues autoréactives par le processus d'hypermutation et agissant ainsi contre les molécules du soi, sont également éliminées par apoptose, à l'exception de certaines cellules B autoréactives présentes en périphérie (cependant, sans stimulation par les cellules T, elles disparaissent). <sup>(12)</sup>

### e. Fonctions effectrices des anticorps

Les anticorps ont deux grands rôles. Premièrement, ils neutralisent les agents pathogènes en formant un complexe avec les antigènes. Secondairement, ils présentent cet antigène aux

autres cellules et molécules du système immunitaire afin de l'éliminer (via l'opsonisation, la fixation au complément et l'ADCC). Les différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines présentent différentes spécificités quant à ces rôles. Ceci est déterminé par la nature de la région constante de ces anticorps <sup>(12,13)</sup>.

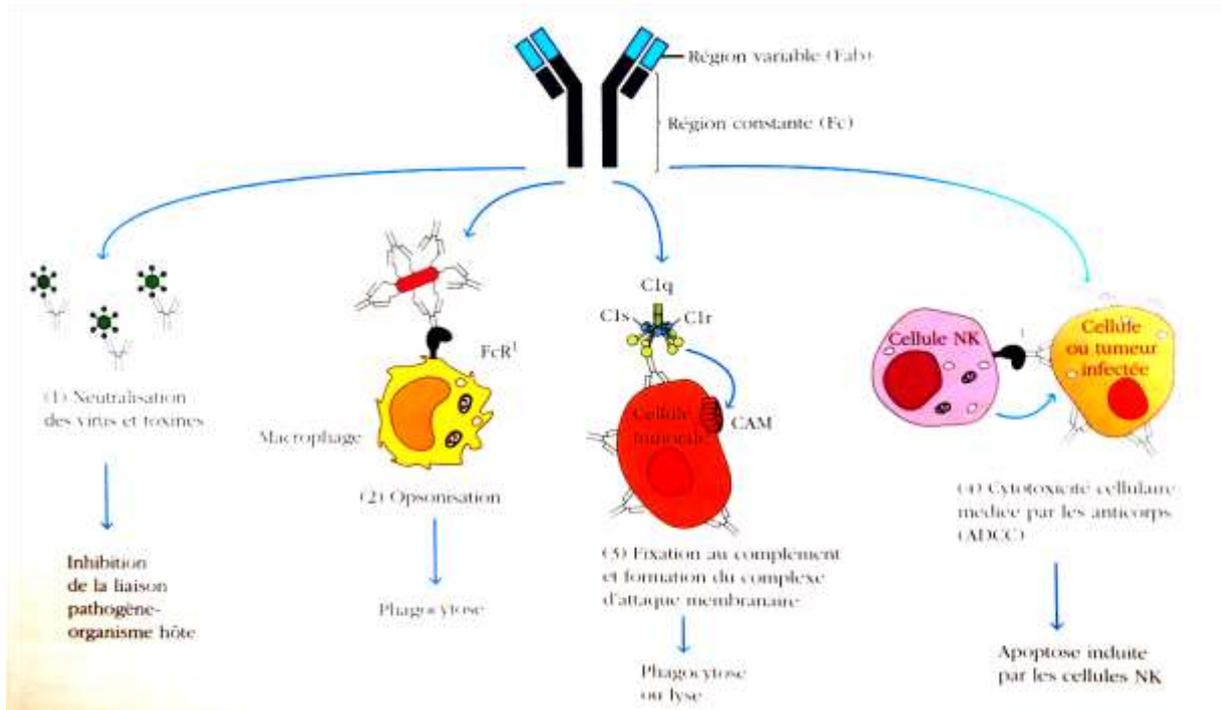


Figure 7 : Les quatre grandes catégories des fonctions effectrices des anticorps <sup>(12)</sup>.

### i. Les récepteurs Fc de l'IgG

Ces récepteurs sont exprimés par les monocytes/macrophages, les neutrophiles, les cellules NK. Il en existe trois sortes : les FC $\gamma$ RI, FC $\gamma$ RII, FC $\gamma$ RIII, exprimés de façon constitutive sur les différents types cellulaires et dont l'expression peut augmenter sous l'effet de certains facteurs comme les cytokines. L'activation de ces récepteurs est induite par pontage avec des motifs ITAM ou ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation or Inhibitory Motifs*) présents dans la région cytoplasmique des cellules. La phosphorylation des motifs ITAM déclenche des activités de phagocytose, ADCC (*Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps*) ou libération de médiateurs. La phosphorylation des motifs ITIM bloque l'activation cellulaire. Ceci permet une régulation de la réponse immunitaire. <sup>(13)</sup>

### *ii. Neutralisation*

Les anticorps neutralisants se lient aux pathogènes (bactéries, virus, toxines) via leur fragment Fab. Ils forment ainsi un complexe avec l'antigène qui est généralement phagocyté par des macrophages. Ainsi, les anticorps empêchent l'entrée des pathogènes dans les cellules, leur adhésion à ces cellules et donc empêchent l'infection de l'hôte. Cette fonction est portée par les IgG dans le compartiment extracellulaire et par les IgA au niveau des surfaces muqueuses de l'organisme.

Physiologiquement, cette façon d'éliminer les pathogènes est la lutte la plus efficace contre les infections. Cependant, les pathogènes prolifèrent rapidement et, en outre, peuvent générer des variants génétiques qui ne seront pas reconnus par les anticorps neutralisants et ne seront donc pas éliminés (cas du VIH et de la grippe) <sup>(12,14)</sup>.

### *iii. Opsonisation*

L'opsonisation vient du grec « rendre savoureux ». C'est-à-dire que les anticorps ont la capacité de renforcer la capture des antigènes par les phagocytes, dans le cas où certains antigènes ne peuvent subir de phagocytose directe. L'opsonisation permet donc de favoriser la phagocytose par les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles). Cette phagocytose se fait via le fragment Fc des immunoglobulines qui se lie au récepteur FcR présent à la surface des phagocytes. Cette liaison permet l'internalisation de l'antigène fixé sur la partie variable de l'anticorps, qui est ensuite détruit par la cellule phagocytaire (digestion dans les lysosomes). Cette fonction d'opsonisation est portée par les IgG et IgA <sup>(12,14)</sup>.

### *iv. Fixation au complément*

La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) correspond à l'activation de la voie classique du complément par le complexe anticorps-antigène. Cette activation permet l'initiation d'une cascade de réactions qui mènent à la génération du complexe d'attaque membranaire (CAM) avec les composants C7, C8 et C9 du complément. Ce CAM perce la membrane du pathogène qui lui est présenté, ce qui conduit à sa lyse. Le complexe immunitaire peut également être phagocyté par les cellules exprimant les récepteurs de C3. Les IgM sont très efficaces pour fixer le complément, ainsi que l'IgG3 <sup>(12,14)</sup>.

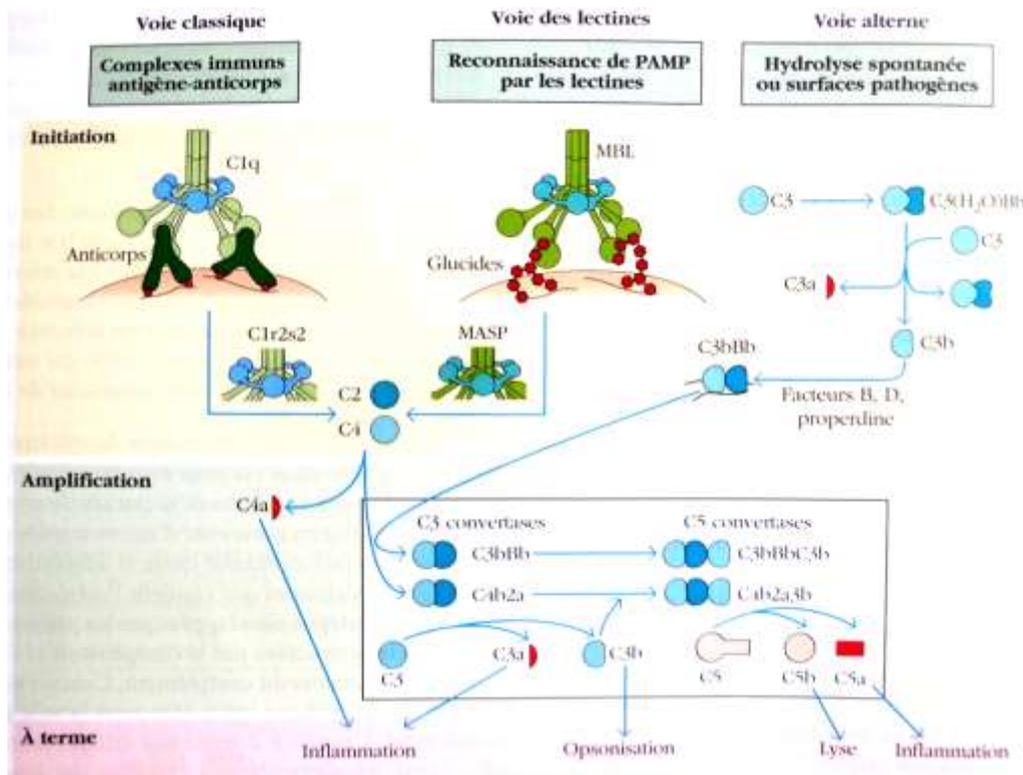


Figure 8: Voies d'activation du complément <sup>(12)</sup>.

#### v. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC met en jeu l'activité de cellules cytotoxiques, dont les cellules NK et les granulocytes. Celles-ci possèdent à leur surface des récepteurs au fragment Fc des anticorps (dont le récepteur Fc $\gamma$ RIII). La liaison du complexe immunitaire à ces récepteurs entraîne l'activation du système perforine-granzyme des cellules NK. Ce système induit l'apoptose de la cellule pathogène. Les IgG1 et IgG3 sont capables d'induire l'ADCC <sup>(12,14)</sup>.

#### f. Affinité et avidité

L'affinité d'un anticorps correspond à la force d'interaction entre le paratope et l'épitope. Elle peut être définie par la somme des forces attractives et répulsives résultant de la liaison d'un fragment Fab monovalent à son épitope. Cette interaction étant réversible, il est possible de lui appliquer la loi d'action des masses avec une constante d'équilibre K permettant de calculer le degré d'affinité. Cette notion d'affinité étant appliquée à un fragment monovalent d'anticorps, la notion d'avidité appliquée à une plurivalence est entrée en jeu. L'avidité dépend de l'ensemble des affinités de chaque site de liaison pour un épitope. Cette notion est

plus adaptée que celle d'affinité, car les anticorps sont au moins divalents et la plupart des antigènes naturels sont polyvalents. Une liaison polyvalente est beaucoup plus stable qu'une liaison monovalente, car l'énergie de liaison est augmentée (augmentation de la valeur de la constante d'équilibre  $K$ ).<sup>(13)</sup>

## 2. Les anticorps monoclonaux

Le sérum contient des anticorps polyclonaux, issus de plusieurs clones de cellules B et dirigés contre différents épitopes de l'antigène ou contre des antigènes différents. Ce sont les anticorps produits lors d'une réponse immunitaire contre un agent infectieux. L'avantage de ces anticorps est de permettre des réactions d'agglutination et d'immunoprécipitation, grâce à leur capacité à former des complexes immuns importants. Cependant, certains de ces anticorps peuvent parfois avoir des réactions croisées contre d'autres antigènes proches.

Ceci va entraîner des réponses variables, parfois même au sein d'un même individu.

Les anticorps monoclonaux permettent d'éviter ces réactions croisées. Ils sont le produit d'un seul clone de cellule B et sont donc identiques et dirigés contre un même épitope de l'antigène, d'où leur extrême spécificité.

Ces anticorps monoclonaux sont artificiellement produits contre un antigène spécifique. De ce fait, ils sont utilisés en thérapeutique en tant que biothérapies ciblées dans le traitement de certains cancers ou de la polyarthrite rhumatoïde, par exemple. Ils ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe « mab » pour « monoclonal antibody ».

On dénombre quatre classes d'anticorps monoclonaux : les anticorps murins, chimériques, humanisés et humains. Les anticorps murins étant très immunogènes, de nouvelles classes d'anticorps ont été produites, afin de diminuer les effets indésirables mais également d'augmenter leur spécificité<sup>(12,15,16,17)</sup>.

### a. Les différents types d'anticorps monoclonaux et leur obtention

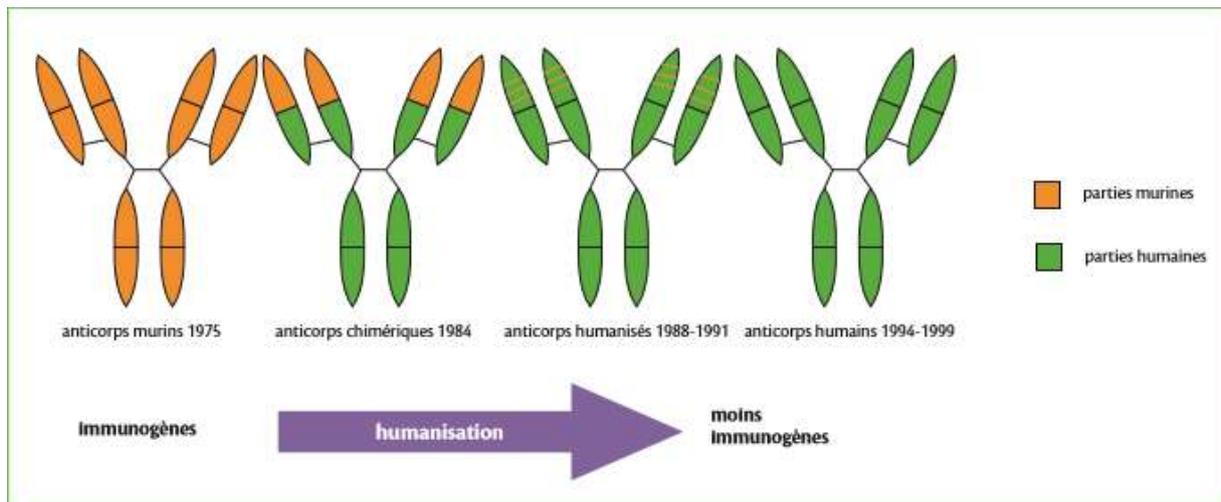


Figure 9 : Les différents anticorps monoclonaux <sup>(19)</sup>.

#### i. Anticorps murins

Les anticorps monoclonaux murins sont les premiers à avoir été produits, en 1975, par César Milstein et Georges Köhler, ce qui leur a valu le prix Nobel de médecine en 1984.

Pour ce faire, ils ont mis au point la technique de l'hybridome, qui consiste en la fusion d'une cellule de souris B productrice d'anticorps avec une cellule de myélome.

L'antigène voulu est injecté à une souris. On procède à des rappels ainsi qu'à des saignées afin de vérifier que la souris produit bien les anticorps contre l'antigène injecté. Les cellules lymphoïdes de sa rate, qui ont une durée de vie limitée *in vitro*, sont ensuite récupérées. Elles sont fusionnées à des cellules myélomateuses préalablement cultivées et sélectionnées *in vitro*, ce qui confère l'immortalité à l'hybride ainsi formé. Cette fusion se fait en présence de polyéthylène glycol, qui est un fusogène chimique. Cependant, il est possible que deux cellules de myélome fusionnent et l'hybride ainsi formé entre en compétition avec les cellules B-myélome. Pour éviter cela, les cellules de myélome sont rendues déficientes en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT négatif). En effet, cette enzyme est nécessaire à la synthèse d'ADN via la voie de « récupération ». Il existe une autre voie de synthèse de l'ADN, la voie « de novo », qui est inhibée par l'aminoptérine, qui est un antibiotique. C'est pour cela que l'on place le mélange de cellules (cellules parentes, cellules hybrides B-myélome ou myélome-myélome) sur un milieu de culture sélectif appelé HAT (*Hypoxanthine, Aminoptérine, Thymidine*). Ainsi, seuls les hybrides B-myélome survivent (la cellule B ayant fourni l'HGPRT à l'hybride, celui-ci résiste à l'aminoptérine et utilise la voie

de récupération pour synthétiser l'ADN), et les hybrides cancéreux HGPRT négatifs sont donc éliminés. Les cellules de myélome sélectionnées au départ ont également perdu la capacité de produire des immunoglobulines (Ig négatif). On s'assure ainsi que les anticorps produits par l'hybridome proviennent de la cellule B de la rate de souris et non de la cellule myélomateuse, celle-ci ne conférant donc que l'immortalité à l'hybridome.

Une fois l'hybridome formé et produisant des anticorps, on passe à l'étape de clonage qui se fait par dilution limite, puis on fait un criblage des clones via la méthode ELISA. Les clones spécifiques obtenus sont stockés par cryopréservation (azote liquide + 10% de DMSO), ce qui permet la conservation de 1 à 10 millions de cellules.

Ces clones sont ensuite utilisés *in vivo* ou *in vitro* afin de produire des anticorps monoclonaux.

La méthode *in vitro* consiste en la culture des hybridomes dans des flacons de culture de tissus, l'anticorps étant sécrété dans le milieu. Des méthodes industrielles à très hautes densités de production ont été mises au point pour répondre à la demande croissante d'anticorps monoclonaux (utilisation d'incubateurs spéciaux appelés cytoulteurs).

La seconde méthode, *in vivo*, consiste en l'injection des hybridomes dans la cavité péritonéale d'une souris compatible, les anticorps étant sécrétés dans le liquide d'ascite. Des souris de même souche sont utilisées pour la production des hybridomes et pour le clonage, pour des raisons d'histocompatibilité. Sont également utilisées des souris SCID (*Severe Combined ImmunoDeficiency* ou *Déficit Immunitaire Combiné Sévère*), plus coûteuses, qui permettent de produire des anticorps murins plus spécifiques et faciles à purifier. Les anticorps produits par les deux méthodes sont ensuite purifiés, par chromatographie en général.

La production de ces anticorps peut prendre trois à six mois.

(12,19,20)

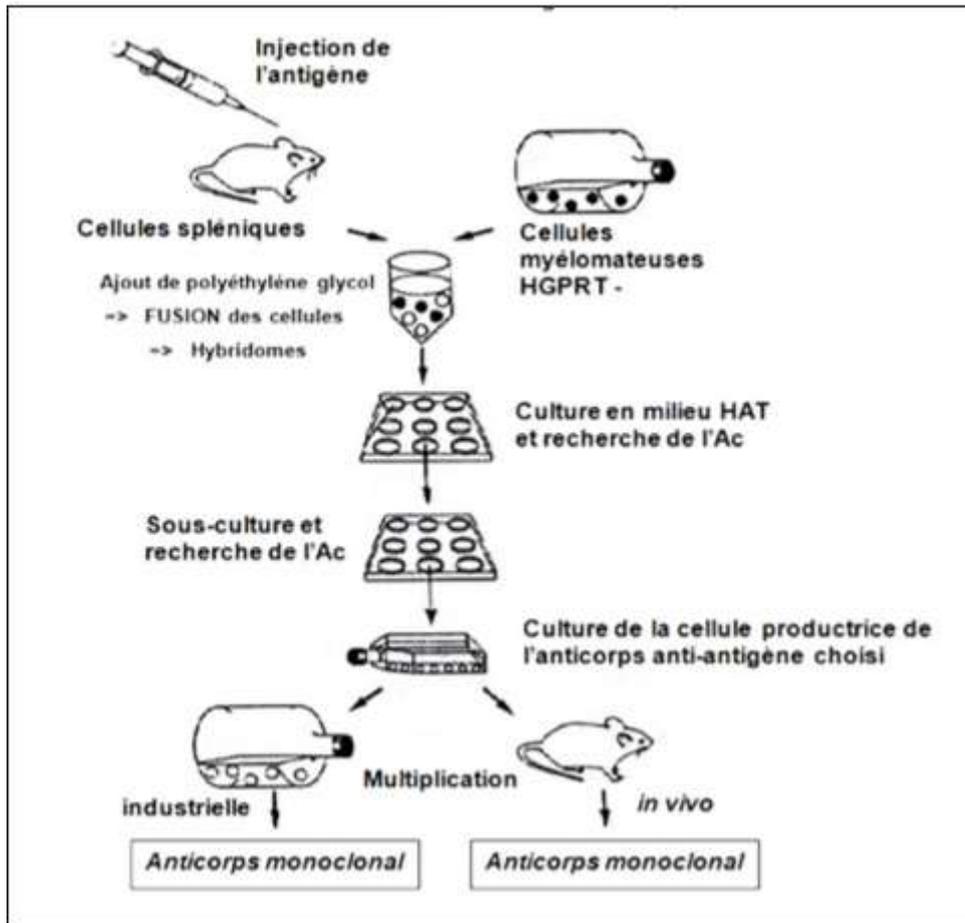


Figure 10: Procédé de production d'anticorps monoclonaux spécifiques d'un antigène donné selon la méthode de C.Milstein et G.Köhler <sup>(20)</sup>.

Les anticorps murins comprennent le suffixe « -omab » dans leur dénomination, le « o » venant de « mouse ». Le premier anticorps monoclonal murin a été mis sur le marché en 1986 : le muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®), anticorps contre l'antigène CD3 des lymphocytes T humains, utilisé dans le traitement des épisodes de rejet aigu des allogreffes rénales. Cependant, l'utilisation des anticorps murins en thérapeutique a montré l'apparition, chez l'homme, d'anticorps humains anti-anticorps de souris « HAMA » (*Human Anti-Mouse Antibody*). Ces « HAMA » s'accompagnent d'une diminution de l'efficacité du médicament ainsi que de l'apparition d'effets secondaires indésirables. C'est pourquoi on a cherché à produire des anticorps de plus en plus « humains », en diminuant les parties murines qui sont immunogènes <sup>(18,21)</sup>.

## *ii. Anticorps chimériques*

Ces anticorps ont été produits pour la première fois en 1984. Ils sont chimériques, c'est-à-dire qu'ils contiennent à la fois des parties humaines et à la fois des parties murines. Ils sont produits par modification des anticorps murins via recombinaison génétique. Il y a fusion des gènes codant les parties variables ( $V_H$  et  $V_L$ ) d'un anticorps murin avec des gènes codant les parties constantes ( $C_H$  et  $C_L$ ) d'une immunoglobuline humaine. En général, la partie constante de chaînes lourdes d'une IgG1 humaine et la partie constante de chaînes légères  $\kappa$  humaines sont utilisées.

Des anticorps à 75% humains sont ainsi obtenus, moins immunogènes que les anticorps murins (épitopes immunogènes au niveau des domaines constants  $C_{H2}$  et  $C_{H3}$  qui sont ici remplacés par des domaines humains). Le profil de tolérance de ces anticorps monoclonaux est augmenté, ils deviennent plus faciles d'utilisation. Cependant, il reste une partie murine non négligeable qui peut tout de même entraîner des réactions d'immunisation avec production d'anticorps anti-souris.

Les anticorps chimériques présentent une affinité et une spécificité équivalentes à celles des anticorps murins parentaux. Le fait d'adjoindre une partie humaine permet de varier les isotypes des anticorps et de manipuler leurs fonctions. Il y a également une augmentation de la durée de vie des anticorps, en passant d'une vingtaine d'heures pour les anticorps murins à plusieurs jours pour les anticorps chimériques (demi-vie de 21 jours pour les immunoglobulines G humaines endogènes).

Les anticorps monoclonaux chimériques comprennent le suffixe « -ximab » dans leur dénomination.

(17,18,20,22)

## *iii. Anticorps humanisés*

Les anticorps monoclonaux humanisés ont été initialement produits entre 1988 et 1991. Tout comme les anticorps monoclonaux chimériques, ils sont produits par recombinaison génétique. Il y a greffe de régions hypervariables murines (CDR) sur des régions « charpentes »  $V_H$  et  $V_L$  humaines (donc greffe au niveau des parties variables d'immunoglobulines humaines). Les anticorps humanisés sont très peu immunogènes car ils ne possèdent que très peu de parties murines (seulement les parties hypervariables). Ils sont à 90% humains. Les domaines hypervariables sont ceux qui sont en contact étroit avec l'antigène, il y a donc conservation de la spécificité de l'anticorps murin parental.

Cependant, l'affinité n'est pas toujours aussi élevée que l'anticorps d'origine, d'où l'importance de bien choisir les domaines hypervariables murins que l'on veut utiliser. La production requiert ainsi une analyse fine des séquences humaines et murines devant être fusionnées, afin d'obtenir les anticorps humanisés les plus affins et stables possibles. On cherche à conserver la structure du site de liaison à l'antigène afin d'obtenir une affinité proche de celle de départ.

Une autre méthode de production d'anticorps humanisés, appelée « resurfacing », consiste à modifier sur un anticorps murin (au niveau des régions FR) certains acides aminés localisés en surface afin de construire des régions variables humanisées.

Les anticorps monoclonaux humanisés comprennent le suffixe « -zumab » dans leur dénomination et possèdent des caractéristiques et fonctions très intéressantes pour l'immunothérapie.

(17,18,19,22,23)

#### ***iv. Anticorps humains***

Les anticorps monoclonaux humains sont apparus au début des années 1990.

Il existe plusieurs méthodes de production, via l'utilisation de souris transgéniques (*in vivo*) ou via l'utilisation des méthodes de phage et ribosome display (*in vitro*). Il existe également une approche mettant en jeu des lymphocytes B humains, qui se trouve être la plus ancienne.

Immortalisation et clonage de lymphocytes B humains : La première étape de la synthèse consiste à isoler des cellules B mémoires de patients immunisés (l'immunisation peut également se faire *in vitro*), en les prélevant dans le sang périphérique ou bien dans la moelle osseuse. Ces lymphocytes B sont ensuite immortalisés via infection par le virus EBV (*Epstein Barr Virus*), ce qui permet la sécrétion d'anticorps de façon continue. Les cellules voulues sont sélectionnées par un test ELISA et sont mises en culture pendant 3 à 4 semaines. Ces cellules infectées peuvent également être fusionnées avec des cellules de myélome avant la mise en culture.

Cependant, cette méthode présente des limites, du fait des difficultés de clonage et de stabilisation des cellules B immortalisées entraînant un faible rendement. C'est pourquoi elle est toujours en développement, afin de pouvoir contourner ces limites (ajout d'un agoniste TLR ou d'un partenaire de fusion par exemple).

Aujourd'hui, les méthodes de production les plus utilisées dans la production d'anticorps monoclonaux humains sont les méthodes de phage et ribosome display ainsi que l'utilisation de souris transgéniques. <sup>(24,25)</sup>

Souris transgéniques : Ces souris ont subi une inactivation de leurs gènes codant pour les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Leurs cellules B ne sont donc pas matures et ne peuvent pas produire d'anticorps. Afin de restaurer cette fonction en produisant des anticorps de nature humaine, on a remplacé dans les cellules de la lignée germinatrice de ces souris les loci inactivés par des loci codant pour les gènes des chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines humaines, qui eux sont activés.

Cette insertion de loci peut se faire via une technologie appelée YACs (*Yeast Artificial Chromosomes*) ; elle utilise des levures pouvant transporter les fragments d'ADN génomique humains contenant les loci voulus. L'insertion peut également se faire via l'utilisation de fragments chromosomiques humains utilisés comme vecteurs de transgénèse ; c'est le cas des souris double-trans-chromosomiques.

Une fois les loci des gènes d'immunoglobulines humaines insérés dans les cellules germinatrices de souris, celles-ci sont immunisées contre un antigène. Ces souris génèrent alors des anticorps humains dans leur sérum, moelle osseuse et rate, dirigés contre l'antigène injecté (tests ELISA afin de vérifier la production des anticorps voulus). En effet, l'insertion de loci actifs entraîne la maturation des lymphocytes B qui, par le réarrangement des chaînes d'immunoglobulines, sont en capacité de produire des anticorps.

Les cellules B spléniques sont ensuite récupérées et couplées à des cellules de myélome afin de former des hybridomes selon la méthode de Milstein et Köhler. Ces hybridomes produisent des anticorps monoclonaux humains.

<sup>(22,26,27,28)</sup>

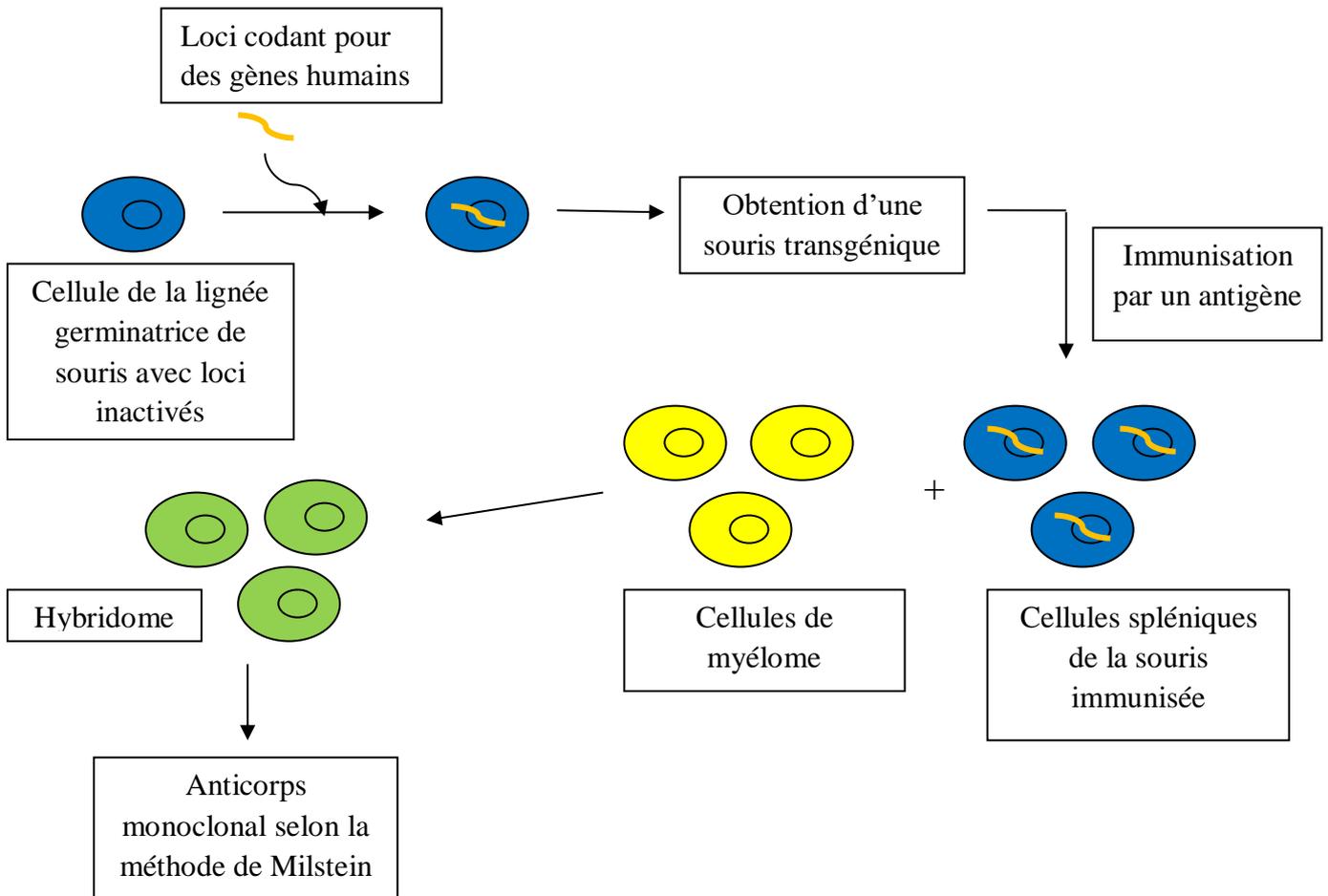


Figure 11: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode des souris transgéniques.

**Phage display** : C'est une méthode *in vitro* faisant appel à des répertoires d'anticorps. Des phages (virus à bactéries) filamenteux sont utilisés. Ils peuvent exprimer à leur surface des domaines  $V_H$  et  $V_L$  (ou  $V_H-C_H$  et  $V_L-C_L$ ) reliés entre eux par des petits peptides, ce grâce à une modification de leur génome. Il existe plusieurs types de répertoires, avec de multiples combinaisons possibles, permettant une diversité des anticorps produits. Des répertoires immuns peuvent être utilisés, avec des domaines issus de cellules B de patients présentant une maladie auto-immune ou de patients immunisés. Des répertoires avec des domaines issus de cellules naïves provenant d'individus sains peuvent également être utilisés. Enfin, il existe des répertoires de synthèse ou encore des répertoires hémi-synthétiques. Les répertoires immuns contiennent, en général, des anticorps très spécifiques en faible nombre. Tandis que les autres répertoires ont une plus grande diversité d'anticorps ; ceux-ci sont en revanche un peu moins spécifiques d'antigènes (il est plus compliqué d'obtenir des anticorps très spécifiques, ce qui se fait via l'utilisation de billes magnétiques, de différentes matrices...).

Une surface avec des antigènes immobilisés permet la sélection des phages exprimant les domaines voulus, ceux n'ayant pas de liaison spécifique avec l'antigène étant éliminés par lavage. Les phages sélectionnés sont ensuite introduits dans une bactérie *E.coli*, par infection, afin d'être amplifiés (co-infection avec des « helper phage », afin de permettre la production d'un sous-répertoire et l'enrichissement d'anticorps spécifiques d'antigènes). Il faut plusieurs cycles d'infection et d'amplification (2 ou 3) afin d'obtenir un enrichissement optimal.

Arrive ensuite une seconde sélection des phages par une méthode ELISA. Les domaines sont alors récupérés à partir des phages et greffés sur des fragments constants d'immunoglobulines humaines qui sont ensuite mises en culture afin d'obtenir des anticorps monoclonaux humains. Le premier anticorps monoclonal humain produit par la méthode du phage display est l'adalimumab (Humira®), un anti TNF $\alpha$ . (22,29)

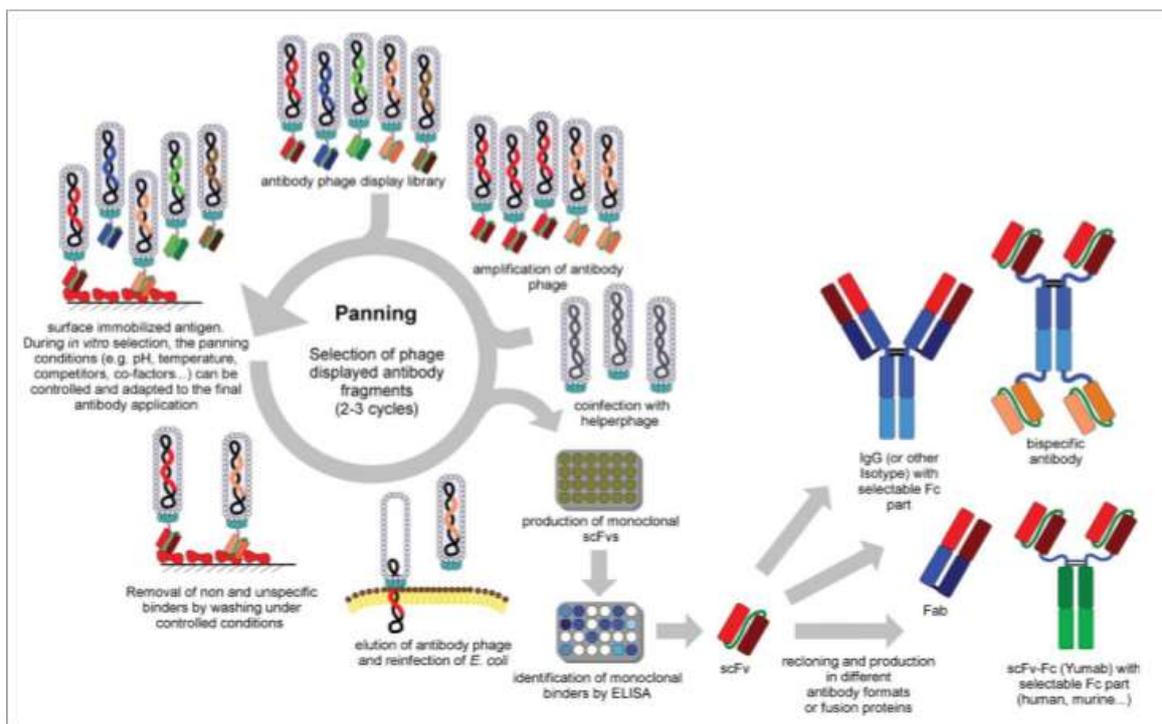


Figure 12: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode du phage display (29)

Ribosome display : C'est une méthode alternative au phage display. Contrairement à la méthode du phage display qui se déroule alternativement *in vitro* et *in vivo* avec utilisation de bactéries (*E.coli*), la méthode du ribosome display permet la production d'anticorps *in vitro*

exclusivement. Elle consiste en la traduction d'ARNm provenant de banques de données dans un système acellulaire, via la formation d'un complexe ARNm-ribosome-protéine.

Des fragments d'anticorps (ADN) sont isolés et transcrits en ARNm, qui sont stabilisés par l'ajout de séquences au niveau des parties 5' et 3' de la séquence initiale (inhibition de l'action des ribonucléases). Les ARNm sont ensuite traduits par des ribosomes et restent liés à ceux-ci puisqu'il n'y a pas de codon stop à la fin de ces ARNm. On obtient des complexes ternaires ARNm-ribosome-protéine. Ceux-ci sont passés sur un support fixe contenant des antigènes ce qui permet la sélection des complexes fixant spécifiquement l'antigène et l'élimination des complexes non spécifiques. Une fois les complexes dissociés, les ARNm voulus sont isolés et retranscrits en ADN, qui est amplifié par PCR. Plusieurs cycles sont initiés, permettant l'augmentation des affinités. Les fragments d'anticorps isolés au départ et ayant subi les différents cycles sont ensuite reformatés en immunoglobulines humaines entières <sup>(22,30,31)</sup>.

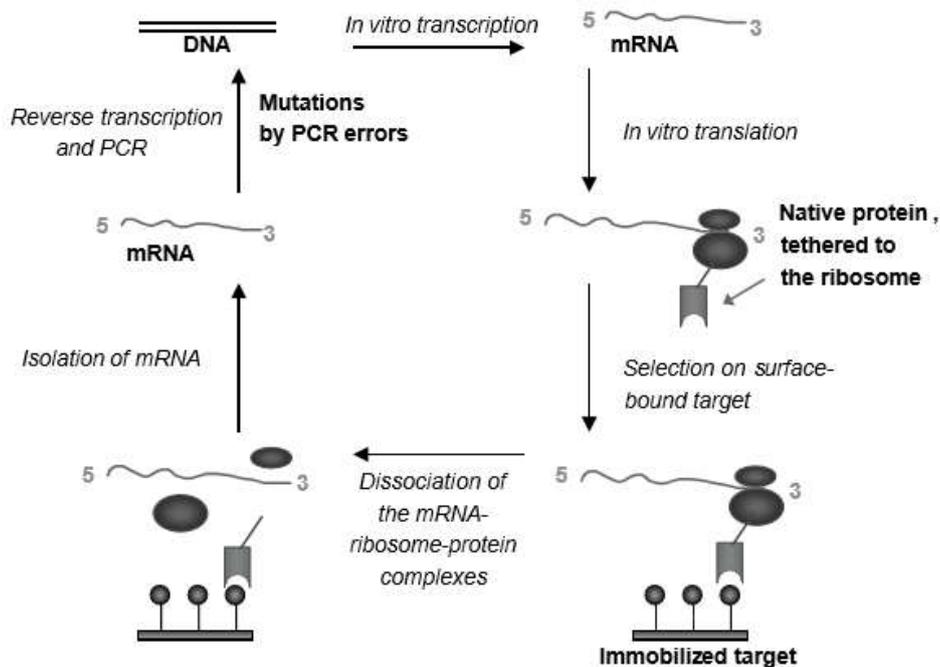


Figure 13: Production d'anticorps monoclonaux humains par la méthode du ribosome display <sup>(30)</sup>.

Les anticorps monoclonaux humains comprennent le suffixe « -umab » dans leur dénomination. Ils sont 100% humains ce qui améliore leur profil de tolérance par rapport aux autres catégories d'anticorps monoclonaux <sup>(18)</sup>.

## b. Mode d'action des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont différents modes d'action.

-Il existe des anticorps neutralisants, se liant à des antigènes solubles comme des toxines, cytokines ou virus, ou bien à des auto-antigènes. La liaison des anticorps à ces antigènes permet d'empêcher l'interaction entre ces molécules et leur cible cellulaire (exemple : anticorps dirigés contre le VEGF comme le bevacizumab).

-Il existe également des anticorps antagonistes, ciblant des récepteurs membranaires et empêchant ainsi la liaison de leurs ligands et donc leur fonctionnement. Ce sont des anticorps anti-récepteurs de cytokines ou de facteurs de croissance (exemple : tocilizumab utilisé contre le récepteur de l'IL-6, cetuximab utilisé contre l'EGFR), des anticorps anti-intégrines (exemple : efalizumab).

-Il existe aussi des anticorps cytolytiques, exerçant une activité cytotoxique après liaison à un antigène membranaire, ce qui peut être un effet recherché ou bien un effet indésirable. La portion Fc des anticorps doit être présente, car les fragments Fab seuls n'exercent pas d'activité cytotoxique. Cette activité est liée à l'activation de la voie classique du complément par les anticorps monoclonaux ou le recrutement de molécules cytotoxiques comme les cellules NK. Elle est principalement présente lors de l'utilisation d'IgG1. Pour éviter les effets cytotoxiques, il est donc préférable d'utiliser des anticorps IgG2 ou IgG4. Certains anticorps sont également capables d'induire l'apoptose par eux-mêmes. Exemples d'anticorps cytolytiques : les anticorps anti-rhésusD, le muromonab (antiCD3, induit l'apoptose des lymphocytes T).

Les anticorps monoclonaux utilisés contre le TNF- $\alpha$  membranaire et soluble sont une catégorie à part, car ils exercent plusieurs de ces activités à la fois pour certains. Ils sont utilisés dans le traitement de plusieurs maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde.<sup>(14)</sup>

Dans le domaine des chimiothérapies, des techniques de couplage d'anticorps avec des toxines ou des médicaments comme le méthotrexate ont été mises au point afin de rendre les anticorps plus efficaces contre les tumeurs. Des fragments d'anticorps ont également été introduits dans des cellules tumorales pour bloquer et moduler les fonctions de protéines intracellulaires<sup>(22)</sup>.

D'autres techniques d'optimisation des anticorps monoclonaux ont été mises au point. Comme, par exemple, la transformation des anticorps par voie chimique ou génie génétique afin de les rendre bispécifiques et de réaliser des pontages, ou bien des mutations au niveau

des fragments Fc afin d'améliorer les propriétés effectrices de ces anticorps, d'améliorer l'affinité contre un antigène, de diminuer leurs effets indésirables. Ces techniques d'optimisation ont à terme pour but de diminuer les doses d'anticorps nécessaires aux traitements et donc de réduire les coûts de ceux-ci, mais également de réduire les coûts de production en maîtrisant de nouveaux procédés <sup>(22)</sup>.

### c. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : aspect économique et indications thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux sont aujourd'hui des traitements en pleine expansion. Les premiers anticorps ont été utilisés à des fins thérapeutiques durant la deuxième moitié des années 1980, et les applications médicales ne cessent de progresser. En 2013, environ 35 anticorps monoclonaux étaient disponibles sur le marché, avec plus de 350 molécules en développement. Depuis 2014, 6 à 9 nouveaux anticorps monoclonaux sont mis sur le marché chaque année. En 2017, 10 anticorps devraient être approuvés afin d'être mis sur le marché, dont 9 n'ayant jamais été approuvés dans aucun pays (*cf. figure 14*) ; et 52 résultats d'études devraient voir le jour (dont 20 dans le cadre du cancer).

International non-proprietary name	Indication
Ocrelizumab	Multiple sclerosis
Avelumab	Merkel cell carcinoma
(Pending)	Advanced colorectal cancer
Inotuzumab ozogamicin	Hematological malignancy
Dupilumab	Atopic dermatitis
Sirukumab	Rheumatoid arthritis
Sarilumab	Rheumatoid arthritis
Brodalumab#	Psoriasis
Guselkumab	Plaque psoriasis
Romozosumab	Osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture

*Figure 14 : 10 anticorps monoclonaux en revue aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne pour une possible mise sur le marché en 2017 <sup>(32)</sup>.*

En 2015, le marché mondial des anticorps monoclonaux représentait environ 85 milliards de dollars. Il devrait être multiplié par 2, voire 3, d'ici 2024.

En 2015, les 3 biothérapies (dont 2 anticorps monoclonaux) les plus vendues ont été l'Humira® (14 milliards de dollars), le rituximab (7,33 milliards de dollars) et l'insuline glargine (7 milliards de dollars).

Les anticorps monoclonaux présentent de multiples indications.

Parmi les plus fréquentes, on retrouve les cancers, l'immunologie avec des maladies autoimmunes comme la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, le rejet de greffe et autres rhumatismes inflammatoires..., mais également l'ophtalmologie, l'infectiologie, la cardiologie ou certaines maladies génétiques.

(32,33,34,35,36,37)

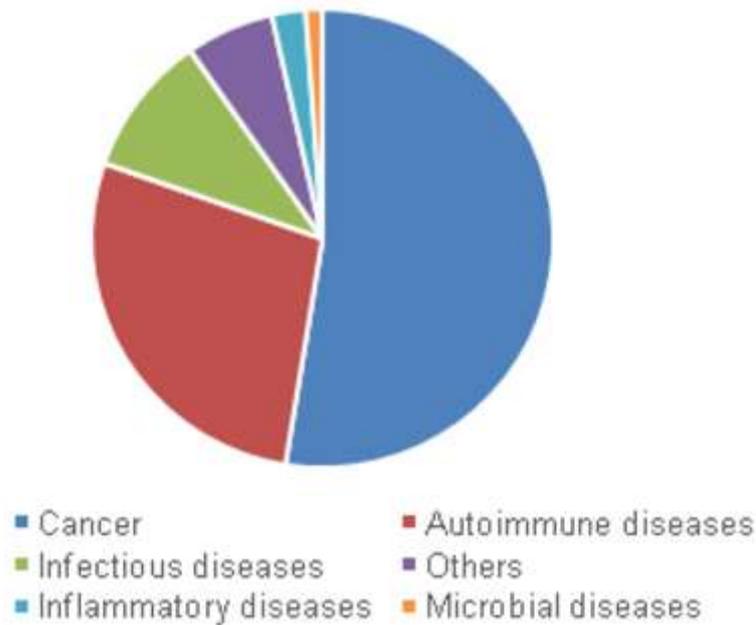


Figure 15: Marché des anticorps monoclonaux en 2016 par indication <sup>(38)</sup>.

## IV. La Polyarthrite rhumatoïde

### 1. Définition - épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique faisant partie des maladies auto-immunes et des maladies systémiques. Cette maladie est fréquente et touche entre 0,3 et 0,8% de la population adulte. L'âge moyen d'apparition s'observe entre 40 ans et 50 ans, mais il existe toutefois des débuts précoces (15-30 ans) ou tardifs (après 70 ans). La femme est trois fois plus touchée que l'homme avant 70 ans (4 femmes pour 1 homme), mais passé cet âge, cette tendance s'atténue progressivement. <sup>(39,40,41)</sup>

La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées, entraînant douleurs et gonflements des articulations, qui se déforment peu à peu. Les principales articulations touchées sont celles des mains, poignets et genoux, et ce de façon bilatérale et symétrique. En l'absence de traitement, ces poussées mènent à une incapacité fonctionnelle dans 20% des cas, d'où l'importance d'une prise en charge précoce. L'inflammation chronique touche la membrane synoviale (on parle de synovite) faisant la jonction entre deux os recouverts de cartilage et permettant la mobilité de l'articulation en assurant sa lubrification. L'inflammation entraîne une production excessive de liquide articulaire ainsi que la prolifération des cellules de la membrane synoviale (hypertrophie) rendant l'articulation douloureuse et gonflée. Lors de ce processus, certaines substances produites (enzymes protéolytiques, radicaux libres) lèsent progressivement l'os et le cartilage, qui s'amincit, aboutissant à la destruction de l'articulation <sup>(42,43,44)</sup>.

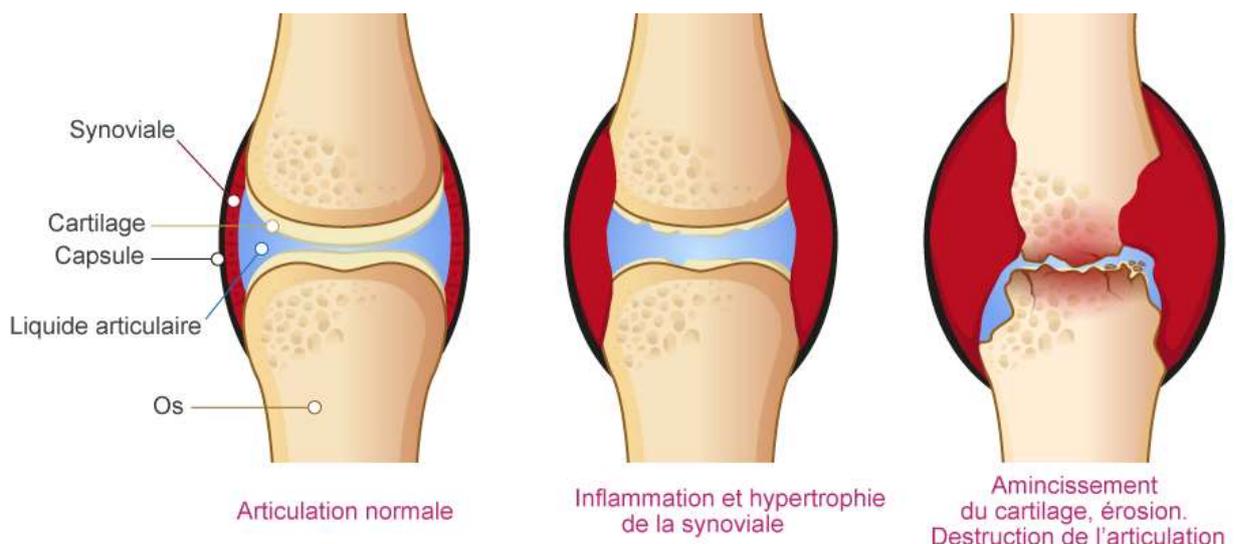


Figure 16: Schéma de l'altération progressive d'une articulation touchée par la polyarthrite rhumatoïde <sup>(42)</sup>.

Le mode d'entrée dans la maladie peut se faire brutalement, avec une importante altération de l'état général, ou bien de manière insidieuse, s'étalant sur plusieurs semaines ou mois (cas le plus fréquent). Les différents symptômes sont des douleurs et gonflements des articulations, souvent nocturnes, s'accompagnant d'un dérouillage matinal ou raideurs matinales. Il existe également des manifestations extra-articulaires, comme le syndrome de Gougerot-Sjögren (syndrome sec), des nodules rhumatoïdes et également des atteintes plus graves qui peuvent être oculaires, cardiaques, pulmonaires ou vasculaires. (41,42,43,45)

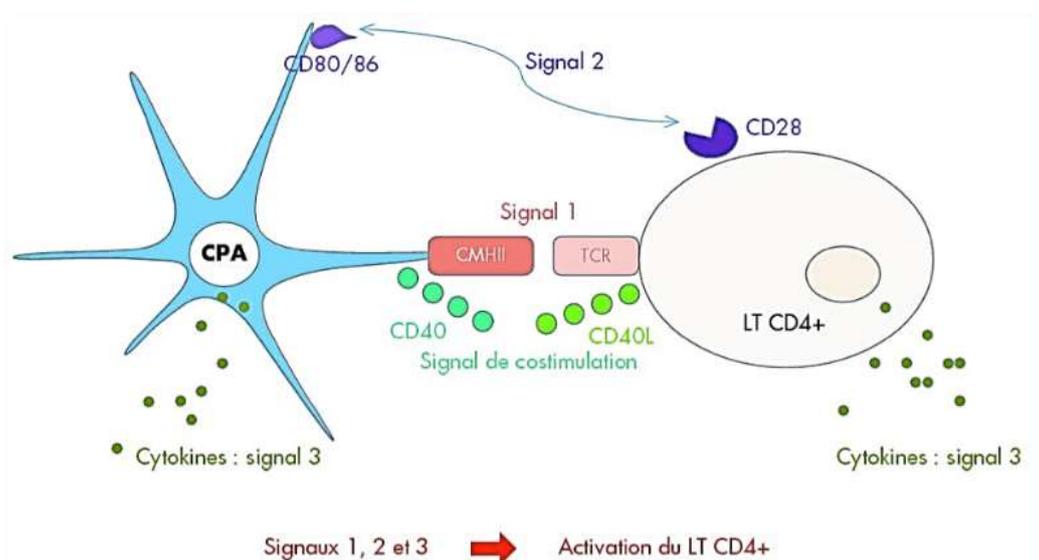
## 2. Etiologies

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie multifactorielle, dont les causes englobent des facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux, infectieux, psychologiques et environnementaux.

Les facteurs génétiques comptent pour environ 30% des facteurs déclenchant la maladie. La polyarthrite rhumatoïde n'est pas une maladie héréditaire, cependant il existe une prédisposition génétique, expliquant l'existence de plusieurs malades dans une même famille. L'étude de la prévalence de la maladie chez des jumeaux homozygotes a permis de mettre en évidence cette prédisposition génétique (taux de concordance de 15 à 30%).

Plusieurs gènes sont en cause (gènes du TCR, du système de l'apoptose, des séquences régulatrices du  $TNF\alpha$ ) dont les plus importants sont ceux codant pour le système HLA de classe II. Cette molécule est présente à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et permet d'initier la réponse immunitaire en présentant l'antigène aux lymphocytes T. Deux allèles sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie : HLA DR $\beta$ 1\*04 (ou DR4) dans 60% des cas et HLA DR $\beta$ 1\*01 (ou DR1) dans 30% des cas.

Figure 17 :  
Présentation de l'antigène au lymphocyte T via le CMHII ou HLA de classe II (46).



Malgré cette prédisposition génétique, tous les porteurs de ces gènes ne développent pas la maladie et, inversement, des personnes non porteuses de ces gènes peuvent la développer. Il est donc inutile d'effectuer un dépistage génétique qui n'a aucun intérêt diagnostique. En revanche, une fois la maladie déclarée et diagnostiquée, il peut être intéressant d'effectuer un groupage HLA dans un intérêt pronostique. <sup>(40,41,42)</sup>

Outre les facteurs génétiques, il existe d'autres facteurs pouvant déclencher la maladie. Des facteurs immunologiques sont retrouvés, comme les facteurs rhumatoïdes qui sont des immunoglobulines le plus souvent de type IgM dirigées contre une IgG (auto-anticorps anti-IgG). Il y a également des facteurs hormonaux, en particulier les estrogènes, ce qui expliquerait que la polyarthrite rhumatoïde survienne plus fréquemment chez la femme, en période de péri-ménopause. Certains agents infectieux peuvent également déclencher la maladie, en particulier le virus d'Epstein-Barr (EBV). Des anticorps circulants anti-EBV sont retrouvés chez 80% des patients et ce virus induit une synthèse accrue de molécules immunitaires participant à l'inflammation. Des facteurs psychologiques peuvent également être mis en cause : l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde survient fréquemment à la suite d'un évènement marquant, tel qu'un accouchement, deuil ou autre traumatisme affectif. Enfin, des facteurs environnementaux jouent un rôle dans l'apparition de la maladie comme par exemple la consommation tabagique. Elle augmenterait la fréquence et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde ainsi qu'une diminution de la réponse aux traitements. <sup>(40,41,42)</sup>

### 3. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est une inflammation chronique de la membrane synoviale des articulations, aboutissant à des lésions voire à une destruction des articulations sans traitement. Ce processus lésionnel est divisé en plusieurs phases. <sup>(39,40,47,48)</sup>

Phase d'initiation : Le mécanisme déclencheur de cette phase reste aujourd'hui encore inconnu. Cependant, il est supposé que l'initiation de la maladie serait liée à une réponse inflammatoire « non spécifique », déclenchée par un stimulus non identifié. Il est suggéré que les lymphocytes T CD4 joueraient un rôle dans cette phase d'initiation par présentation d'un antigène inconnu par les molécules HLA de classe II (*cf. paragraphe suivant*). Cette inflammation s'accompagne d'une accumulation de cellules et molécules du système immunitaire comme des macrophages et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$ )

dans la membrane synoviale. Cette phase se déroule avant que les premiers symptômes de la maladie n'apparaissent.

La phase d'initiation fait appel à l'immunité innée, et trois modèles différents ont été proposés, avec au centre de ceux-ci « l'épitope partagé ». Cet épitope correspond à une séquence commune retrouvée dans les différents allèles HLA impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

Le premier modèle implique la reconnaissance par l'épitope partagé d'un peptide du soi, favorisant ainsi la persistance d'un clone auto-réactif de lymphocyte T, s'activant dans des conditions spécifiques.

Le deuxième modèle implique la liaison de l'épitope partagé à un antigène responsable de la polyarthrite rhumatoïde (il a été démontré par exemple une grande affinité entre l'épitope partagé et les peptides citrullinés).

Enfin, le troisième modèle impliquerait l'interaction de l'épitope partagé avec un peptide exogène ayant une structure comparable à un peptide du soi. On parle ainsi de « mimétisme moléculaire ».

Phase de recrutement et d'inflammation : Cette phase fait intervenir l'immunité acquise.

Les macrophages accumulés lors de la phase d'initiation permettent le recrutement d'autres cellules inflammatoires, comme les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T. Cela s'effectue grâce à l'activité chimiotactique des cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'à l'augmentation des molécules d'adhésion par le TNF $\alpha$ . Les macrophages étant des cellules présentatrices d'antigènes, ils interagissent avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques via les molécules HLA de classe II. Cette interaction entraîne la production de cellules et molécules effectrices du système immunitaire, jouant un rôle dans l'inflammation locale et son amplification et provoquant des lésions tissulaires.

Les lymphocytes T auto-réactifs et activés par les cellules présentatrices d'antigènes produisent de l'interféron- $\gamma$ , de l'interleukine-2 et 17 qui sont des cytokines pro-inflammatoires. Cette réponse est une réponse dite Th1. Les lymphocytes T peuvent également être activés via leurs Toll-like récepteurs. Les lymphocytes activés interagissent avec les cellules endothéliales afin de produire des molécules d'adhésion, permettant le recrutement de cellules inflammatoires. Ils interagissent également avec les synoviocytes qui vont sécréter des molécules pro-inflammatoires mais également des molécules participant à la destruction ostéocartilagineuse (métalloprotéinases MMP, IL-6).

Les lymphocytes B activés localement se différencient en plasmocytes et produisent des immunoglobulines polyclonales ainsi que le facteur rhumatoïde (FR). Ces immunoglobulines participent à la formation de complexes immuns FR-IgG allant se déposer sur les parois vasculaires et entraînant des lésions de vascularites. Ces complexes immuns favoriseraient également la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et macrophages, et joueraient un rôle dans la formation du pannus synovial.

Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes et présentes dans la synoviale rhumatoïde, présenteraient un défaut de régulation chez les personnes malades. En effet, des facteurs anti-apoptotiques présents dans l'environnement synovial prolongeraient leur durée de vie et ainsi favoriseraient la pérennisation de l'inflammation.

Les cytokines pro-inflammatoires produites en excès par les macrophages jouent un rôle dans l'angiogenèse et la prolifération de facteurs de croissance (PDGF, VEGF), permettant le recrutement continu de cellules inflammatoires qui participent à la chronicité de l'inflammation (*le rôle des différentes cytokines est détaillé dans la partie V.*). L'action des cytokines se fait par signalisation intracellulaire, via des phosphorylations et la participation de protéines kinases.

Enfin, les polynucléaires neutrophiles recrutés dans le liquide synovial produisent des métabolites de l'oxygène et autres médiateurs de l'inflammation comme l'acide arachidonique, qui renforcent les phénomènes inflammatoires.

Phase de prolifération synoviale et de destruction de l'articulation : Il s'agit d'un phénomène d'activation cellulaire d'origine inconnue, conduisant à l'hyperplasie synoviale par prolifération des synoviocytes. Il y a formation d'un « pannus ». Ce pannus est constitué de synoviocytes venus s'attacher au cartilage, de fibroblastes synoviaux, chondrocytes, lymphocytes mais également de macrophages. Les fibroblastes ainsi que les macrophages produisent des cytokines comme Il-1 et TNF $\alpha$  qui sécrètent de nombreuses métalloprotéases responsables des lésions cartilagineuses. Des ostéoclastes peuvent également être retrouvés dans le pannus, ils induisent des lésions osseuses et cartilagineuses (induction par l'activation du système RANK-RANK ligand). Parallèlement à la formation du pannus synovial, une néovascularisation ou angiogenèse se met en place, permettant aux cellules de l'inflammation un passage facilité vers l'articulation concernée.

Phase de réparation : En réponse à la destruction articulaire, un mécanisme de réparation se met en place, sous l'influence de facteurs de croissance comme, par exemple, le TGF $\beta$  qui induit la synthèse de collagène. Cependant, ce mécanisme est freiné par l'IL-1. Il existe également deux autres molécules participant à la réparation de l'articulation : l'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) et les TIMP (*Tissue Inhibitor of MetalloProteases*) qui inhibent la sécrétion des métalloprotéases. Néanmoins, ce mécanisme de réparation n'est pas suffisant pour compenser la destruction de l'articulation.

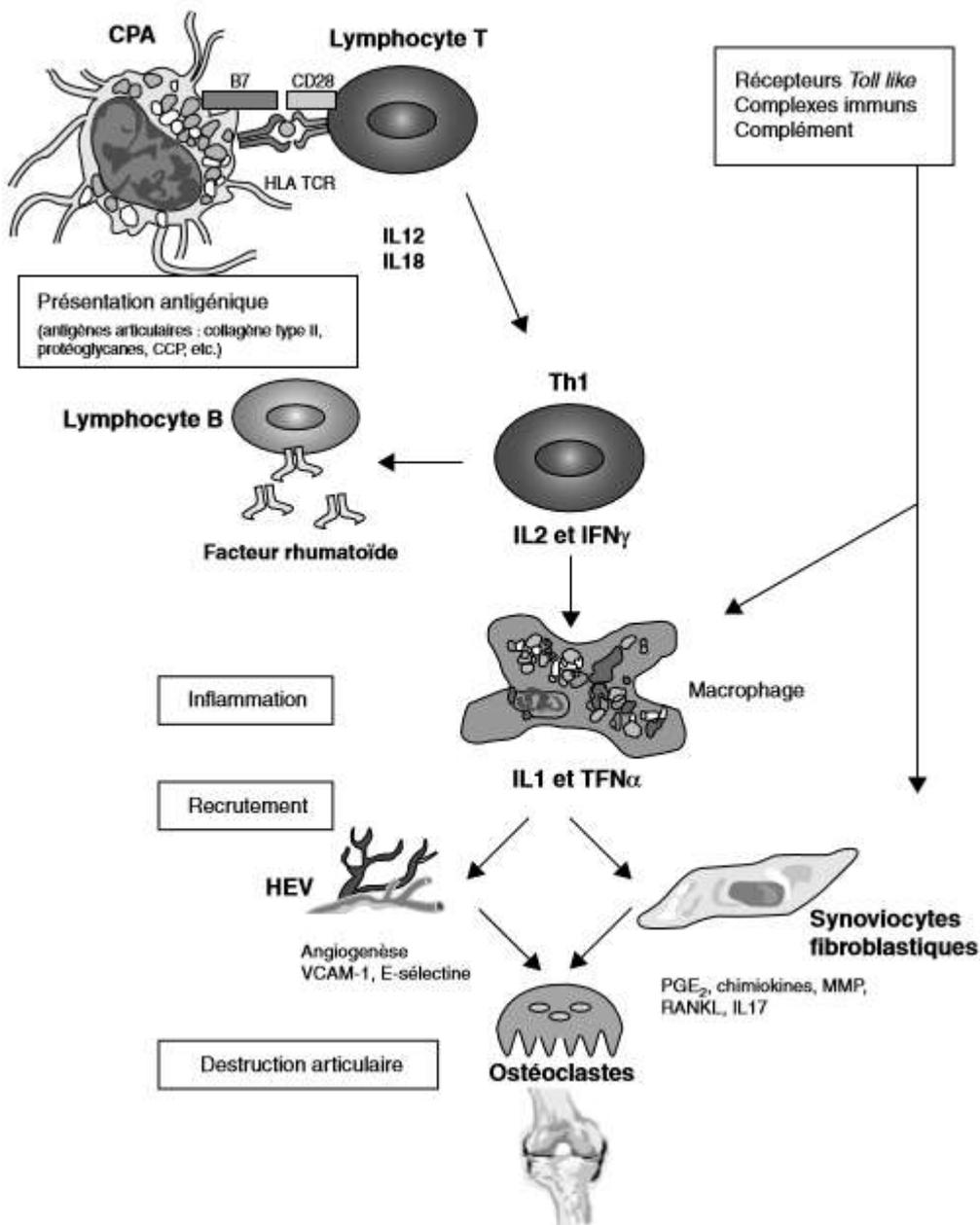


Figure 18 : Schéma de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(48)</sup>.

Rôle du TNF $\alpha$ : Cette cytokine joue un rôle particulier dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, elle est d'ailleurs la cible de certains traitements de la maladie. Le TNF $\alpha$  produit en trop grande quantité se lie à ses récepteurs membranaires et solubles et entraîne donc la destruction de l'articulation par de nombreux mécanismes (*cf. figure 15*). Le TNF $\alpha$  agit en synergie avec l'IL-1 et permet la synthèse de cette interleukine. Le TNF $\alpha$  présente des effets locaux mais également systémiques <sup>(40)</sup>.

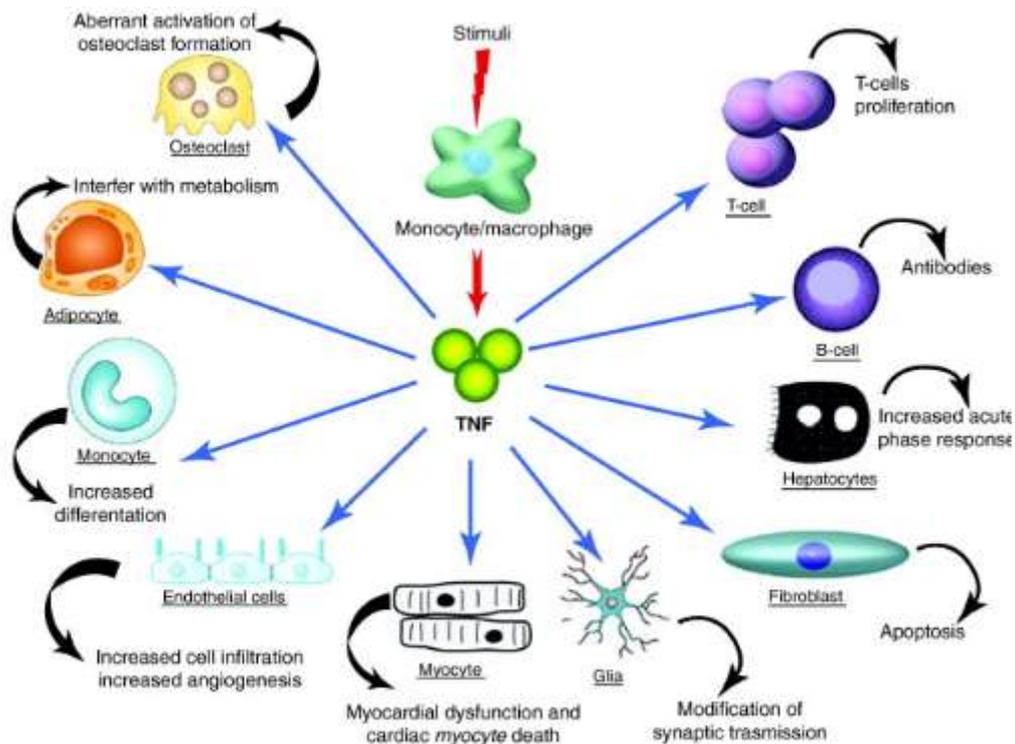


Figure 19 : Activités du TNF $\alpha$  <sup>(49)</sup>.

#### 4. Diagnostic

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde se base sur plusieurs critères : cliniques, biologiques et radiologiques.

L'aspect clinique concerne des gonflements des articulations associés à des douleurs articulaires. Ces douleurs sont retrouvées plutôt en fin de nuit et au petit matin et sont accompagnées de raideurs matinales, qui persistent au moins une demi-heure. Cependant, la clinique seule ne permet pas de poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Il existe donc en complément des examens biologiques. Ces examens permettent d'évaluer le syndrome inflammatoire (dosage de la vitesse de sédimentation VS et de la protéine C-réactive CRP) ainsi que le caractère auto-immun de la maladie par la présence d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés ACPA). Le facteur

rhumatoïde n'est pas forcément présent lors d'un diagnostic précoce (seulement dans 50 à 60% des cas) et n'est présent que chez 70% des patients lors de l'évolution de la maladie. Il peut être également présent dans d'autres maladies que la polyarthrite rhumatoïde, ce n'est donc pas un marqueur spécifique de la polyarthrite rhumatoïde et sa présence n'est pas suffisante pour établir un diagnostic. Cependant, la présence d'un taux important de facteur rhumatoïde au début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Les ACPA, en revanche, sont un élément de diagnostic précoce intéressant, puisque présents chez 70% des patients. Ils sont plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde que le facteur rhumatoïde (ils existent néanmoins dans d'autres pathologies inflammatoires). Leur présence permet de prédire le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avec une spécificité supérieure à 95%.

Enfin, ces examens cliniques et biologiques doivent être accompagnés d'examens radiologiques. Les radiographies permettent de mettre en évidence les lésions du cartilage et de l'os. L'examen est souvent normal au début de la maladie, les lésions apparaissant de façon plus tardive. On peut également utiliser l'échographie ou l'IRM comme moyens diagnostiques. L'imagerie médicale est aussi utilisée dans le cadre d'une évaluation de l'efficacité du traitement.

Tous ces critères sont regroupés sous forme de tableau à score. Lorsque le score total est supérieur ou égal à 6, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde peut être affirmé (*cf. figure 16*). (39,42,43)

<b>Type d'atteinte articulaire (0-5)</b>	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
<b>Sérologie (0-3)</b>	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
<b>Durée de la synovite (0-1)</b>	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
<b>Marqueurs de l'inflammation (0-1)</b>	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

Figure 20 : Tableau des critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(42)</sup>.

## 5. Traitements

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit être pluridisciplinaire, individualisée et précoce. En effet, le traitement lors de la phase débutante de la maladie permet d'obtenir de meilleurs résultats avec une rémission de la maladie : on ne parle pas de guérison car à l'arrêt des traitements, l'évolution reprend son cours. L'objectif des traitements est donc d'obtenir une rémission ou tout du moins une faible activité de la maladie que l'on évalue grâce au score DAS 28 (*Disease Activity Score*). Celui-ci prend en compte le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, le syndrome inflammatoire, ainsi que l'appréciation de sa maladie par le patient. La mise en place de traitements médicamenteux et non médicamenteux permet de prévenir la progression de la maladie et le handicap qu'elle peut induire. Le suivi de la maladie est important et des modifications thérapeutiques sont fréquentes afin d'atteindre l'objectif (révision de la prise en charge thérapeutique tous les 3 à 6 mois).<sup>(42,50)</sup>

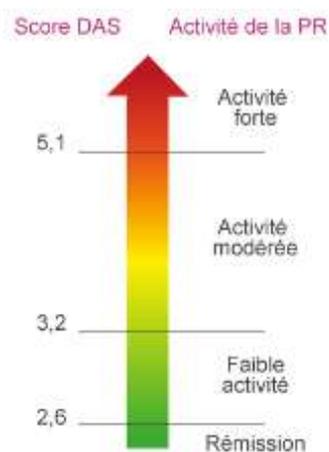


Figure 21 : Echelle du score DAS 28<sup>(42)</sup>.

### a. Traitements non médicamenteux

#### i. Information et éducation du patient

L'information et l'éducation du patient sont primordiales pour une bonne prise en charge thérapeutique. L'information permet de rassurer le patient sur sa maladie, il est cependant important d'éviter une information excessive pouvant induire un stress chez le patient. Elle doit être orale et écrite. La connaissance de sa maladie par le patient permet de mieux lutter contre celle-ci. Elle permet de montrer aux patients la possibilité d'une vie aussi normale que possible. L'éducation du patient permet également une meilleure prise en charge. Elle peut

comprendre l'explication des traitements médicamenteux et l'utilisation des appareillages, le cas échéant, mais il peut également y avoir une éducation concernant la diététique ou des astuces pratiques permettant une meilleure qualité de vie. <sup>(40)</sup>

### ***ii. Prise en charge psychosociale***

Elle permet l'écoute du patient qui va à terme mieux gérer sa maladie et le stress qu'elle induit. Le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde peut se faire à la suite d'un traumatisme, qu'il soit physique ou affectif, sa prise en charge peut donc jouer un rôle bénéfique dans le traitement global de la maladie. Il existe également des associations de malades qui peuvent aider les patients à mieux connaître et gérer leur polyarthrite rhumatoïde. <sup>(39,40)</sup>

### ***iii. Réadaptation fonctionnelle***

Elle est indiquée à tous les stades de la maladie, pendant et en dehors des phases inflammatoires. La rééducation permet un renforcement musculaire ainsi que la limitation des déformations avec un maintien du mouvement articulaire. Elle comprend l'appareillage du malade (orthèses, aide à la marche...), son éducation ainsi que la rééducation en elle-même. Elle se fait avec l'aide d'ergothérapeutes et de kinésithérapeutes. <sup>(39,40)</sup>

### ***iv. Chirurgie***

Elle peut s'effectuer sur les membres supérieurs et inférieurs et ne doit être réalisée que si l'évolution de la maladie est stabilisée par un traitement médicamenteux. Elle est effectuée par des chirurgiens orthopédistes spécialisés dans la chirurgie du rhumatisme et vise à soulager les malades, tant au niveau de la douleur que des déformations induites par la maladie. <sup>(39,40,41,51)</sup>

## **b. Traitements locaux**

Les traitements locaux peuvent être utilisés en traitements uniques mais sont le plus souvent associés à un traitement de fond médicamenteux. Les gestes peuvent être réalisés par le rhumatologue (*i*) ou par le chirurgien orthopédique (*ii, iii, iv*) et permettent un soulagement rapide du patient. La crainte d'une infection par inoculation lors du geste peut limiter la réalisation de ces traitements. <sup>(40,41)</sup>

### *i. Ponctions et infiltrations intra-articulaires*

La ponction permet un soulagement rapide de la douleur par évacuation du liquide articulaire inflammatoire. Elle est suivie d'une infiltration qui consiste en l'injection d'un corticoïde retard dans l'articulation qui va permettre de diminuer l'inflammation et donc la douleur ressentie par le patient. Le corticoïde utilisé est en général l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®). L'effet persiste plusieurs mois et l'immobilisation de l'articulation pendant les 48h après l'infiltration permet d'améliorer l'efficacité du traitement. Les infiltrations ne doivent pas être renouvelées trop souvent afin d'éviter un passage systémique trop important.

### *ii. Synoviorthèse*

La synoviorthèse consiste en l'injection intra-articulaire d'un produit chimique ou radioactif détruisant la synovite et le pannus. Elle est utilisée après échec de plusieurs (au moins deux) infiltrations de corticoïdes et il ne doit pas y avoir d'altérations radiographiques importantes. Le produit chimique utilisé est l'acide osmique qui s'oxyde en tétraoxyde d'osmium et entraîne une nécrose tissulaire suivie d'une fibrose synoviale.

Les produits radioactifs utilisés sont l'yttrium, le rhénium et l'erbium de demi-vies brèves, permettant de limiter l'irradiation corporelle totale. Ils émettent des rayonnements bêta qui ont un effet bénéfique concernant l'inflammation. Afin de limiter le passage extra-articulaire des isotopes, ceux-ci sont liés à un colloïde qui empêche leur migration. L'immobilisation de l'articulation traitée pendant les 3 jours suivant le geste permet également une limitation du passage systémique.

Dans l'ensemble, les résultats de ce traitement sont favorables et il peut être répété si besoin.

### *iii. Lavage articulaire*

Il permet de nettoyer la cavité articulaire afin de diminuer l'inflammation. Le lavage articulaire est en général réalisé après échec d'infiltrations de corticoïdes ou d'une synoviorthèse. Il peut également être proposé avant d'envisager une synoviorthèse.

### *iv. Synovectomie sous contrôle arthroscopique*

Elle est généralement proposée après échec d'une synoviorthèse, elle est plus invasive et nécessite une anesthésie ainsi qu'un séjour à l'hôpital de quelques jours. Elle consiste à retirer la membrane synoviale qui est inflammée. La synovectomie est surtout utilisée au niveau de l'articulation du genou et les résultats sont satisfaisants et durables.

### c. Traitements médicamenteux systémiques

Ils regroupent deux catégories de traitements : les traitements symptomatiques et les traitements de fond (première ligne et biothérapies). Les traitements symptomatiques sont utilisés au début de la prise en charge en attendant que les traitements de fond soient efficaces, puisque ces derniers ont un effet retardé n'apparaissant qu'au bout de quelques semaines à mois.

Les traitements symptomatiques englobent plusieurs classes thérapeutiques : des antalgiques, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ainsi que des corticoïdes. Le repos est également préconisé en cas de poussée inflammatoire. Un sevrage progressif de ces traitements est mis en place dès l'apparition de l'efficacité du traitement de fond, en particulier concernant la corticothérapie. Les traitements de fond eux sont utilisés au long cours (tant qu'ils sont efficaces et bien tolérés) et permettent de ralentir l'évolution de la maladie que ce soit au niveau clinique, biologique ou radiologique. Certains traitements permettent même l'obtention d'une rémission clinique de la maladie. Ils ont une activité dite « structurale » et sont d'autant plus efficaces qu'ils sont instaurés précocement. <sup>(39,40,41)</sup>

#### i. Traitements symptomatiques

- Antalgiques

Les antalgiques de niveau I sont utilisés et peuvent parfois être associés à des antalgiques de niveau II. Le paracétamol est le principal antalgique utilisé, à une posologie de 3g par jour et peut être associé à de la codéine ou à du tramadol. Cependant, le recours à ces dérivés morphiniques est exceptionnel, car ils sont souvent peu efficaces et mal tolérés. Il est possible d'associer le paracétamol à des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens. <sup>(39,40,41,44)</sup>

- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Il s'agit d'un traitement d'appoint.

L'aspirine est très peu utilisée du fait de ses effets indésirables digestifs importants.

Des AINS agissant sur la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) sont utilisés, comme, par exemple, le diclofénac ou le kétoprofène. Il est également possible d'utiliser des AINS agissant sur la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), comme le celecoxib ou le rofecoxib. Par inhibition des COX-1 et/ou 2, les AINS inhibent la production de prostaglandines impliquées dans le phénomène inflammatoire de la maladie. Cependant, ces médicaments induisent des effets indésirables gastriques pouvant mener à des ulcères ou à des hémorragies digestives (surtout ceux agissant

sur la COX-1). Il est donc important que les patients les ingèrent au cours du repas, associés à des protecteurs gastriques, et leur prescription doit être limitée pour les personnes de plus de 65 ans. Il existe également des risques thrombotiques ainsi que rénaux avec ces traitements (aussi bien COX-1, que COX-2). Il faut donc être vigilant chez les personnes à risque. <sup>(39,40,44)</sup>

- Corticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens

La corticothérapie tient une place majeure dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, elle peut avoir un effet structural associé à l'effet symptomatique pour des doses aux alentours de 7,5 mg par jour. Les corticoïdes peuvent être utilisés en cas de contre-indication ou d'effet insuffisant des AINS. La molécule utilisée préférentiellement est la prednisone, à raison de 10 à 15 mg par jour, cette dose étant progressivement réduite à la dose efficace la plus faible possible. Le sevrage se fait progressivement, en diminuant la posologie de 1 mg tous les 14 jours ou tous les mois jusqu'à l'arrêt complet, mais ce n'est pas toujours possible. Cela dépend de l'efficacité du traitement de fond.

La prise du corticoïde se fait de préférence le matin vers 8h afin de respecter le rythme nyctéméral du cortisol. L'administration peut se faire dans certains cas par voie intraveineuse. La corticothérapie à long terme entraîne des effets indésirables, dont le risque d'ostéoporose par diminution de la densité minérale osseuse. Il est indispensable de rechercher les facteurs de risque chez les patients (femme ménopausée, carence en calcium et vitamine D) et de les corriger si possible. La corticothérapie entraîne également un risque infectieux plus important, une hypertension artérielle avec rétention de sodium, une hypokaliémie, un risque d'induction ou d'aggravation de diabète, des effets indésirables digestifs (risque d'ulcères gastroduodénaux surtout en cas d'association aux AINS) ou encore une atrophie cutanée avec retard de cicatrisation, vergetures... L'apport en sel sera réduit ou modéré, la prescription de calcium et vitamine D est systématique. <sup>(39,40,41,44)</sup>

## ***ii. Traitements de fond de première ligne (phase I)***

Il existe plusieurs lignes de traitements, leur choix se fait selon un algorithme de prise en charge (*cf. figure 18*).

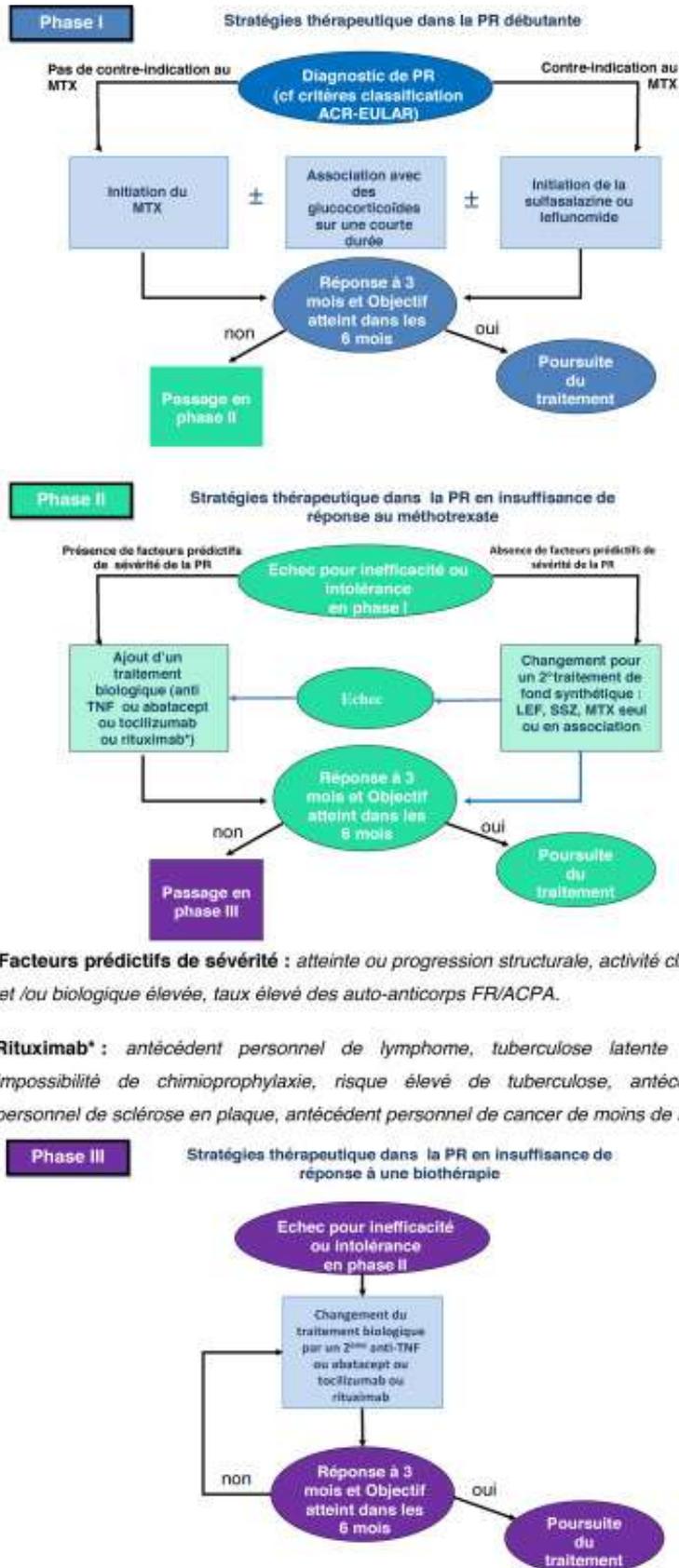


Figure 22 : Algorithme de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(50)</sup>.

- Méthotrexate (MTX) (Novatrex®, Méthotrexate®, Metoject®)

C'est un traitement de première ligne, utilisé en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde. Son efficacité apparaît dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement. Il est administré per os ou par voie sous-cutanée une fois par semaine à une dose de 0,3 mg/kg/semaine (7,5 à 25 mg/semaine). Le MTX est un anti-inflammatoire et anti-métabolite agissant sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible et compétitive la dihydrofolate réductase. Celle-ci est une enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques de l'ADN ce qui induit la mort des cellules à renouvellement rapide. Le MTX libère également de l'adénosine qui est une molécule anti-inflammatoire.

Cette molécule peut induire de nombreux effets indésirables : digestifs (anorexie, nausées, diarrhée), hépatiques (augmentation des transaminases), hématologiques (leuconéutropénies ou thrombopénies), respiratoires (pneumopathies parfois fatales, fibrose), infectieux (au niveau cutané : viral, comme le zona. Au niveau respiratoire : infections opportunistes), cutanés (photosensibilité, éruptions cutanées, alopecie) ou autres manifestation extra-articulaires (comme des péricardites, troubles rénaux, oligospermie, effet tératogène).

Afin de diminuer l'incidence de ces effets indésirables, une prise d'acide folique (Spéciafoldine® 5 mg) à plus de 5 mg par semaine à distance de la prise de méthotrexate peut être envisagée. Le MTX doit être interrompu en cas de désir de grossesse (effet tératogène et mutagène) 6 mois avant la conception, que ce soit pour un homme ou pour une femme. La mise en place d'une contraception pendant le traitement est indispensable (elle doit être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme et 5 mois chez l'homme).

Le MTX est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, rénale (prudence chez le sujet âgé) et respiratoire ; en cas de grossesse et allaitement, d'état infectieux aigu ou chronique (VIH), d'hypoplasie médullaire actuelle ou passée, d'alcoolisme, de prise d'aspirine à dose antalgique ou antiinflammatoire pour des doses de MTX supérieures à 15mg/semaine. Les vaccins vivants sont à proscrire.

Certains médicaments pris par les patients peuvent augmenter la toxicité, notamment hématologique, du MTX : certains antibiotiques (polymyxine B, vancomycine), l'allopurinol, l'insuline, certains AINS (kétoprofène, diclofénac), l'aspirine... Ces traitements doivent donc être pris en compte lors de la prise en charge du patient par du méthotrexate.

Enfin, la prise de méthotrexate nécessite une surveillance et un suivi biologique du traitement, tous les 7 jours pendant 3 mois puis tous les mois (NFS et plaquettes, ALAT, CRP, créatininémie, albuminémie) et une radiographie du thorax avant de débiter le traitement.

L'efficacité (clinique mais également radiographique) du MTX a été largement démontrée, son utilisation diminue la mortalité liée à la polyarthrite rhumatoïde, et notamment les effets cardiovasculaires induits par celle-ci. Le taux de maintenance thérapeutique est bon (plus de 50% à cinq ans). Le pourcentage de patients répondeurs est de l'ordre de 60%, cependant une rémission n'est observée que dans 20% des cas voire moins. <sup>(40,41,44,50,52,53)</sup>

- Sulfasalazine (Salazopyrine®)

La sulfasalazine est également un traitement de fond de première ligne. Son effet apparaît au bout de 4 à 6 mois de traitement et elle peut être associée au méthotrexate (bithérapie ou trithérapie avec MTX et léflunomide). Ce médicament est administré per os à raison de 2 g par jour soit 4 comprimés de 500 mg répartis en deux prises (parfois 3 g en 3 prises en cas d'insuffisance d'efficacité à 2 g/jour). Cette posologie finale est obtenue progressivement en commençant à 1 comprimé par jour et en augmentant d'un comprimé par semaine. La sulfasalazine est constituée d'un salicylé et d'un sulfamide (sulfapyridine) associés entre eux par un pont azoïque. Le mécanisme d'action est mal connu, cependant ce traitement exerce une activité anti-inflammatoire, surtout due au sulfamide.

Ses effets indésirables sont fréquents mais souvent mineurs, apparaissant durant la première année de traitement. Il peut être observé des effets digestifs (nausées, vomissements), cutanés (prurit), hématologiques (leucopénies), hépatiques (augmentation des transaminases), une oligospermie, une perte d'appétit, une neuropathie périphérique et parfois un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : le DRESS syndrome (d'où l'augmentation progressive de posologie).

La Salazopyrine® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides, de déficit en G6PD (risque d'hémolyse), en cas de porphyries, d'allaitement chez le nouveau-né de moins de 1 mois (allaitement possible au-delà). Son utilisation est possible chez la femme enceinte.

Son utilisation est à éviter en cas de traitement concomitant par des AVK ou des sulfamides hypoglycémisants (risque de potentialisation de l'action de ces médicaments) et en cas de traitement par la digoxine (diminution de 50% de la digoxinémie).

La surveillance du traitement est clinique et biologique : évaluation cutanée, surveillance de la fonction hépatique (transaminases), NFS et créatininémie tous les mois.

Son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée. Le taux de maintenance thérapeutique est de 20% à cinq ans (inférieur au MTX) et le nombre de patients répondeurs est de l'ordre de 55-60%. <sup>(40,41,44,54)</sup>

- Léflunomide (Arava®)

C'est le troisième médicament principal utilisé en première ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Son efficacité apparaît généralement dans les trois mois suivant le début du traitement, mais elle peut parfois être retardée jusqu'au 6<sup>e</sup> mois. Il peut être associé au méthotrexate en bithérapie ou en trithérapie avec la sulfasalazine. Il est administré per os avec une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours suivie d'une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour (habituellement 20 mg). Le léflunomide est un immunosuppresseur inhibant de façon compétitive la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH), enzyme permettant la synthèse des bases pyrimidiques de l'ADN ; il exerce donc une activité anti-proliférative.

Ses effets indésirables sont digestifs (nausées, diarrhée), hépatiques (augmentation des transaminases), cutanés (rash, alopecie), amaigrissement, céphalées et pancytopenie. Une élévation de la pression artérielle est assez fréquemment observée. C'est un médicament tératogène, il est recommandé d'arrêter le traitement 2 ans avant le désir de grossesse. En cas de grossesse non programmée, une procédure d'élimination accélérée du médicament par de la cholestyramine est mise en place. Une contraception efficace doit être mise en place durant le traitement par léflunomide.

Le léflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse (tératogénicité) et allaitement, d'insuffisance médullaire, d'infection sévère évolutive (dont VIH), d'insuffisance hépatique et rénale.

De nombreuses interactions médicamenteuses existent lors de l'emploi du léflunomide (avec les AVK, les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques ; avec le MTX par accumulation des effets indésirables). Une surveillance de ce traitement est donc importante.

Cette surveillance est clinique et biologique : réalisée tous les quinze jours les 6 premiers mois puis une fois tous les deux mois (NFS, plaquettes, transaminases).

L'efficacité de ce traitement a été démontrée dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Elle est comparable à celle du méthotrexate et compte 60% de répondeurs. Cependant, le taux de maintenance thérapeutique est faible, dû aux effets indésirables de l'Arava® (arrêt à 6 mois dans environ 60% des cas). <sup>(40,41,44,52,55)</sup>

- Hydroxychloroquine (Plaquenil®)

L'hydroxychloroquine est un médicament de première ligne de traitement, bien toléré avec une activité modeste mais réelle. Il est donc utilisé dans les cas de polyarthrites rhumatoïdes débutantes ou modérées. Il peut être associé avec les autres traitements de fond et son efficacité est retardée (apparition des effets au bout du 6<sup>e</sup> mois). Le Plaquenil® est administré per os à une dose de charge de 2 à 3 comprimés par jour (soit 400 à 600 mg par jour) répartis en 2 ou 3 prises. En traitement d'entretien, la posologie est de 1 à 2 comprimés par jour (soit 200 à 400 mg par jour) répartis en 1 ou 2 prises. L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse, ayant un effet antalgique et anti-inflammatoire. Son mécanisme d'action reste mal connu, mais il semblerait qu'elle inhiberait l'action des enzymes lysosomiales, la production de radicaux libres ainsi que le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes (action immunosuppressive).

Ses effets indésirables sont des troubles oculaires (dose-dépendants : troubles de l'accommodation), digestifs (nausées, vomissements), cutanés (coloration brunâtre de la peau, prurit), anorexie, céphalées et acouphènes.

Le Plaquenil® est contre-indiqué en cas de rétinopathie, myasthénie et en cas d'allaitement. Il peut être utilisé en cas de grossesse seulement si l'arrêt du traitement expose la femme enceinte à une poussée évolutive de sa pathologie (on préférera l'arrêter si possible).

De nombreux médicaments sont susceptibles d'interagir avec l'hydroxychloroquine (halofantrine, cimétidine, hormones thyroïdiennes, sulfamides hypoglycémifiants, antiépileptiques...), il est donc important de surveiller le traitement.

La surveillance du traitement se fait surtout au niveau oculaire, par un ophtalmologue, afin d'éviter l'apparition d'une rétinopathie. Un examen doit être réalisé avant la mise en place du traitement, puis tous les 6 mois (fond d'œil, champ visuel, vision des couleurs et parfois électrorétinogramme).

Le taux de maintenance thérapeutique est d'environ 30% à 5 ans, la principale cause d'arrêt étant l'échec du traitement. <sup>(40,41,42,52,56)</sup>

- Autres traitements

Il existe d'autres traitements, moins utilisés que les traitements de première ligne vus précédemment. On y retrouve les sels d'or, la D-pénicillamine et des immunosuppresseurs comme la ciclosporine A, l'azathioprine ou le cyclophosphamide. <sup>(40,41,52)</sup>

**iii. Traitements de fond de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> lignes (phases II et III) : les biothérapies**

En cas de non réponse ou d'intolérance aux traitements de fond de première ligne et en particulier au méthotrexate, la mise en place d'un biomédicament ou biothérapie peut être envisagée. On passe alors en traitement de phase II. Cette phase peut également comprendre une rotation ou une association de traitements de phase I.

Les biothérapies doivent être utilisées de préférence en association avec le méthotrexate, mais peuvent être également utilisées en monothérapie. Elles sont très efficaces en agissant sur l'inflammation mais également au niveau structural avec un effet sur la progression des lésions radiologiques. Elles peuvent conduire à une rémission -mais non à une guérison- de la maladie (une rechute peut survenir en cas d'arrêt du traitement). Elles sont utilisées dans les formes modérées à sévères de la polyarthrite rhumatoïde. Il existe plusieurs types de biothérapies : des anticorps monoclonaux (comme certains anti-TNF $\alpha$ , anti-IL6) qui seront abordés ultérieurement, des antagonistes de récepteurs de cytokines, des récepteurs solubles ou encore des protéines de fusion recombinantes. Ces traitements ont en commun le fait d'être des traitements dits « biologiques », agissant de façon sélective sur des médiateurs ou des cellules impliquées dans le processus lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde. Seront abordés dans cette partie les biomédicaments autres que les anticorps monoclonaux. <sup>(40,41,42,50)</sup>

- Etanercept (Enbrel®) (biosimilaire : Erelzi®)

L'etanercept fait partie des agents anti-TNF $\alpha$ , qui comprennent également des anticorps monoclonaux ; le TNF $\alpha$  étant une cytokine majeure impliquée dans le processus d'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde. L'Enbrel® est administré par voie sous-cutanée, par le patient lui-même (séances d'éducation thérapeutique nécessaires à l'apprentissage de l'injection) ou par une personne habilitée. La posologie est de 25 mg deux

fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine (seringues ou stylos pré-remplis de 25 et 50 mg). Il ne nécessite pas d'hospitalisation. L'etanercept est une protéine de fusion comportant le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine combiné à deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$  (forme dimérique du récepteur soluble du TNF $\alpha$ ). Il agit par inhibition compétitive du TNF $\alpha$  en se combinant à celui-ci dans la circulation, empêchant ainsi son action sur les cellules cibles. Sa demi-vie étant relativement courte (115 h), cela permet un relargage assez rapide du TNF $\alpha$  qui est utile lors d'une infection.

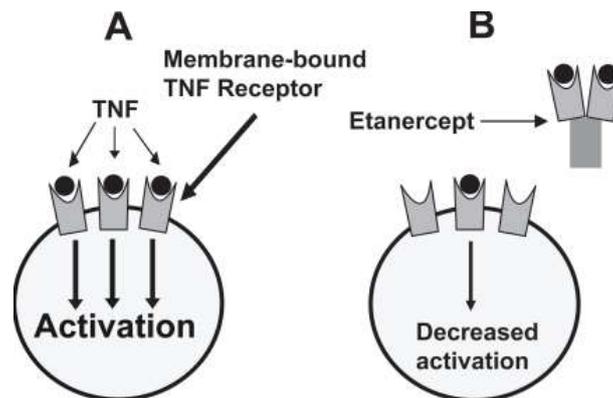


Figure 23 : Mécanisme d'action de l'etanercept <sup>(57)</sup>.

Ses effets indésirables sont des réactions au point d'injection, un prurit, de la fièvre ou encore le développement d'auto-anticorps antinucléaires et anti-ADN natif. Il existe également quelque troubles hématologiques ou encore une susceptibilité plus importante au développement de cancers (principalement cutanés) et d'infections, due à une diminution de l'activité des défenses immunitaires.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des produits, de septicémie ou de risque de septicémie. Il ne doit pas être initié ou doit être interrompu en cas d'infection intercurrente. Le traitement doit être interrompu en cas d'allaitement et de grossesse. Une contraception est nécessaire chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois semaines après son arrêt. Les vaccins vivants sont à proscrire.

Une augmentation de l'incidence d'effets indésirables a été constatée en cas de traitement concomitant avec la sulfasalazine, l'abatacept ou l'anakinra.

L'Enbrel® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale ainsi que le renouvellement doit se faire par un médecin spécialiste en rhumatologie, médecine interne, pédiatrie ou en dermatologie. C'est un produit onéreux

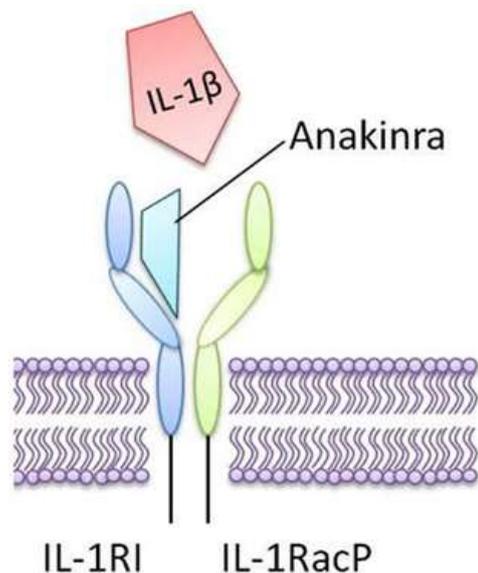
(environ 800 euros les 4 seringues ou stylos pré-remplis à 50 mg). Il se conserve au réfrigérateur.

La surveillance de ce traitement est importante. Le patient doit surveiller sa température régulièrement et, en cas d'infection, doit stopper le traitement jusqu'à guérison. Un suivi biologique avec NFS, plaquettes et CRP est réalisé fréquemment. Une recherche d'auto-anticorps antinucléaires ou anti-ADN natif doit être effectuée tous les six mois, cependant leur présence ne nécessite pas obligatoirement un arrêt du traitement. En cas d'intervention chirurgicale, le traitement doit être interrompu 8 à 10 jours avant pour éviter le risque d'infection. <sup>(40,44,52,58,59)</sup>

- Anakinra (Kineret®)

L'anakinra est un agent anti-interleukine 1 (anti-IL1). L'interleukine 1 est une cytokine pro-inflammatoire majeure impliquée dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde : genèse de lésions ostéo-cartilagineuses et inhibition du processus de réparation de ces lésions. Le Kineret® est administré en injection sous-cutanée, à une dose de 100 mg une fois par jour. L'injection doit se faire approximativement à la même heure de la journée. Afin d'éviter toute gêne au point d'injection, il est recommandé d'alterner les sites d'injection. L'injection est faite par le patient lui-même ou une personne habilitée. L'administration de ce médicament ne nécessite pas d'hospitalisation. L'anakinra est un antagoniste compétitif du récepteur de l'IL1, il inhibe la liaison de l'interleukine à son récepteur. De ce fait, l'activité biologique de l'IL1 $\alpha$  et de l'IL1 $\beta$  est neutralisée. L'anakinra est une protéine recombinante de 153 acides aminés, produite dans un système d'expression utilisant *Escherichia coli*. Il est utilisé en association avec le méthotrexate et sa demi-vie courte (4 à 6h) justifie une administration quotidienne. Il est, en pratique, peu utilisé.

Figure 24: Mécanisme d'action de l'Anakinra  
(IL1 Ra  $\rightarrow$  pas de signal) <sup>(60)</sup>.



Ses effets indésirables sont des réactions au point d'injection (très fréquent), des infections (potentiellement graves : pneumopathies), des céphalées, une augmentation de la cholestérolémie et des troubles hématologiques (thrombopénie, neutropénie).

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, d'insuffisance rénale sévère et de neutropénie. Les vaccins vivants sont à proscrire. L'anakinra n'est pas recommandé chez la femme enceinte et en âge de procréer sans contraception. Il ne doit pas être administré en cas d'allaitement.

Une augmentation de l'incidence d'effets indésirables a été constatée en cas de traitement concomitant avec l'etanercept. De même, un traitement par l'anakinra peut normaliser la production de cytochromes P450 (inhibée par l'Il-1) et ainsi interférer avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK, phénytoïne).

L'anakinra est un médicament à prescription médicale restreinte, qui doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste : prescription réservée à certains spécialistes (dermatologie, rhumatologie, médecine interne et pédiatrie). C'est un médicament d'exception à prescription médicale hospitalière annuelle. Il doit être conservé au réfrigérateur.

La surveillance de ce traitement est importante. Le patient doit surveiller sa température régulièrement et, en cas d'infection, doit stopper le traitement jusqu'à guérison. Une numération des polynucléaires neutrophiles doit être effectuée avant la mise en route du traitement, puis une fois par mois les 6 premiers mois, et enfin une fois tous les 3 mois. En cas de PNN  $< 1,5 \cdot 10^9/L$ , le traitement doit être interrompu. <sup>(40,44,52,61,62)</sup>

- Abatacept (Orencia®)

L'abatacept est un agent immunosuppresseur sélectif. Il peut être administré selon deux modes : en perfusion IV de 30 minutes à l'hôpital, la dose étant calculée selon le poids du patient (10 mg/kg : 500 à 1000 mg), aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines. Il peut également être administré par voie sous-cutanée à raison de 125 mg (quelque soit le poids) par semaine. Cette administration est réalisée par le patient lui-même ou par une personne habilitée. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation. L'Orencia® est une protéine de fusion composée d'une partie Fc d'immunoglobuline humaine liée au domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4), produite par la

technologie de l'ADN recombinant. Il inhibe sélectivement une des voies de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Cette voie est assurée par la liaison des molécules CD80/86 présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigène au récepteur CD28 exprimé sur la cellule T (cela correspond au 2<sup>e</sup> signal de stimulation, le premier étant la reconnaissance de l'antigène par le TCR). Cette voie de co-stimulation étant inhibée, l'activation des lymphocytes T est ainsi diminuée, entraînant de ce fait une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  et IL-2). Des diminutions de la CRP et de l'interleukine 6 ont également été remarquées sous abatacept.

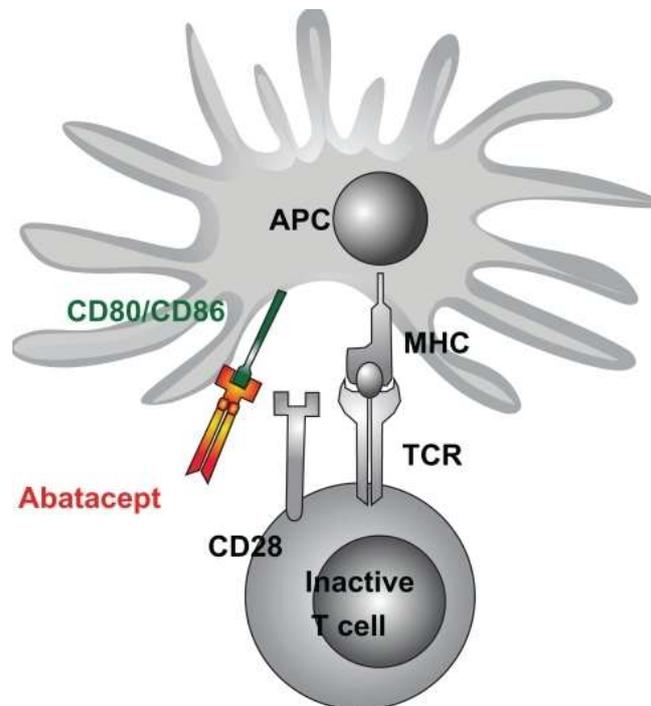


Figure 25: Interaction lymphocyte B/lymphocyte T. L'abatacept inhibe le 2<sup>e</sup> signal (interaction de CD28 avec CD80/86) <sup>(63)</sup>.

Ses effets indésirables sont des réactions locales au site d'injection, des rash, des anomalies hépatiques (élévation des transaminases), des troubles digestifs (vomissements, nausées, douleurs abdominales), une toux, une élévation de la pression artérielle, des céphalées, des troubles hématologiques (leucopénies) et un risque augmenté d'infections (surtout des voies respiratoires).

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et en cas d'infections sévères incontrôlées (sepsis, infections opportunistes). Les vaccins vivants sont à proscrire. L'abatacept ne doit pas être administré chez les femmes enceintes et allaitantes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception durant toute la durée du

traitement et jusqu'à 14 semaines après l'arrêt de celui-ci. Un allaitement post-traitement ne doit être envisagé qu'après 14 semaines d'arrêt.

Une augmentation de l'incidence d'effets indésirables a été constatée en cas de traitement concomitant avec des agents anti-TNF $\alpha$ .

L'Orencia® en sous-cutané est un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes (rhumatologie et médecine interne). C'est un médicament d'exception. L'abatacept en perfusion est un médicament réservé à l'usage hospitalier. C'est un médicament onéreux (environ 950 euros les 4 stylos ou seringues pré-remplies à 125 mg d'Orencia®). Le traitement se conserve au réfrigérateur.

La surveillance de ce traitement est importante. Le patient doit surveiller sa température régulièrement et, en cas d'infection, doit stopper le traitement jusqu'à guérison. Un dosage régulier des transaminases doit être effectué. <sup>(44,52,64,65)</sup>

## V. Les anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

### 1. Les anticorps anti-TNF $\alpha$

#### a. Le TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  fait partie de la famille des facteurs de nécrose tumorale. Il est sécrété sous forme de protéine soluble. C'est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages activés (principalement), les lymphocytes, les cellules NK, les fibroblastes et les kératinocytes. La production s'effectue en réponse à une infection, une inflammation ou à des facteurs de stress environnementaux. C'est un médiateur précoce de l'inflammation. Il exerce son activité en se fixant sur ses récepteurs (récepteurs P55 et P75) sous forme de trimère. Les récepteurs peuvent être membranaires, mais également solubles, cette forme leur permettant de bloquer le signal provenant du ligand avant qu'il n'atteigne une cellule. Il induit la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires avec lesquelles il agit en synergie (IL-1, IL-6). Le TNF $\alpha$  a de multiples activités (*cf. physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde*) et joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde en agissant sur la production de métalloprotéinases par les synoviocytes, l'activation de collagénases par les chondrocytes et l'activation des ostéoclastes. Tout ceci participe à la genèse des lésions articulaires et à la chronicité de l'inflammation dans la maladie.

Des traitements visant à moduler le TNF $\alpha$  ont donc fait leur apparition. Il s'agit des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  : l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab-pegol et le golimumab. (12,40,50,66)

#### b. Mode d'action des anti-TNF $\alpha$

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique, mis sur le marché en 2000. Ses biosimilaires sont Inflectra® et Remsima®. 382,275€ le flacon.

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain, mis sur le marché en 2003. Son biosimilaire est l'Amjevita®. 814,25€ les 2 seringues ou stylos.

Le certolizumab-pegol (Cimzia®) est un fragment Fab' d'anticorps monoclonal humanisé (il ne possède pas de fragment Fc), mis sur le marché en 2009. 773,41€ les 2 seringues.

Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal humain, mis sur le marché en 2009. 880,46€ la seringue ou le stylo.

Ils forment tous des complexes stables en se liant spécifiquement au TNF $\alpha$  sous sa forme soluble et membranaire. Ils empêchent ainsi l'action du TNF $\alpha$  sur ses récepteurs et donc son activité délétère. La fixation sur la forme membranaire entraîne un effet cytotoxique sur les cellules activées et une possible lyse cellulaire. Ils reproduisent le mécanisme physiologique de la régulation du TNF $\alpha$  par leur action inhibitrice compétitive.

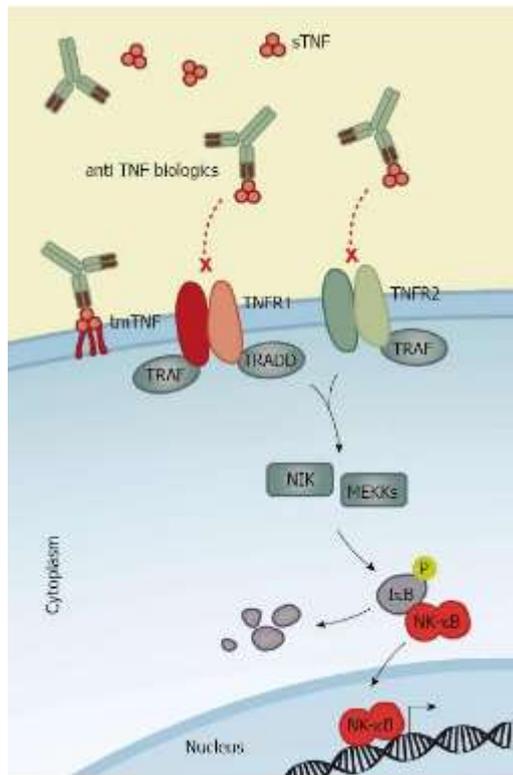


Figure 26: Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  <sup>(67)</sup>.

La demi-vie de ces anticorps est d'environ 14 jours. La fixation d'un polymère de PEG de façon covalente au certolizumab (pégylation) permet d'allonger sa demi-vie d'élimination jusqu'à une valeur comparable à celle des anticorps monoclonaux complets. <sup>(40,68,69,70,71,72,73)</sup>

### c. Effets indésirables des anti-TNF $\alpha$

Le risque infectieux est un effet indésirable fréquent des molécules anti-TNF $\alpha$ , les infections les plus fréquentes étant celles des voies respiratoires hautes et basses (rhinopharyngites, sinusites mais également pneumonies) qui peuvent ou non être graves. Les infections virales telles que la grippe et l'herpès sont également fréquentes. Il existe plus rarement des risques infectieux tels que la tuberculose ou des infections opportunistes telles que les infections fongiques.

Certains risques de tumeurs bénignes ou malignes ont été constatés avec l'utilisation de ces traitements. En particulier des cancers de la peau, mais aussi des lymphomes et leucémies. Ces effets indésirables sont rares, cependant ils nécessitent une surveillance particulière du patient.

Des effets hématologiques tels que des anémies ou leucopénies sont fréquemment retrouvés.

Des réactions allergiques, d'hypersensibilités telles que des bronchospasmes ou des urticaires sont possibles. Plus rarement, les anti-TNF $\alpha$  peuvent induire des chocs anaphylactiques. Il existe également des risques d'auto-immunisation avec apparition d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN natif.

Il existe d'autres effets indésirables tels que des céphalées, une insomnie, des affections oculaires (conjonctivites, uvéites), de l'hypertension, des nausées, des réactions cutanées, des myalgies et des troubles hépatiques avec élévation des transaminases.

Enfin, des réactions au point d'injection ou liées à la perfusion (Remicade®) sont possibles : érythème, prurit, douleur, saignements et tuméfaction nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

(40,68,69,70,71)

#### d. Contre-indications des anti-TNF $\alpha$

Les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et, pour l'infliximab, en cas d'hypersensibilité à d'autres protéines murines.

Ils sont également contre-indiqués chez les patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes.

Enfin, ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

L'administration de vaccins vivants doit être évitée.

Contre-indication de précaution en cas de grossesse et d'allaitement (risque d'altération des réponses immunitaires du nouveau-né). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée et la poursuivre pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

(68,69,70,71)

### e. Interactions

L'administration des anti-TNF $\alpha$  avec d'autres biothérapies n'est pas recommandée.

Dans le cas de l'infliximab et de l'adalimumab, l'administration concomitante de méthotrexate améliore l'efficacité du traitement et permet la diminution de la formation d'anticorps dirigés contre le médicament.

(68,69,70,71)

### f. Posologie, conservation, mode d'administration

#### i. *Infliximab*

Posologie : 3 mg/kg aux semaines 1, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Réponse clinique obtenue habituellement au bout de 12 semaines de traitement. Chez les patients ayant une réponse inadéquate, la posologie peut être augmentée par paliers de 1,5 mg/kg sans dépasser 7,5 mg/kg.

Conservation : Conserver au réfrigérateur.

Mode d'administration : Perfusion intraveineuse réalisée en milieu hospitalier sur une durée de 2 h. Les patients doivent être maintenus 1 à 2 h en observation à la suite de la perfusion en raison du risque de réaction aiguë due à la perfusion. En cas de réaction, la vitesse de perfusion peut être ralentie et les patients peuvent recevoir préalablement un anti-histaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol. Chez les patients qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales, la durée de perfusion peut être raccourcie sur une durée qui ne doit pas être inférieure à 1 h.

(68)

#### ii. *Adalimumab*

Posologie : 40 mg toutes les deux semaines. Réponse clinique obtenue habituellement au bout de 12 semaines de traitement. Les patients en monothérapie (sans méthotrexate associé) peuvent augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines.

Conservation : Au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Une seringue peut être conservée à l'abri de la lumière à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant une durée de 14 jours maximum.

Mode d'administration : Voie sous-cutanée, injection par le patient ou une personne habilitée.

(69)

### iii. *Certolizumab-pegol*

Posologie : Dose de charge de 400 mg (2 injections de 200 mg) puis 200 mg toutes les deux semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Conservation : Au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mode d'administration : Voie sous-cutanée, injection par le patient ou une personne habilitée.  
(70)

### iv. *Golimumab*

Posologie : 50 mg une fois par mois (toutes les 4 semaines). Réponse clinique obtenue habituellement après 12 à 14 semaines de traitement. Chez certains patients (plus de 100 kg de poids corporel), la dose peut être augmentée à 100 mg.

Conservation : Au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mode d'administration : Voie sous-cutanée, injection par le patient ou une personne habilitée.  
(71)

### g. Modalités de prescription et surveillance des traitements

L'infliximab est un médicament réservé à l'usage hospitalier et doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés. C'est un médicament soumis à prescription médicale restreinte. (68,74)

L'adalimumab, le Cimzia® et le golimumab sont également des médicaments soumis à prescription médicale restreinte. Ce sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes et dont le renouvellement est restreint. Les spécialistes habilités à prescrire ces médicaments sont des médecins en médecine interne et rhumatologie pour le Cimzia® ; des médecins en médecine interne, rhumatologie, pédiatrie, hépato/gastro-entérologie pour le golimumab ; des médecins en médecine interne, rhumatologie, pédiatrie, dermatologie, chirurgie digestive, gastro-entérologie et ophtalmologie pour l'adalimumab. (75,76,77)

### Surveillance des traitements :

Surveillance au regard des infections : en cas de fièvre, de signes infectieux, ne pas administrer le traitement et se référer à son médecin. Chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B, surveiller les signes d'infection active du virus.

Des soins buccodentaires devront être réalisés avant le début du traitement afin de limiter le risque infectieux.

Réaliser des tests de dépistage de la tuberculose avant et pendant le traitement. Il est recommandé de noter la date et le résultat de ces tests sur une « Carte de Surveillance du Patient ».

Examens périodiques de la peau recommandés, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cancer cutané.

Réaliser des examens ophtalmologiques réguliers afin de détecter une éventuelle uvéite.

Faire un dosage régulier des transaminases, tous les trimestres. Si le résultat est supérieur à 5 fois la normale, contacter son médecin.

Réaliser un bilan hématologique tous les trimestres avec étude de la VS, CRP, hémogramme et plaquettes.

Une détermination de la présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natif doit être réalisée tous les 6 mois. Ils sont présents lors d'une auto-immunisation chez le patient, en particulier avec le Remicade® car c'est un anticorps chimérique.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée tous les 3 à 5 ans, ainsi que la vaccination contre le virus de l'hépatite B. La vaccination antigrippale annuelle est également recommandée.

En cas de chirurgie programmée, il est conseillé de stopper le traitement 4 semaines avant celle-ci.

(40,68,69,70,71,78)

### **h. Efficacité et tolérance des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$**

En raison d'une expérience clinique assez importante (sur plus de 15 ans), les molécules anti-TNF $\alpha$  sont en général utilisées en première intention en tant que biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, cette classe thérapeutique présente une excellente efficacité structurale vis-à-vis de la maladie.

Différentes études d'efficacité clinique ont été menées pour chacune de ces molécules afin d'évaluer les réponses aux traitements chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

(sur le plan clinique, radiographique et également de la qualité de vie). Pour l'infliximab, les études ATTRACT et ASPIRE ont été menées. Pour l'adalimumab, des études I à VII ont été menées. Concernant le certolizumab-pégol, les études ayant démontré son efficacité clinique sont les études RA-I, RA-II et C-EARLY. Enfin, le golimumab a été étudié grâce aux études GO-FOWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.

Ces études ont été faites en double-aveugle, de façon randomisée. Elles ont mis en jeu des comparaisons entre un placebo et la molécule voulue mais également entre l'association ou non de méthotrexate. Dans tous les cas, il a été mis en évidence une meilleure efficacité clinique contre placebo et que l'association anti-TNF $\alpha$ /MTX apporte une meilleure réponse comparée au MTX seul ou à l'anti-TNF $\alpha$  seul. Concernant la réponse radiographique, le traitement par anti-TNF $\alpha$  diminue la progression des dommages structuraux et ce ralentissement est maintenu dans le temps. Encore une fois, l'association anti-TNF $\alpha$ /MTX engendre de meilleurs résultats que la monothérapie. La qualité de vie est mesurée grâce à un questionnaire HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Toutes les études ont démontré une amélioration de cette qualité de vie avec une réduction significative de la douleur et de la fatigue chez les patients inclus dans le protocole.

Il existe certains biomarqueurs prédictifs d'une bonne réponse aux anti-TNF $\alpha$ . Cependant la réponse à ces traitements reste multifactorielle et il est difficile d'établir un lien certain entre les biomarqueurs et la réponse au traitement. Il semblerait que la présence d'un taux élevé de facteur rhumatoïde et/ou d'anticorps anti-CCP serait corrélée à une diminution de l'activité des anti-TNF $\alpha$ . La diminution importante du taux sérique de CRP serait associée à une bonne réponse clinique au traitement. Des études protéomiques et génomiques de prédiction ont également été développées. Il a été montré que certains génotypes, polymorphismes, influent sur la réponse au traitement (meilleure réponse pour le génotype 38GG TNFA, par exemple).

(50,68,69,70,71,79)

Le traitement est mieux toléré avec un taux de maintenance plus important lors de l'association de l'anti-TNF $\alpha$  avec le méthotrexate comparé à la monothérapie. Plusieurs études de maintenance thérapeutique ont été conduites. Le taux de maintien des thérapies sous-cutanées sur 12 mois est d'environ 60% (63,8% pour le golimumab, 62,2% pour l'adalimumab et 60,3% pour le certolizumab-pegol)<sup>(80)</sup>. Après 2 ans, le taux de maintien pour l'adalimumab est de 54,9% et pour l'infliximab de 48,7%. L'infliximab est l'anti-TNF $\alpha$  le moins bien toléré, d'où un taux de maintenance du traitement plus faible<sup>(81)</sup>.

Le délai moyen du suivi par un anti-TNF $\alpha$  est d'environ 44 mois dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(82)</sup>. Les motifs d'arrêt sont l'inefficacité du traitement et l'apparition d'un ou plusieurs effets secondaires (allergie...). L'arrêt du traitement implique un changement de molécule, soit dans la même classe (c'est-à-dire un autre anti-TNF $\alpha$ ), soit pour un biomédicament ayant un mode d'action différent. <sup>(50,80,81,82)</sup>

## 2. Les anticorps anti-IL6

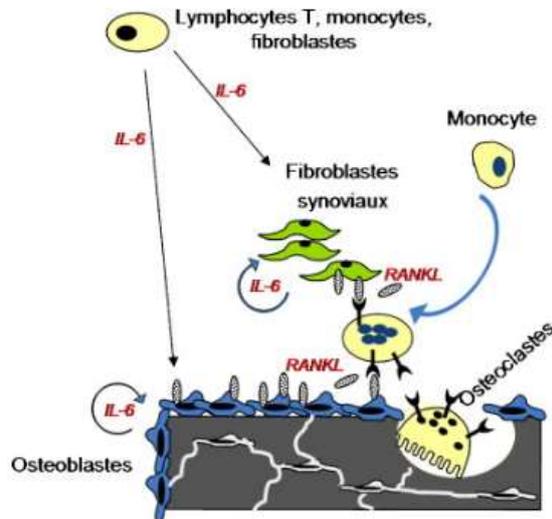
### a. L'interleukine 6

L'interleukine 6 (IL-6) fait partie des cytokines de classe I, c'est une hématopoïétine. Elle est produite par les lymphocytes T et B, les macrophages ainsi que les fibroblastes et exerce son action au niveau des cellules B. Cette interleukine permet l'induction de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et donc la sécrétion d'anticorps. Elle induit également les protéines de phase aiguë (CRP ou C-réactive protéine) en agissant sur les hépatocytes. Elle stimule la prolifération des lymphocytes T et leur différenciation en LT cytotoxiques. L'IL-6 stimule aussi la prolifération macrophagique et de molécules d'adhésion, permettant la migration de cellules de l'immunité sur le site de l'inflammation. Elle influe également sur l'activité des ostéoclastes et ostéoblastes. L'IL-6 agit par l'intermédiaire de deux récepteurs : les récepteurs CD126 et CD130 existant sous forme membranaire ou soluble.

L'interleukine 6 joue un rôle important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde du fait de son activité pro-inflammatoire. Elle est retrouvée en abondance dans le sérum et le liquide articulaire des malades. L'IL-6 entretient le processus inflammatoire par les activités précédemment citées et exerce également un rôle dans le métabolisme osseux. Elle exerce un effet prolifératif médiocre sur les ostéoblastes et diminuerait leur prolifération à un stade tardif de leur différenciation. Elle stimule indirectement la prolifération des ostéoclastes en favorisant la sécrétion de RANK-L et d'IL-17, nécessaires à l'ostéoclastogenèse. Ces ostéoclastes induisent une déminéralisation osseuse et une destruction ostéoarticulaire qui ne peut être compensée par les ostéoblastes dont la prolifération est réduite.

L'utilisation d'une molécule inhibant l'action de l'interleukine 6 a donc été mise au point. Il s'agit du tocilizumab (RoActemra®). <sup>(12,13,66,83)</sup>

Figure 27: Rôle de l'IL-6 dans les destructions ostéoarticulaires de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(83)</sup>.



### b. Mode d'action du tocilizumab

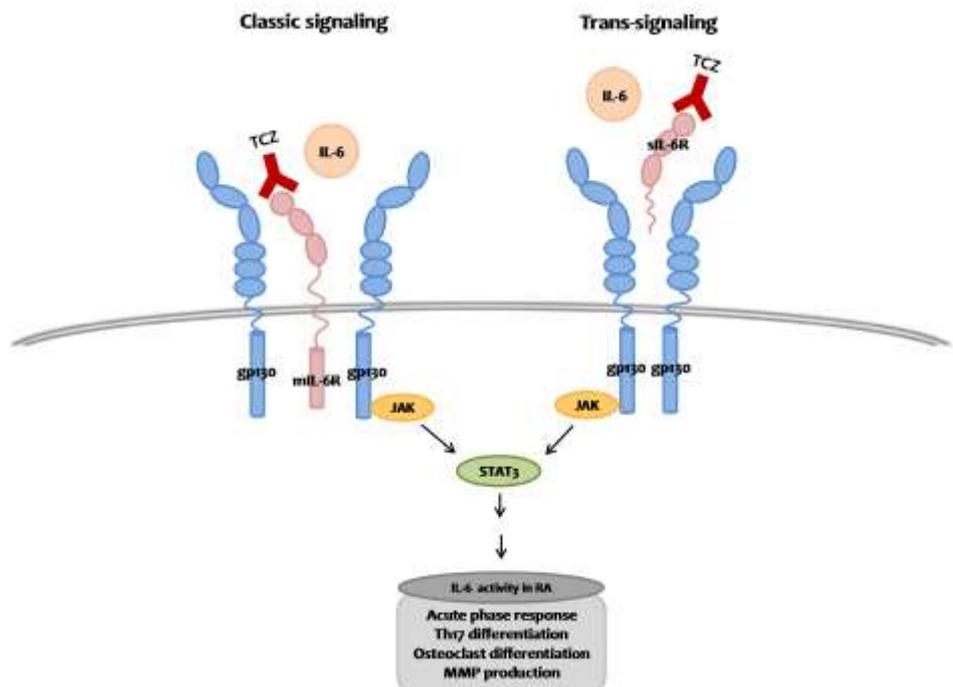
Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal humanisé, mis sur le marché en 2009. La forme sous-cutanée existe depuis 2015. 923,72€ la seringue, 220€ le flacon.

Il agit en se fixant spécifiquement aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, empêchant ainsi la transmission du signal induit par la fixation de l'IL-6 à ses récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'activité de l'interleukine 6 via ses récepteurs est ainsi inhibée.

La demi-vie d'élimination du tocilizumab est dépendante de sa concentration. A 8 mg/kg elle est de 18 jours et diminue progressivement lorsque la concentration diminue.

Il est en général associé au méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. <sup>(84,85)</sup>

Figure 28: Mode d'action du tocilizumab (TCZ) <sup>(86)</sup>.



### c. Effets indésirables du tocilizumab

Les voies respiratoires sont les plus touchées par le risque infectieux, mais d'autres infections bactériennes, fongiques ou virales sont aussi possibles.

Les céphalées, l'hypertension et une augmentation des ALAT (atteinte hépatique) sont des effets indésirables fréquents.

Il est également possible de retrouver des affections cutanées avec rash et prurit, des troubles digestifs et hématologiques (leucopénie, neutropénie), une hypercholestérolémie, une prise de poids ainsi que des réactions d'hypersensibilité.

Des réactions au site d'injection ou de perfusion peuvent aussi survenir.

(85)

### d. Contre-indications

Le tocilizumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des constituants.

Il est également contre-indiqué en cas d'infections sévères ou actives.

Contre-indication de précaution (utilisation seulement si nécessité absolue) pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée et la poursuivre pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

(85)

### e. Interactions

L'IL-6 peut entraîner une réduction de l'activité de certains cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). L'inhibition de son activité par le tocilizumab peut donc entraîner une restauration de l'activité de ces cytochromes, qui peuvent interagir avec d'autres traitements pris par le patient comme les statines ou la warfarine, par exemple. (85)

### f. Posologie, conservation, mode d'administration

Posologie : 162 mg par semaine en injection. En perfusion, la posologie est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Cependant, des doses supérieures à 800 mg ne sont pas recommandées chez les patients de plus de 100 kg. Des adaptations posologiques peuvent être mises en place en cas d'anomalies des enzymes hépatiques, du nombre des neutrophiles ou des plaquettes.

Conservation : Au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit doit être administré dans les 8 heures.

Mode d'administration : Perfusion intraveineuse réalisée en milieu hospitalier sur une durée d'une heure. Ou administration par voie sous-cutanée, injection par le patient ou une personne habilitée.

(85,87)

### g. Modalités de prescription et surveillance du traitement

Le tocilizumab est soumis à prescription médicale restreinte pour la voie sous-cutanée. C'est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes et à surveillance particulière pendant le traitement. Les spécialistes autorisés à le prescrire sont les médecins de médecine interne et de rhumatologie. La commande du produit doit se faire directement au laboratoire.

La forme pour perfusion est réservée à l'usage hospitalier.

Il doit être initié par des professionnels de santé expérimentés et le patient recevra une « Carte de Surveillance du Patient ». (85,87,88)

#### Surveillance du traitement :

Surveillance au regard des infections : en cas de fièvre ou de signes infectieux, ne pas administrer le traitement et se référer à son médecin. Chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B, surveiller les signes d'infection active du virus.

Des soins buccodentaires devront être réalisés avant le début du traitement afin de limiter le risque infectieux.

Réaliser des tests de dépistage de la tuberculose avant et pendant le traitement. Il est recommandé de noter la date et le résultat de ces tests sur la « Carte de Surveillance du Patient ».

Faire un dosage régulier des transaminases, toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 12 semaines. Si le résultat est supérieur à 5 fois la normale, contacter son médecin.

Réaliser un bilan hématologique 4 à 8 semaines après le début du traitement puis régulièrement, avec étude de la VS, CRP, hémogramme et plaquettes.

Les paramètres lipidiques doivent être dosés (LDL-C, triglycérides, HDL-C, cholestérol total) 4 à 8 semaines après le début du traitement puis régulièrement.

(85,87)

#### h. Efficacité et tolérance du tocilizumab

D'un point de vue pharmacodynamique, le tocilizumab entraîne une diminution rapide de la CRP et de la VS, c'est-à-dire une diminution de l'inflammation. La normalisation de la CRP est obtenue au terme de 2 semaines de traitement et est maintenue tout au long de celui-ci.

(85,87)

Tout comme les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , des études concernant la réponse clinique, la réponse radiographique et la qualité de vie sous tocilizumab ont été menées. Des études I à V ont démontré une efficacité durable au niveau de la réponse clinique sur 3 ans. Des diminutions significatives du score DAS28, donc de l'activité de la maladie, ont été également démontrées. En association avec le méthotrexate, 14% des patients ont obtenu une réponse clinique majeure. Concernant la réponse radiographique, il a été montré une réduction voire inhibition de la progression des dommages structuraux. Via le questionnaire HAQ d'auto-évaluation de la qualité de vie chez les patients, ceux-ci ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles. (85,87)

Une étude d'efficacité et de sécurité du tocilizumab sur 5 ans a été effectuée. Les résultats ont montré une meilleure inhibition de la progression radiographique des lésions avec le tocilizumab associé au MTX par rapport au placebo associé au MTX. Ce bénéfice clinique est maintenu dans le temps. (89)

La « British Society for Rheumatology Biologics Register for RA » a mis en place une étude d'efficacité du tocilizumab sur 5 ans (de 2010 à 2015). En première ligne de traitement, le tocilizumab a montré une réduction significative du score DAS28 à 6 mois, comparé à un traitement anti-TNF $\alpha$  en première ligne. En revanche, la mise en place du tocilizumab en 2<sup>e</sup> ligne de traitement à la suite de l'échec d'une première biothérapie n'a pas démontré d'aussi bons résultats à 6 mois. De plus, bien qu'il ait été montré une nette amélioration de l'efficacité en associant le méthotrexate aux anti-TNF $\alpha$ , celle-ci n'est pas certaine dans le cas du tocilizumab. En effet, les résultats avec et sans méthotrexate sont similaires. (90)

L'efficacité du tocilizumab en administration sous-cutanée est maintenue par rapport à la voie intraveineuse, la tolérance du traitement est inchangée. Deux études d'efficacité et de tolérance ont été effectuées au regard de la forme sous-cutanée : SUMMACTA et

BREVACTA. BREVACTA a démontré la supériorité de la forme sous-cutanée par rapport au placebo et SUMMACTA a démontré qu'il n'y avait pas de différence entre l'efficacité de la forme intraveineuse et de la forme sous-cutanée du tocilizumab. Encore une fois, l'efficacité de ce traitement est maintenue dans le temps. <sup>(91,92)</sup>

Le tocilizumab est un traitement bien toléré. Sur une étude de deux ans en pratique clinique, le taux de maintien thérapeutique à 24 mois était de 61%, ce qui est comparable aux taux de maintien des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ . Une étude appelée REAL (The Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety), effectuée sur une période d'un an pour le tocilizumab, a montré un taux de rétention d'environ 70% à terme. L'arrêt du traitement chez les 30% restant est dû soit à un manque d'efficacité, soit à l'apparition d'effets indésirables. <sup>(93,94)</sup>

### 3. Les anticorps anti-CD20

#### a. Le marqueur CD20

Le marqueur CD20 (CD = *Cluster of Differentiation*) est une protéine de surface se trouvant uniquement sur les cellules B et, plus particulièrement, sur les prélymphocytes B ainsi que les lymphocytes B matures. Il intervient dans la prolifération, l'activation, la différenciation et l'apoptose des cellules B. Les oligomères de CD20 peuvent également s'unir afin de former un canal calcique intervenant dans la signalisation cellulaire.

Les lymphocytes B jouent un rôle dans la pathogénicité de la polyarthrite rhumatoïde. Ils permettent la présentation d'antigènes, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'autoanticorps, l'activation de lymphocytes T et la synthèse du facteur rhumatoïde.

L'utilisation d'un anticorps ne ciblant que les lymphocytes B, par l'intermédiaire du marqueur CD20 (uniquement présent sur ces cellules), est donc intéressante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit du rituximab. <sup>(12,13,66,95,96)</sup>

#### b. Mode d'action du rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique, mis sur le marché en 1998.

Il se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, se trouvant sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le fragment Fc du rituximab se lie à cette phosphoprotéine non glycosylée, ce qui permet de générer des fonctions d'effecteurs immunitaires (complément,

cellules NK) entraînant la lyse des lymphocytes. La liaison du rituximab au marqueur CD20 peut également entraîner une mort du lymphocyte par apoptose. Le nombre de lymphocytes B périphériques est ainsi diminué chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

La demi-vie du Mabthera® est d'environ une vingtaine de jours.

(97)

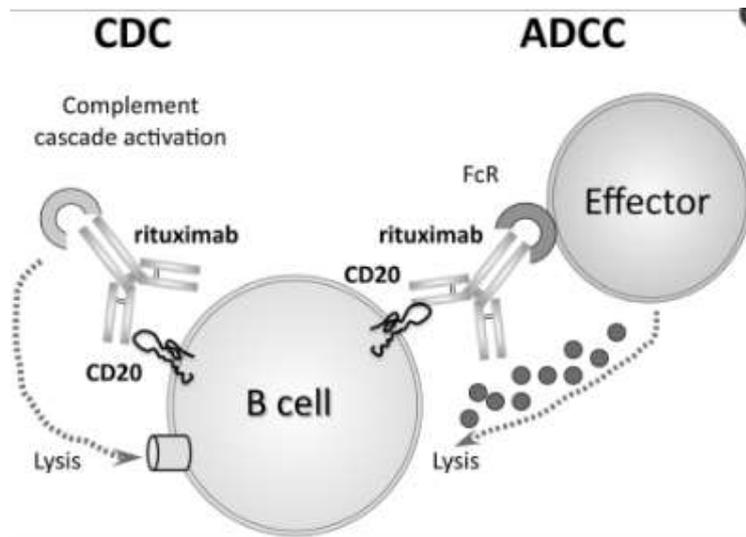


Figure 29: Mode d'action du rituximab <sup>(98)</sup>.

### c. Effets indésirables du rituximab

Les risques infectieux se traduisent surtout par une atteinte des voies respiratoires mais également urinaires. Il existe un risque plus élevé de développer des bronchites et des sinusites.

On retrouve comme effets indésirables fréquents des céphalées, une hypercholestérolémie, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculaires et des effets hématologiques comme des neutropénies.

Les effets indésirables plus rares sont des troubles cardiaques tels que des angines de poitrine, une fibrillation auriculaire et une insuffisance cardiaque.

Enfin, des réactions liées à la perfusion sont assez fréquentes : hypertension, rash, nausées, tachycardie, œdème périphérique ainsi que, plus rarement, choc anaphylactique, œdème de Quincke et bronchospasme.

(97)

#### d. Contre-indications

Le rituximab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule active ou à d'autres molécules d'origine murine ou à l'un des constituants.

Il est également contre-indiqué en cas d'infections sévères ou évolutives et chez les patients présentant un déficit immunitaire.

Le Mabthera® est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée.

Contre-indication de précaution pendant la grossesse et l'allaitement (ne pas allaiter jusqu'à 12 mois après l'arrêt du Mabthera®). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée et la poursuivre pendant 12 mois après l'arrêt du traitement.

(97)

#### e. Interactions

Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps murins ou d'anticorps humains anti-chimériques, l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux peut provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité. (97)

#### f. Posologie, conservation, mode d'administration

Posologie : 1000 mg à deux semaines d'intervalle pour un cycle. La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24<sup>e</sup> semaine après le cycle précédent (évaluation de l'activité résiduelle de la maladie). Sinon le traitement est reporté et instauré dès que la maladie redevient active. La réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement.

Conservation : A conserver au réfrigérateur, à l'abri de la lumière.

Mode d'administration : Perfusion intraveineuse réalisée en milieu hospitalier sous surveillance. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus. Débuter la perfusion à 50 mg/h pendant les 30 premières minutes puis augmentation de 50 mg/h toutes les 30 minutes sans dépasser 400 mg/h pour la première perfusion. Pour les perfusions ultérieures, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h en augmentant par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes sans dépasser 400 mg/heure. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, ces vitesses de perfusions ultérieures peuvent, dans le cas où les patients ont présenté une bonne tolérance durant la première perfusion, être augmentées à 250 mg/heure durant les 30 premières minutes puis 600 mg/h les 90 minutes suivantes. Une prémédication composée d'un

antipyrétique et d'un antihistaminique doit toujours être donnée avant chaque administration de rituximab. Elle s'associe à l'administration en prémédication de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit se terminer 30 minutes avant la perfusion de rituximab.

(97)

### g. Modalités de prescription et surveillance du traitement

Le rituximab est un médicament à prescription restreinte, réservé à l'usage hospitalier. Il doit être initié par des professionnels de santé expérimentés et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

#### Surveillance du traitement :

En cas de fièvre ou de signes infectieux, il est nécessaire de se référer à son médecin. Chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B, surveiller les signes d'infection active du virus.

Des soins buccodentaires devront être réalisés avant le début du traitement afin de limiter le risque infectieux.

Réaliser des tests de dépistage de la tuberculose avant et pendant le traitement. Il est recommandé de noter la date et le résultat de ces tests sur une « Carte de Surveillance du Patient ».

Réaliser un bilan biologique avec l'étude de la VS, CRP, de l'hémogramme et des plaquettes associé au dosage des transaminases et des paramètres lipidiques (LDL-C, triglycérides, HDL-C, cholestérol total). Ces bilans sont réalisés à l'hôpital.

Vérification du statut vaccinal avant le début du traitement. Toutes les vaccinations nécessaires doivent être effectuées au moins 4 semaines avant la première perfusion.

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée tous les 3 à 5 ans, ainsi que la vaccination contre la grippe saisonnière.

(97,99)

### h. Efficacité et tolérance du rituximab

Indiqué en seconde intention après l'échec d'au moins une première biothérapie, le rituximab présente une efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde qui est largement démontrée, notamment en cas d'antécédent de cancer. <sup>(50,100)</sup>

Des études sur son efficacité clinique, radiologique et sur la qualité de vie ont été menées comme pour les biothérapies détaillées précédemment. Les patients recevant du rituximab associé au méthotrexate ont présenté une amélioration concernant l'activité de la maladie, l'inflammation mais également la douleur. La réduction du score DAS28, donc de l'activité de la maladie, a été moins importante chez les patients recevant du méthotrexate seul. La progression radiographique a été significativement moindre grâce au traitement par rituximab, en comparaison du traitement par méthotrexate seul. Cette inhibition du taux de progression radiographique se confirme sur le long terme (étude sur 2 ans). Une meilleure réponse au traitement a été observée chez les patients séropositifs aux auto-anticorps (FR et/ou anti-CCP) en comparaison des patients séronégatifs. Une amélioration concernant l'incapacité et la fatigue a été observée chez les patients, via leurs réponses au questionnaire de qualité de vie HAQ.<sup>(97)</sup>

Une étude à partir des réponses rapportées par les patients (RRP) a été conduite. Les questionnaires ont été renseignés par les patients aux semaines 6, 12 et 24 après la dernière perfusion de Mabthera®. Une bonne efficacité du rituximab a été observée sur les paramètres physiques tels que la douleur, la capacité fonctionnelle ou la qualité de vie physique, cela dès la 6<sup>e</sup> ou 12<sup>e</sup> semaine. En revanche, une moins bonne efficacité est observée sur la qualité de vie psychique ou la fatigue. Cependant, cette efficacité peut apparaître plus tardivement chez certains patients (à partir de la 24<sup>e</sup> semaine).<sup>(101)</sup>

Trois autres études démontrant l'efficacité du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été menées. Tout d'abord l'étude de phase IIa a montré que l'administration de deux perfusions de rituximab était efficace, cette efficacité étant accrue par l'administration concomitante de méthotrexate. L'étude de phase IIb Dancer a, elle, confirmé l'efficacité du rituximab dans la polyarthrite réfractaire au MTX. Cette efficacité était comparable pour les doses de 500 mg et 1000 mg. Cette étude a également démontré l'intérêt de l'administration d'une dose de méthylprednisolone par voie intraveineuse avant la première perfusion de rituximab, afin de diminuer la fréquence des réactions liées à cette perfusion. Enfin, l'étude de phase III Reflex a démontré une efficacité clinique et structurale dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ .<sup>(95)</sup>

Le rituximab est un traitement peu contraignant, efficace et bien toléré avec un bon maintien thérapeutique. Les problèmes de tolérance concernent, tout particulièrement, les effets

indésirables liés à la perfusion et notamment la toute première. En effet, au fur et à mesure des perfusions, l'incidence des effets indésirables diminue (14% d'effets indésirables lors de la première perfusion, 13% lors de la deuxième et aucun effet indésirable lors des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> perfusions). Une prémédication par administration de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant la perfusion permet de limiter ces effets. Les infections sont également un effet indésirable pouvant jouer sur la tolérance du traitement. <sup>(95,100,102)</sup>

## **4. Les nouveaux anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

### **a. L'Itolizumab**

#### **Mode d'action**

L'itolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le marqueur CD6 (contre son domaine 1), molécule de co-stimulation.

Le marqueur CD6 est une protéine membranaire hautement glycosylée, présente sur les lymphocytes T matures. Son ligand CD166 se trouve sur les cellules présentatrices d'antigènes. Le marqueur CD6 s'y lie via son domaine d3. Il joue un rôle dans la prolifération cellulaire, l'adhésion, la différenciation et la survie cellulaire. L'interaction du CD6 avec son récepteur constitue également une des voies de co-stimulation des lymphocytes T. Il exerce donc un rôle dans l'auto-immunité, en induisant une réponse pro-inflammatoire (production de TNF $\alpha$ , IL-6, Interféron- $\gamma$  par les lymphocytes T activés). Certaines cellules B portent également ce marqueur CD6, il s'agit des cellules B produisant des immunoglobulines M naturelles auto-réactives. La protéine CD6 semble donc être une cible permettant de développer des traitements efficaces contre la polyarthrite rhumatoïde.

<sup>(103,104)</sup>

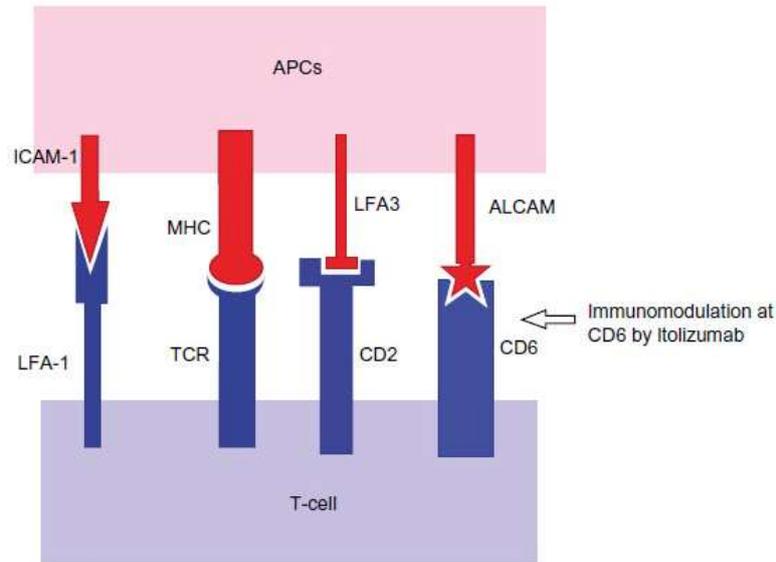


Figure 30: Mode d'action de l'itolizumab, inhibition de la voie de co-stimulation cellule B/cellule T<sup>(105)</sup>.

L'itolizumab est un anticorps monoclonal approuvé dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, en Inde et à Cuba. Il réduit l'activation des cellules T, leur infiltration au niveau des sites inflammatoires et leur effet pro-inflammatoire (inhibe la production de cytokines). Plusieurs études ont été réalisées dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et les résultats semblent prometteurs, tant au niveau de la sûreté que de l'efficacité pour le traitement de cette maladie. <sup>(106,107)</sup>

## Etudes réalisées

### Première étude de phase II

Une étude évaluant l'efficacité de l'itolizumab associé au méthotrexate en comparaison de l'efficacité du méthotrexate en monothérapie a été menée. Cette étude était une étude de phase II, randomisée, en double aveugle et avec deux bras différents (itolizumab associé au MTX et placebo associé au MTX).

### Protocole

Les patients inclus (80 patients, dont 30 sélectionnés pour une évaluation immunologique) ont reçu pendant 12 semaines de façon hebdomadaire du MTX par voie orale associé à des perfusions, soit de placebo soit d'itolizumab selon le bras. Ils ont ensuite été suivis pendant les 12 semaines suivant la dernière perfusion. Les données, par échantillons de sang, ont été

récoltées avant la première administration, puis une semaine après la dernière administration (13<sup>e</sup> semaine) ainsi qu'à la fin de l'étude (semaine 24).

#### *Résultats : efficacité*

Les résultats ont montré une diminution du taux de lymphocytes total dans les deux groupes sans grosse différence à la 24<sup>e</sup> semaine. L'association MTX et itolizumab a permis de démontrer une diminution du nombre de cellules T périphériques (mais non de cellules B). Cette diminution était supérieure au placebo à la 13<sup>e</sup> semaine, mais à la 24<sup>e</sup> semaine les résultats étaient équivalents entre les deux groupes. L'itolizumab est un anticorps non déplétant. En effet, à aucun moment de l'étude les taux de lymphocytes ne sont descendus au-dessous de la normale. Le taux de cytokines pro-inflammatoires a diminué avec l'administration d'itolizumab, comparé au placebo. La diminution de l'IL-6, TNF $\alpha$  et Interféron- $\gamma$  à la semaine 13 est retrouvée dans les deux groupes. Le maintien de cette diminution est retrouvé dans le groupe actif à la semaine 24. Pour le groupe placebo, le taux de cytokines augmente à la semaine 24 comparé à la semaine 13. L'immunogénicité de l'anticorps a également été évaluée dans cette étude. Aucun anticorps anti-idiotype n'a été retrouvé chez les patients en réponse à l'itolizumab. Cet anticorps monoclonal est donc bien toléré.

#### *Conclusion de l'étude*

Cette étude a permis de démontrer une efficacité durable de l'association méthotrexate et itolizumab, alors que le MTX en monothérapie a présenté une efficacité uniquement durant la durée d'administration des traitements. D'après cette étude, l'itolizumab présente donc un intérêt dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

(104)

#### *Deuxième étude de phase II*

Une autre étude de phase II, randomisée et en groupes parallèles a été conduite sur le même registre que l'étude précédente.

#### *Protocole*

Quatre bras différents ont été déterminés. Le premier bras comprend l'administration hebdomadaire de méthotrexate seul. Les trois autres bras comprennent l'administration hebdomadaire de méthotrexate associé à l'itolizumab à différentes doses : 0,2, 0,4 et 0,8 mg/kg. L'étude a duré 24 semaines : 12 semaines d'administration et 12 semaines de suivi.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

A été mise en évidence une augmentation dose-dépendante des effets indésirables, les plus couramment rapportés étant de la fièvre et la toux. Les effets indésirables liés aux perfusions ont surtout eu lieu lors de la première et ont diminués progressivement au cours de celles-ci. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-itolizumab.

### *Résultats : efficacité*

La comparaison de l'efficacité du traitement par rapport au bras « méthotrexate seul » est biaisée, car une grande partie des patients a décidé d'arrêter l'étude avant la fin de la 12<sup>e</sup> semaine. Cependant, la comparaison des trois autres bras reste pertinente. L'administration d'itolizumab a permis l'induction d'une diminution du score DAS28 chez les patients. Aux doses de 0,4 et 0,8 mg/kg, la CRP a significativement diminué. La qualité de vie a été nettement améliorée à la semaine 12 (évaluation via le questionnaire HAQ). Les résultats mis en évidence à la semaine 12 ont été maintenus à la semaine 24. L'itolizumab dosé à 0,2 mg/kg a été le moins efficace. Le plus efficace a été l'itolizumab à la dose de 0,4 mg/kg. Les doses de 0,4 et 0,8 mg/kg ont montré de bons résultats quant à la diminution de la CRP. Une étude de phase III dans le cadre d'une indication pour le psoriasis a mis en évidence une meilleure efficacité de l'itolizumab à une dose de 1,6 mg/kg, par rapport à 0,4 mg/kg. Une étude ultérieure dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde devrait comparer ces deux doses.

(107)

### **b. Les inhibiteurs de l'IL-17**

L'interleukine 17, ou plus particulièrement 17A pour la forme active, joue un rôle important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Sa présence au niveau des articulations touchées est corrélée avec la sévérité de la maladie. Cette cytokine est produite par les cellules Th17 et peut se trouver sous forme d'homodimère (A/A) ou d'hétérodimère (A/F) avec l'IL-17F. Elle se lie à son récepteur IL-17R et induit le relargage de médiateurs pro-inflammatoires (comme l'IL-6). Elle permet l'activation et le recrutement des polynucléaires neutrophiles et des cellules T mémoires au niveau du site inflammatoire, participant à la chronicité de l'inflammation. Elle active également les chondrocytes, ostéoclastes et les fibroblastes synoviaux qui participent à l'érosion osseuse et aux dommages articulaires retrouvés dans la polyarthrite rhumatoïde. L'utilisation de molécules inhibant l'activité de l'interleukine 17 permettrait donc de limiter l'inflammation au niveau du site inflammatoire. (108,109)

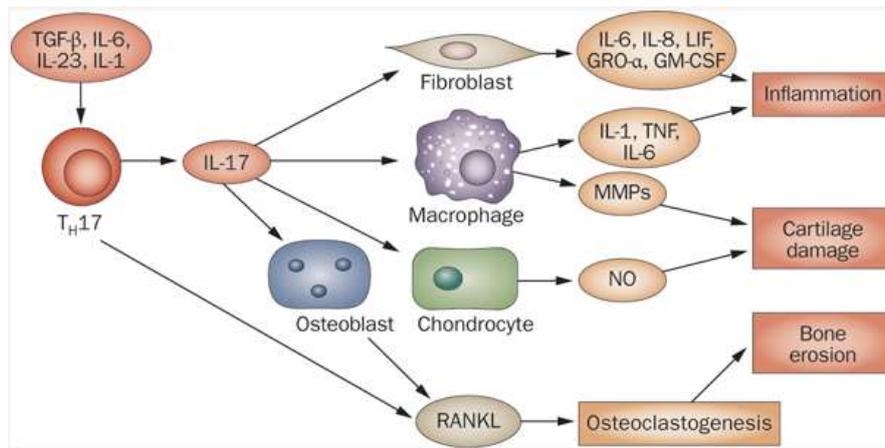


Figure 31: Activité de l'interleukine 17 dans la polyarthrite rhumatoïde <sup>(110)</sup>.

### i. L'Ixekizumab

#### Mode d'action

L'ixekizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine 17 (IL-17), il inhibe l'interaction de l'IL-17 avec son récepteur.

Ce médicament est approuvé dans le traitement du psoriasis en plaques (Taltz®). <sup>(111,112)</sup>

#### Etudes réalisées

##### *Etude de phase II*

Une étude de sureté et d'efficacité a été conduite pour cette molécule. Il s'agit d'une étude de phase II, en double-aveugle, comportant deux types de populations : une population naïve de biothérapies (202 patients) et une population ayant subi un échec de traitement par anti-TNF $\alpha$  (99 patients).

##### *Protocole*

Cette étude s'est faite sur 64 semaines. Les deux groupes ont reçu des injections sous-cutanées aux semaines 0, 1, 2, 4, 6, 8 et 10. Ils ont reçu soit du placebo, soit une dose d'ixekizumab : 3, 10, 30, 80 ou 180 mg chez les patients naïfs ; 80 ou 180 mg chez les patients ayant déjà été sous anti-TNF $\alpha$ . A la suite de ces 10 semaines, constituant la période en double-aveugle, tous les participants à l'étude ont reçu des injections d'ixekizumab de 160 mg aux semaines 16, 18 et 20 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 64.

### *Résultats : efficacité*

Concernant l'efficacité du traitement, l'étude a montré dans les différents groupes une diminution du nombre total de neutrophiles. Au terme de 48 semaines de traitement, l'activité de la maladie a diminué : 20% d'amélioration chez 89% des patients naïf et 76% des patients ayant reçu un anti-TNF $\alpha$ , 50% d'amélioration chez 77% et 67% des patients (naïf et ayant reçu un anti-TNF $\alpha$  respectivement) et 70% d'amélioration chez 69% et 44% des patients ayant participé à l'étude (naïfs de biothérapies et ayant reçu un anti-TNF $\alpha$  respectivement). Durant la période double-aveugle, le score DAS28 a diminué dans les deux branches à la semaine 16. Ce score a été maintenu voire amélioré durant le reste de l'étude, jusqu'à la semaine 64.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité d'utilisation du traitement ont démontré une incidence semblable des effets indésirables entre le groupe placebo et le groupe sous ixekizumab. En revanche, la période suivant la période double-aveugle a vu cette incidence en baisse. Les effets indésirables déclarés lors de l'étude ont été des réactions d'hypersensibilité, des infections. Celles-ci ont pu être sévères : méningites, pneumonies, pyélonéphrites dans le groupe naïf de biothérapies et bronchite, urosepsis, infections à staphylocoques dans le groupe ayant déjà eu un traitement par anti-TNF $\alpha$  ; cependant la plupart des infections décrites étaient mineures à modérées. De rares cas de cancers ont également été déclarés : cancer du sein 5 mois après la période double-aveugle, cancers de l'endomètre et de l'ovaire chez des patients ayant déjà reçu du TNF $\alpha$  et étant sous 180 mg d'ixekizumab durant la période double-aveugle, néoplasies. L'ixekizumab montre une bonne tolérance pour la plupart des patients et n'augmente pas spécifiquement les risques par rapport à d'autres biothérapies.

### *Conclusion de l'étude*

L'ixekizumab a démontré un profil de sûreté et d'efficacité avec une amélioration significative des symptômes et de la clinique de la polyarthrite rhumatoïde. Des études de phases III seront conduites ultérieurement afin de mieux évaluer la sûreté et l'efficacité sur le long-terme. <sup>(112)</sup>

## **ii. Le Secukinumab**

### **Mode d'action**

Le secukinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine 17. Il se lie à l'IL-17, inhibant ainsi son action via son récepteur IL-17R.

Le secukinumab (Cosentyx®) est actuellement utilisé dans le traitement du psoriasis, de l'arthrite psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Des études ont été effectuées afin d'évaluer son utilité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. <sup>(113,114)</sup>

## **Etudes réalisées**

### *Etude de phase II*

Elle a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la sûreté d'utilisation du secukinumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. C'est une étude randomisée, en double-aveugle, groupes parallèles et contre placebo.

### *Protocole*

Trois groupes de traitement ont été formés :

- Administration de secukinumab 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4. Puis administration de 150 mg de secukinumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à partir de la semaine 8 jusqu'à la semaine 48.
- Administration de secukinumab 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4. Puis administration de 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 48.
- Administration de placebo par voie IV ou sous-cutanée selon les mêmes modalités que les autres groupes, suivie d'une administration de secukinumab 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines de la semaine 16 à la semaine 48.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité ont montré une réduction significative du score DAS28 à la semaine 12 comparé au placebo. En revanche, l'ACR20, qui correspond à l'amélioration clinique et biologique de 20% en réponse au traitement selon les critères de l'American College of Rheumatology, n'a pas été significativement différente, comparée au placebo. L'ACR50 et 70 ont été plus concluantes concernant le secukinumab à la 12<sup>e</sup> semaine. A la 16<sup>e</sup> semaine, le score DAS28 et les résultats concernant l'ACR20, 50 et 70 ont montré une supériorité pour les groupes recevant le secukinumab en comparaison du groupe placebo. Les scores ACR et DAS28 ont été comparables entre les groupes recevant du secukinumab par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée. Jusqu'à la fin de l'étude, ces scores ont été maintenus pour les groupes recevant du secukinumab. Concernant le groupe placebo, à partir de la 16<sup>e</sup> semaine (administration de secukinumab en sous-cutané), une amélioration des scores ACR20, 50 et 70 a été démontrée. <sup>(115)</sup>

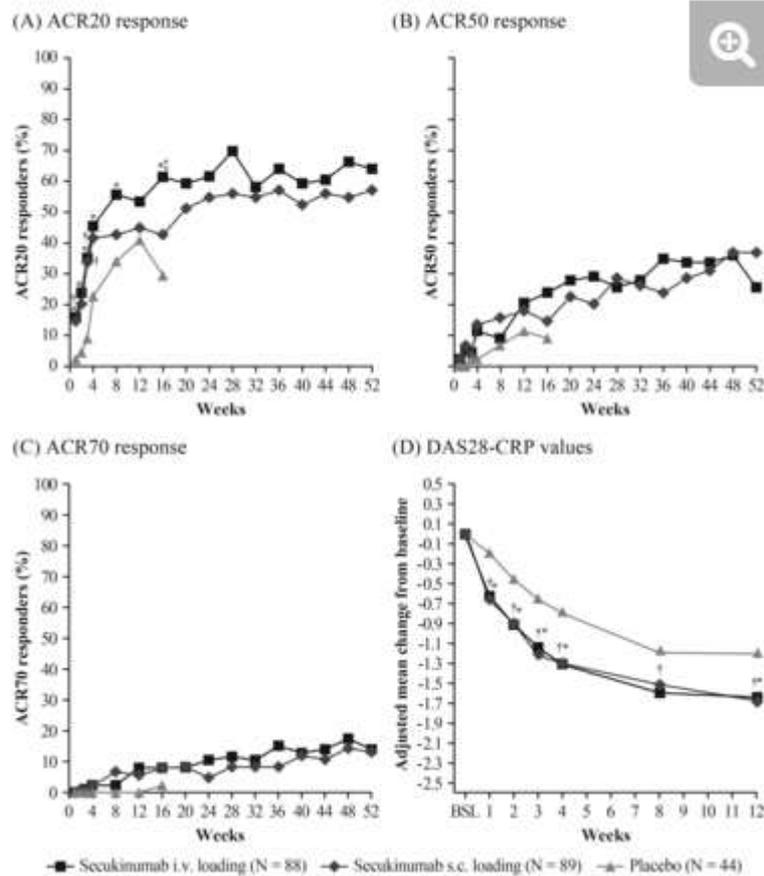


Figure 32 : Efficacité du traitement par Secukinumab lors de l'étude de phase II dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(115)</sup>.

### Résultats : sécurité d'emploi

Une incidence plus importante des effets indésirables dans le groupe recevant du secukinumab par voie sous-cutanée (50,6%) a été constatée en comparaison de la voie intraveineuse (40,9%), durant les 16 premières semaines de traitement. La plupart des effets indésirables ont été mineurs à modérés, les plus fréquemment retrouvés étant des infections, des rhinopharyngites et des céphalées. Au-delà de la 16<sup>e</sup> semaine de traitement, les patients ayant reçu un placebo au départ ont vu leur incidence d'effets indésirables inférieure aux deux autres groupes (groupe placebo : 47,7%, autres groupes : 60%). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections du tractus respiratoire supérieur, une hypertension et des rhinopharyngites. Quelques effets indésirables d'ordre hématologique ont été retrouvés avec des neutropénies, anémies et lymphocytopénies chez quelques patients. Enfin, des anticorps anti-secukinumab ont été retrouvés chez 4 patients, n'altérant cependant pas l'efficacité ni la sécurité du traitement.

### *Conclusion de l'étude*

Le traitement a donc été bien toléré, avec une efficacité à partir de la 16<sup>e</sup> semaine de traitement, qui n'est cependant pas significativement différente, comparée au placebo (*cf. figure 30*).<sup>(115)</sup>

### Autres études

D'autres études de phase II ont montré une réduction de la fatigue et une amélioration de la fonction physique chez les patients. Mais une étude de phase II contre placebo (administration de placebo ou de secukinumab aux doses de 25, 75, 150 ou 300 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines) n'a pas montré de différence significative du secukinumab par rapport au placebo. Tout comme l'étude précédente, la première évaluation (ici à 16 semaines de traitement) n'a pas montré de différence notable du score ACR20 en comparaison du placebo.<sup>(113,114)</sup>

Une étude mettant en jeu l'association des allèles HLA-DRB1 avec une réponse clinique du secukinumab a permis de démontrer une amélioration significative du score DAS28 et donc de l'efficacité sur la maladie par rapport au placebo pour les allèles HLA-DRB1\*SE ; pos11V/L. Une différence significative de l'ACR20 comparé au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement a également été montrée. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour l'allèle HLA-DRB1\*04. Cette étude est donc la seule prouvant l'efficacité du secukinumab contre placebo à la première évaluation.

Des études de phase III sont en cours d'évaluation. Leurs résultats devraient permettre de finalement définir l'utilité du secukinumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.<sup>(114,116)</sup>

### **iii. Le Brodalumab**

#### Mode d'action

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-17. Il se lie au récepteur de l'interleukine-17 : le IL-17RA et inhibe ainsi l'action de l'IL-17 en l'empêchant de se fixer sur son récepteur.

Il est actuellement utilisé pour le traitement du psoriasis vulgaire, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis pustuleux et de l'érythrodermie psoriasique (Lumicef®). Il est également utilisé dans certains cas pour le traitement du psoriasis en plaques.

### Etudes réalisées

Une étude pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du brodalumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été effectuée. Cependant les résultats n'ont montré aucune efficacité du brodalumab dans le traitement de cette maladie. Aucune autre étude n'a été effectuée pour cette indication.

(117,118)

### c. Les inhibiteurs du GM-CSF

Le GM-CSF ou Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor est une cytokine agissant comme facteur de croissance hématopoïétique des leucocytes. C'est également un modulateur des cascades de signalisation immunitaire et inflammatoire. Il est produit par les monocytes, lymphocytes, chondrocytes et fibroblastes et se lie à son récepteur hétérodimérique qui comprend 2 chaînes,  $\alpha$  et  $\beta$ , induisant une cascade de signalisation via la voie JAK, mais également les voies MAPKinase et PI3Kinase. Ceci permet l'induction de la prolifération et survie des cellules myéloïdes, ainsi que leur différenciation. Il a également un rôle dans l'immunité, en polarisant les macrophages afin qu'ils sécrètent des médiateurs de l'inflammation et en induisant le chimiotactisme et l'adhésion cellulaire au niveau des sites inflammatoires. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, une augmentation de la quantité de facteurs GM-CSF a été retrouvée dans le liquide synovial et le sang des patients. Sa présence est corrélée à la sévérité de la maladie. En effet, des études sur des souris déficientes en GM-CSF ont permis de démontrer que la sévérité de la maladie était moindre que chez la souris de type sauvage. Le GM-CSF intervient activement dans la cascade inflammatoire responsable des dommages articulaires de la polyarthrite rhumatoïde. Il est aussi médiateur de la douleur, activant la cascade de transduction des nocicepteurs. Sa présence dans le liquide synovial pourrait donc être corrélée à la douleur articulaire. Des études sur des souris déficientes en GM-CSF ont d'ailleurs montré qu'elles étaient protégées contre cette douleur.

Le GM-CSF joue ainsi un rôle important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et semble être une cible pertinente dans le développement de traitements dirigés contre ce facteur.

(73,108,119,120,121)

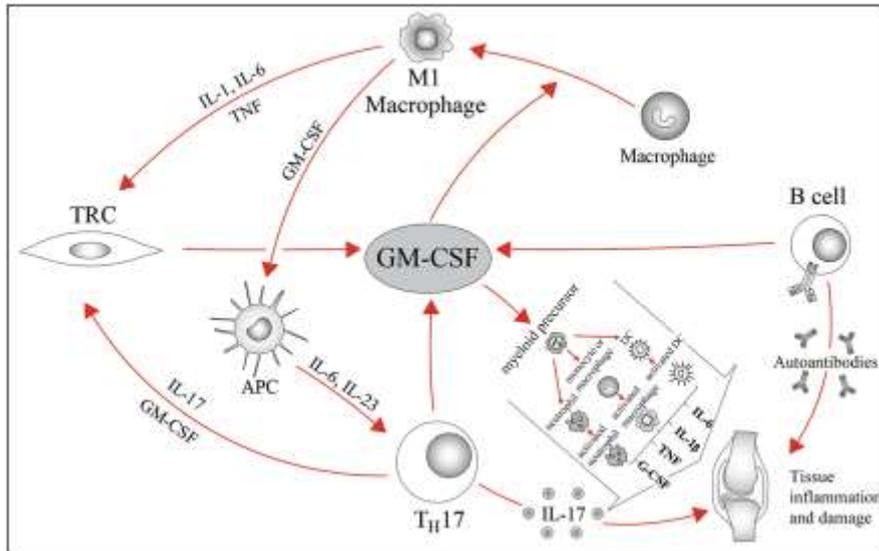


Figure 33: Action du GM-CSF sur les différents types cellulaires (TRC = Tissue Resident Cell; APC = Antigen Presenting cell) <sup>(121)</sup>.

### i. Le Mavrilimumab

#### Mode d'action

Le mavrilimumab est un anticorps monoclonal humain, antagoniste compétitif du GM-CSF. Il se lie spécifiquement à la chaîne  $\alpha$  du récepteur au GM-CSF (GM-CSFR $\alpha$ ), inhibant ainsi sa signalisation. <sup>(121)</sup>

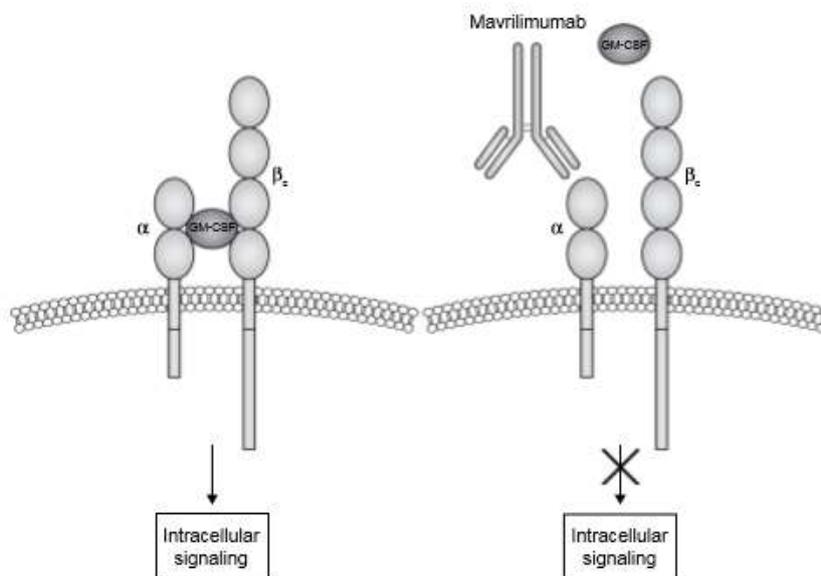


Figure 34: Mode d'action du Mavrilimumab <sup>(120)</sup>.

## **Etudes réalisées**

### *Développement préclinique*

Au cours du développement préclinique, le mavrilimumab a montré une habilité à inhiber des facteurs pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-6) et un potentiel concernant l'inhibition du GM-CSF. Des études de toxicologie ont été effectuées sur des singes cynomolgus. A la plus haute dose (30 mg/kg/semaine), des augmentations du taux de cholestérol et l'apparition de granulomes inflammatoires ont été rapportés dans certaines études, ne mettant cependant pas en doute la sûreté clinique de la molécule. Des études conduites sur des souris ont montré une inhibition partielle de la fonction du GM-CSF à partir des liquides de lavages broncho-alvéolaires.<sup>(120)</sup>

### *Etudes de phase I*

Des études de phase I ont démontré l'efficacité du traitement par mavrilimumab (étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo sur 32 semaines) par la diminution du score DAS28 et du taux de CRP dès la quatrième semaine de traitement. Les effets indésirables ont été similaires pour le groupe placebo et le groupe mavrilimumab, la plupart étant modérés et sans relation avec la dose.<sup>(120,121)</sup>

### *Etude EARTH*

Une étude de phase IIa (EARTH) a été conduite (étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo). Elle a inclus 233 patients européens avec une polyarthrite modérée à sévère résistante au méthotrexate.

#### *Protocole*

Il consiste en l'administration de MTX avec placebo ou MTX avec injection sous-cutanée hebdomadaire de mavrilimumab (doses de 10, 30, 50 ou 100 mg) sur une période de 12 semaines.

#### *Résultats : efficacité*

Les résultats ont montré une différence significative entre le placebo et le mavrilimumab, ce dernier étant plus efficace que le placebo. Dès la 4<sup>e</sup> semaine de traitement, il a permis une diminution du score DAS28 et du nombre d'articulations gonflées et douloureuse. Les effets sont dose-dépendants et l'amélioration la plus notable a été atteinte avec la dose de 100 mg par semaine.

*Résultats : sécurité d'emploi*

Les effets indésirables ont généralement été mineurs ou modérés, aucune réaction d'hypersensibilité ni d'infections sévères n'ont été reportées. La même étude a été réalisée au Japon sur 51 patients, les résultats ont été similaires. <sup>(120,121)</sup>

*Etude EARTH EXPLORER 1*

Une étude de phase IIb (EARTH EXPLORER 1), randomisée, en double-aveugle, contre placebo a été effectuée avec 326 patients inclus.

*Protocole*

Les patients ont reçu soit du MTX avec du mavrilimumab (150, 100 ou 30 mg), soit du MTX avec placebo durant 24 semaines.

*Résultats : efficacité*

A la 12<sup>e</sup> semaine, une diminution significative de la CRP et du score DAS28 a été observée pour tous les dosages de mavrilimumab, en comparaison du placebo. Cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 24 et il est dose-dépendant (meilleure réponse avec 150 mg).

*Résultats : sécurité d'emploi*

Le traitement a été bien toléré : les cas de pneumonie et angioedème étant les seuls effets indésirables imputables au traitement selon l'investigateur. Il n'y a pas eu de différence significative entre les effets indésirables apparus sous mavrilimumab et ceux apparus sous placebo. Les effets indésirables ont été la plupart du temps soit mineurs soit modérés. Les plus communs ont été l'apparition d'une rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes et des céphalées.

*Conclusion de l'étude*

Le mavrilimumab présente donc une efficacité rapide (particulièrement à 150 mg par semaine) et est bien toléré par les patients. <sup>(120,121,122)</sup>

*Etude EARTH EXPLORER 2*

Une autre étude de phase IIb a été mise en place (EARTH EXPLORER 2), avec des patients ayant déjà reçu un ou deux traitements anti-TNF $\alpha$ . C'est une étude comparative, randomisée et en double-aveugle, se déroulant sur 24 semaines.

*Protocole*

Les patients ont été séparés en deux groupes : un recevant 100 mg de mavrilimumab et l'autre recevant 50 mg de golimumab.

### *Résultats : efficacité*

Une légère différence a été observée chez les patients ayant été en échec avec un traitement de fond (efficacité moindre du mavrilimumab par rapport au golimumab). Cependant le mavrilimumab n'a pas été administré à la dose de 150 mg qui paraissait être la plus efficace dans l'étude précédente. En revanche, chez les patients ayant déjà reçu un traitement anti-TNF $\alpha$ , l'efficacité entre le golimumab et le mavrilimumab s'est trouvée similaire. Dans ce même groupe, le mavrilimumab a montré une capacité à inhiber la production des marqueurs inflammatoires de façon permanente, alors que le golimumab inhibe de façon transitoire ces marqueurs. Cependant, la réponse clinique reste la même pour les deux traitements.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Aucune différence significative n'a été démontrée concernant la tolérance du traitement par rapport au golimumab. <sup>(120,121)</sup>

## **ii. Autres inhibiteurs du GM-CSF**

D'autres traitements inhibiteurs du GM-CSF sont en essais cliniques. Il s'agit du namilumab (MT203), du MOR103 (anticorps monoclonal), du lenzilumab (KB003) et du MORAb-022. <sup>(120,121)</sup>

### *Lenzilumab*

Le lenzilumab a été l'objet d'une seule étude, qui a été arrêtée assez rapidement afin de redéfinir le programme d'étude. <sup>(120,121)</sup>

### *MORAb-022*

Le MORAb-022 a également fait l'objet d'une étude de phase I conduite en 2014, dont les résultats n'ont pas encore été publiés. <sup>(120,121)</sup>

### *MOR103*

Le MOR103 est un anticorps monoclonal humain dirigé directement contre la cytokine GM-CSF.

Il a été analysé dans des études de phase Ib et IIa pour des cas de polyarthrite rhumatoïde modérés. Trois différents dosages en escalade de doses ont été utilisés (0,3, 1,0 et 1,5 mg/kg) contre placebo une fois par semaine pendant 4 semaines. Par la suite, un suivi a été effectué sur 16 semaines, dans une étude randomisée et en double-aveugle.

Les deux plus hautes doses ont été associées à une réduction importante de l'activité de la maladie (DAS28). Cet effet s'est maintenu à la 16<sup>e</sup> semaine pour la dose de 1,0 mg/kg.

Il a été bien toléré par les patients, la plupart des effets indésirables étaient modérés, à type d'asthénie, toux et rhinopharyngites (plus grande incidence des apparitions pour 1,0 mg/kg).

Le MOR103 peut donc être un potentiel traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer son efficacité et sa sûreté d'utilisation.  
(120,121,123)

### *Namilumab*

Le namilumab est un anticorps monoclonal humain ayant été analysé dans des études de phase Ia et Ib.

L'étude Ib PRIORA a inclus 24 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée qui ont reçu 3 injections : soit de placebo, soit de namilumab à 150 mg ou 300 mg aux jours 0, 15 et 29. Ils ont ensuite été suivis pendant 12 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nasopharyngites, des exacerbations de la maladie et des douleurs musculosquelettiques (chez les trois groupes). Le traitement a été en général bien toléré.

Concernant l'efficacité, une amélioration importante du score DAS28 a été observée dans les groupes recevant du namilumab, en comparaison du placebo et ce à partir du jour 27 jusqu'à la fin de l'étude.

Deux études de phase II (NEXUS et TELLUS) ont été initiées mais aucun résultat n'a encore été publié. (120,121)

#### **d. Les inhibiteurs de l'IL-6**

L'IL-6 joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, c'est donc une cible appropriée pour traiter cette maladie (*cf. pages 71-72*).

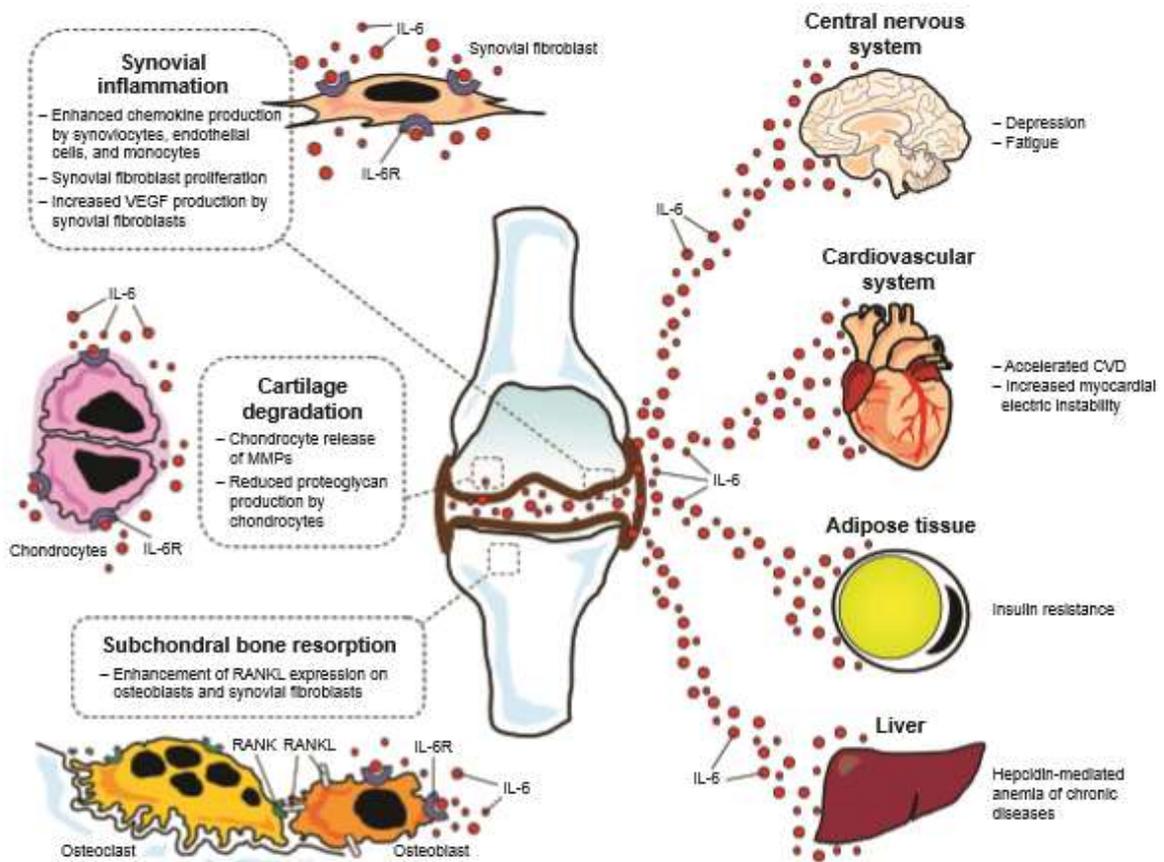


Figure 35: Activité de l'IL-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, au niveau articulaire et extra-articulaire <sup>(124)</sup>.

## i. L'Olokizumab

### Mode d'action

L'olokizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine 6. Il se lie directement à la cytokine, au niveau de son site 3. Cette liaison permet d'empêcher l'interaction de l'IL-6 avec son co-récepteur gp130. <sup>(86,125)</sup>

### Etudes réalisées

#### Etude de phase IIb

Une étude de phase IIb, terminée en 2012, en double-aveugle contre placebo, a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'olokizumab en injection sous-cutanée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère et dont une thérapie par anti-TNF $\alpha$  a échoué.

### *Protocole*

Les patients ont été répartis dans 9 bras différents : deux bras placebo (administration toutes les 2 ou 4 semaines), un bras tocilizumab à 8 mg/kg toutes les 4 semaines et 6 bras olokizumab (doses : 60, 120 et 240 mg toutes les deux ou 4 semaines).

### *Résultats : efficacité*

Les résultats ont montré une réduction significative du score DAS28 pour le traitement par olokizumab comparé au placebo à la semaine 12, l'efficacité la plus élevée étant pour le groupe recevant 240 mg d'olokizumab. La diminution du score a été observée dès la semaine 1. Il n'y a pas eu de différence significative en administrant le produit à 2 ou 4 semaines d'intervalle. L'efficacité observée avec l'olokizumab s'est trouvée être similaire à celle du tocilizumab. Les résultats ont été comparables concernant les réponses au traitement (évaluation de l'ACR20, 50 et 70).

### *Résultats : sécurité d'emploi*

L'apparition d'effets indésirables a été la même dans tous les groupes. Des effets indésirables d'intensité mineure à modérée ont été observés : des diarrhées, céphalées, réactions au point d'injection, des rhinopharyngites et des infections du tractus respiratoire supérieur.

### *Conclusion de l'étude*

Les résultats de cette étude se sont montrés concluants et encouragent la mise en place d'autres études.

Une étude similaire (seulement contre placebo) a été réalisée chez des patients asiatiques en 2013. Les résultats obtenus peuvent se superposer à l'étude détaillée ci-dessus.

(86,126,127,128)

## **ii. Le Sarilumab**

### **Mode d'action**

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine 6. Tout comme le tocilizumab, il se lie au récepteur de l'IL-6 : l'IL-6R $\alpha$  (composé des deux récepteurs mIL-6R et sIL-6R, formes membranaire et soluble). Il empêche ainsi la cascade de signalisation induite par la liaison de l'interleukine à son récepteur. Son affinité est environ 20 fois plus importante pour le récepteur de l'IL-6 que celle du tocilizumab. <sup>(86,127,129)</sup>

## Etudes réalisées

### *Etude de phase II*

Une étude de phase II (MOBILITY Part A) a été menée chez des patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate. C'est une étude randomisée, en double-aveugle et contre placebo.

#### *Protocole*

L'étude a duré 22 semaines dont 12 semaines de traitement. Les patients ont été répartis dans 6 groupes : 1 groupe placebo et 5 groupes recevant du sarilumab en sous-cutané à différents dosages (soit 100 mg, 150 mg ou 200 mg toutes les deux semaines soit 100 mg ou 150 mg toutes les semaines).

#### *Résultats : efficacité*

A la 12<sup>e</sup> semaine, les groupes recevant 150 mg ou 200 mg 2 ou 4 fois par mois ont vu une réponse au traitement (ACR20) beaucoup plus importante que pour le groupe placebo. En revanche, les groupes recevant 100 mg de sarilumab, 2 ou 4 fois par mois, ont permis de démontrer une inefficacité de ce dosage. L'étude des scores DAS28-CRP et des ACR50 et 70 a permis de confirmer ces résultats.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

L'apparition d'effets indésirables était un peu supérieure pour les groupes recevant du sarilumab, comparés au groupe recevant du placebo (entre 43 et 72% d'apparition, contre 47% pour le placebo). Ils ont été mineurs à modérés, à type de réactions au site d'injection, d'infections, élévation des transaminases et des lipides sanguins. Le sarilumab a été bien toléré par les patients.

#### *Conclusion de l'étude*

L'étude a permis de montrer que 2 à 4 injections mensuelles de sarilumab à 150 mg ou 200 mg associées à un traitement par MTX sont efficaces et permettent de réduire les symptômes de patients présentant une polyarthrite modérée à sévère. <sup>(129,130)</sup>

Plusieurs études de phase III (7 au total) ont été menées ou sont en cours d'évaluation.

### *Etude de phase III MOBILITY*

#### *Protocole*

Elle a duré 52 semaines. Les patients ont reçu soit 150 mg ou 200 mg de sarilumab toutes les 2 semaines, soit du placebo.

*Résultats : efficacité*

La réponse au traitement a été plus élevée dans les groupes recevant du sarilumab en comparaison du groupe placebo : ACR20 à la semaine 24 de 33% pour le placebo et, pour le sarilumab, 58% pour les patients recevant 150 mg et 66% pour les patients recevant 200 mg. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à la fin de l'étude. Une amélioration de la qualité de vie et de la fonction physique (questionnaire HAQ DI, *DI pour Disability Index*) a été observée dès la semaine 16 chez les patients recevant du sarilumab, maintenue jusqu'à la semaine 52. Enfin, les groupes recevant du sarilumab ont vu la progression de leurs dommages structuraux régresser (radiographie) en comparaison du groupe placebo.

*Résultats : sécurité d'emploi*

Les effets indésirables observés ont été pour la plupart mineurs à modérés et plus fréquents chez les patients recevant du sarilumab en comparaison du placebo. Ils se sont exprimés par des infections, une augmentation des transaminases, des neutropénies et des réactions au site d'injection. L'incidence des effets indésirables a en général été dose-dépendante.

*Conclusion de l'étude*

Cette étude a montré une efficacité significative du sarilumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, tant au niveau des symptômes qu'au niveau structural. <sup>(129,131,132)</sup>

*Etude de phase III TARGET**Protocole*

Terminée en mars 2015, l'étude a duré 34 semaines dont 24 semaines de traitement. Les patients ont reçu toutes les 2 semaines soit du sarilumab à 150 ou 200 mg soit du placebo, le tout combiné à un autre traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

*Résultats : efficacité*

Une amélioration de la réponse au traitement (ACR20) à la semaine 24 et de la qualité de vie (HAQ) à la semaine 12 a été observée pour les groupes recevant du sarilumab, en comparaison du groupe placebo. Les mêmes résultats ont été retrouvés pour les scores ACR50 et 70 et le questionnaire HAQ DI à la semaine 24. Une nette amélioration du score DAS28-CRP et de la douleur a été observée chez les patients recevant du sarilumab.

*Résultats : sécurité d'emploi*

Une plus grande incidence d'effets indésirables a été observée dans les groupes recevant ce traitement. Ils se sont traduits par des infections, des réactions au site d'injection, ainsi qu'une augmentation des transaminases et des lipides sanguins. Le traitement a été bien toléré.

### *Conclusion de l'étude*

Cette étude confirme les résultats déterminés dans l'étude MOBILITY. <sup>(129,133)</sup>

### *Etude de phase III MONARCH*

Elle a permis de comparer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du sarilumab en monothérapie avec l'adalimumab.

### *Protocole*

Les patients ont reçu soit du sarilumab 200 mg soit de l'adalimumab 40 mg une fois toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

### *Résultats : efficacité*

L'étude a permis de démontrer une supériorité d'efficacité du sarilumab en comparaison de l'adalimumab : diminution plus rapide du score DAS28, meilleure réponse au traitement (ACR20/50/70 : 70/45/23% pour le sarilumab et 58/29/11% pour l'adalimumab) ainsi qu'une plus grande amélioration de la qualité de vie (HAQ DI).

### *Résultats : sécurité d'emploi*

L'incidence des effets indésirables a été similaire pour les deux traitements (environ 64%). Ils se sont caractérisés par des neutropénies et des réactions au site d'injection pour le sarilumab et des céphalées et une détérioration de la maladie pour l'adalimumab. <sup>(134)</sup>

Le sarilumab est actuellement en attente de validation par la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. <sup>(135)</sup>

### **iii. Le Sirukumab**

#### **Mode d'action**

Le sirukumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine 6. Il se lie directement à la cytokine avec une haute affinité et spécificité. Il inhibe ainsi l'interaction entre l'IL-6 et ses récepteurs, membranaire et soluble, donc la cascade de signalisation qui en découle. <sup>(124,127)</sup>

## **Etudes réalisées**

### *Etude de phase I*

Elle a mis en évidence une activité du sirukumab sur les cytochromes P450 (CYP3A, CYP2C19, CYP2C9). L'étude a montré une diminution de l'aire sous la courbe de certains médicaments : la warfarine, l'oméprazole et le midazolam 15 jours après une seule administration de sirukumab à 300 mg. L'effet a été maintenu pendant 6 semaines. Ceci est dû à l'inhibition de l'IL-6, qui joue un rôle suppresseur sur ces cytochromes. Cette constatation est importante en cas d'administration concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite, comme la warfarine qui nécessite un monitoring adapté. <sup>(124,136)</sup>

### *Etude de phase II*

Une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo a été conduite, réalisée en deux parties.

#### *Protocole*

Les patients de la partie A ont reçu en sous-cutané soit du placebo soit du sirukumab à 100 mg toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 10, suivi d'un cross over de la semaine 12 à la semaine 22. Les patients de la partie B ont reçu soit du sirukumab en sous-cutané (100 mg toutes les 2 ou 4 semaines, 25 ou 50 mg toutes les 4 semaines) soit du placebo (cross over à la 12<sup>e</sup> semaine pour le placebo avec du sirukumab 100 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24). Les patients ont tous continué leur traitement par méthotrexate durant l'étude.

#### *Résultats : efficacité*

Pour la partie A, les résultats en rapport avec l'efficacité ont été concluants pour la dose de 100 mg toutes les 2 semaines à la 12<sup>e</sup> semaine, en comparaison du placebo : meilleure réponse au traitement via l'ACR50, diminution du score DAS28 et donc de l'activité de la maladie et amélioration de la qualité de vie via le questionnaire HAQ. Ces résultats se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude.

Pour la partie B, les résultats en rapport avec l'efficacité ont été concluants pour la dose de 100 mg toutes les 2 semaines à la 12<sup>e</sup> semaine, en comparaison du placebo (26% ont atteint l'ACR50 contre 3% pour le placebo). Les autres dosages ont démontré une supériorité contre le placebo, mais la différence n'a pas été significative.

Pour les deux parties, la réponse au traitement par sirukumab a été rapide (dans les 2 semaines suivant la première administration) et durable sur toute l'étude et jusqu'à 6 semaines après la dernière administration.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Pour la partie A, les effets indésirables les plus couramment décrits ont été des infections, notamment des voies respiratoires hautes, des rhinopharyngites et des réactions au point d'injection. La plupart étaient modérés.

Pour la partie B, ont été retrouvées des infections, des augmentations des transaminases et des réactions au site d'injection. Tout comme la partie A, la plupart des effets indésirables ont été modérés.

### *Conclusion de l'étude*

Cette étude a permis de démontrer l'efficacité du sirukumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, avec une amélioration des symptômes et une diminution rapide de la CRP. <sup>(124,137)</sup>

### *Etudes de phase III*

Trois études principales de phase III sont ou ont été conduites : SIRROUND-D, SIRROUND-H et SIRROUND-T.

- SIRROUND-D et -H n'ont pas encore de résultats publiés (études terminées respectivement en janvier 2017 et en août 2016).
- SIRROUND-T, terminée en janvier 2016, est une étude en double-aveugle, randomisée, contre placebo :

#### *Protocole*

Les patients ont reçu soit du placebo toutes les 2 semaines, soit du sirukumab à 50 mg toutes les 4 semaines ou du sirukumab à 100 mg toutes les 2 semaines. Le traitement a duré 52 semaines, suivi d'une phase de suivi d'au moins 16 semaines.

### *Résultats : efficacité*

A la 16<sup>e</sup> semaine de traitement, 40% des patients recevant 50 mg de sirukumab, 45% des patients recevant 100 mg de sirukumab et seulement 24% des patients sous placebo ont atteint une réponse ACR20. De même, à la semaine 24, une plus forte proportion de patients a atteint une réponse ACR50/70 comparée aux patients sous placebo. Les raideurs matinales des patients recevant 50 mg de sirukumab ont été améliorées par rapport aux patients sous placebo, mais cela n'a pas été le cas pour les patients recevant 100 mg de traitement. La CRP, l'activité de la maladie, les symptômes et la qualité de vie ont été rapidement améliorés chez les patients sous sirukumab. Cette étude révèle une amélioration entre la 2<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine de traitement, celle-ci étant maintenue jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les groupes sous sirukumab et le groupe placebo. Les infections ont été les effets les plus fréquemment observés, mais des réactions au point d'injection, des neutropénies et thrombopénies, une augmentation des transaminases ainsi que des lipides sanguins ont été également observées. Le groupe recevant 100 mg de sirukumab a présenté plus de réactions d'hypersensibilité et de réactions au point d'injection que les autres groupes.

### *Conclusion de l'étude*

Cette étude a permis de confirmer l'efficacité du sirukumab et sa tolérance dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (amélioration physique mais également psychologique). Cette amélioration psychologique est importante car environ 39% des patients présentent des symptômes dépressifs. <sup>(124,138)</sup>

Le sirukumab est actuellement en attente de validation par la FDA et l'EMA pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. <sup>(135)</sup>

## *iv. Le Clazakizumab*

### **Mode d'action**

Le clazakizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine 6. Il se lie directement à la cytokine avec une affinité et demi-vie supérieure à l'olokizumab. Son affinité est également supérieure à celle du tocilizumab de 3 à 120 fois. Il inhibe ainsi l'interaction entre l'IL-6 et ses récepteurs, membranaire et soluble, et la cascade de signalisation qui en découle. <sup>(86,127,139)</sup>

### **Etudes réalisées**

#### *Etude de phase IIa*

Une étude de phase IIa a démontré une rapide et significative amélioration de la qualité de vie des patients et de l'activité de la maladie après administration intraveineuse de clazakizumab.

#### *Etude de phase IIb*

Une étude de phase IIb a été réalisée à la suite des résultats de l'étude de phase IIa, afin de caractériser l'efficacité et la sécurité d'utilisation du clazakizumab par voie sous-cutanée (administration toutes les 4 semaines), avec ou sans méthotrexate. L'adalimumab a été utilisé

comme référence. C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo et comparative.

#### *Protocole*

Les patients ont été répartis dans 7 bras différents : MTX associé au clazakizumab (25 mg, 100 mg ou 200 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines), placebo associé au clazakizumab (100 mg ou 200 mg toutes les 4 semaines), MTX associé au placebo et enfin MTX associé à l'adalimumab (40 mg toutes les deux semaines).

#### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité du traitement ont montré à la 12<sup>e</sup> semaine une atteinte de la réponse ACR20 pour une plus grande proportion de patients dans les bras recevant du clazakizumab (avec ou sans MTX) en comparaison du bras recevant du MTX seul. Les réponses ont commencé à être observées dès la première semaine de traitement. A la semaine 24, les patients recevant du clazakizumab ont eu des réponses supérieures en comparaison des patients recevant du MTX seul (ACR20/50/70). Cependant, aucune dose-réponse n'a été démontrée. Les réponses ont été similaires entre les patients recevant du clazakizumab sans ou avec MTX à la semaine 12. A la semaine 24, les réponses ont été supérieures pour les patients recevant du clazakizumab avec du MTX en comparaison de la monothérapie. Le traitement avec une dose de clazakizumab a permis un rapide soulagement des symptômes chez les patients et une diminution de la CRP, en comparaison du MTX seul ou associé à l'adalimumab. L'administration de clazakizumab a permis une amélioration de la qualité de vie des patients (comparable avec l'adalimumab).

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité d'utilisation ont montré une incidence fréquente d'effets indésirables en ce qui concerne les infections, l'élévation des transaminases et les réactions au site d'injection (celles-ci étant doses-dépendantes en ce qui concerne le clazakizumab) à la semaine 24. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans les groupes recevant du clazakizumab que dans les groupes recevant du méthotrexate seul ou de l'adalimumab. Des augmentations des taux de lipides, d'hémoglobine et des neutropénies ont également été observées.

#### *Conclusion de l'étude*

Le meilleur rapport bénéfice-risque a été observé pour le groupe clazakizumab 25 mg associé au MTX. Cependant aucune dose n'a montré de supériorité au niveau de l'efficacité par

rapport à une autre. Une autre étude est actuellement en cours afin de déterminer la dose optimale de clazakizumab à utiliser pour traiter les patients. <sup>(139)</sup>

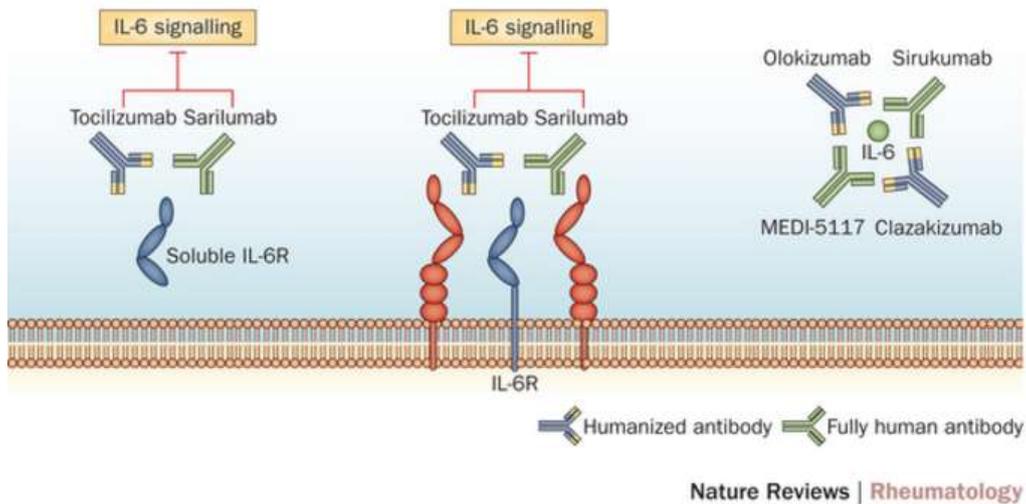


Figure 36: Mode d'action des anticorps monoclonaux anti-IL-6 <sup>(140)</sup>.

### e. Le Canakinumab

#### Mode d'action

Le Canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). C'est un anticorps de haute affinité, il se lie directement à la cytokine et neutralise ainsi son activité pro-inflammatoire.

Il est actuellement utilisé dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopirine (Ilaris®).

<sup>(141)</sup>

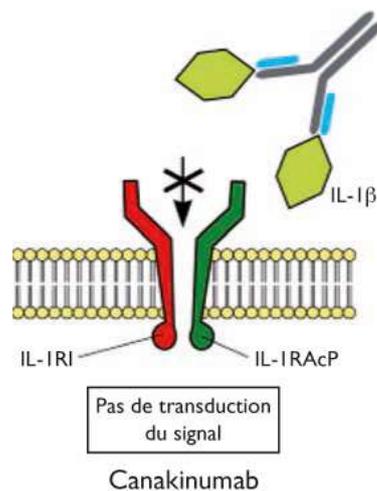


Figure 37 : Mode d'action du canakinumab <sup>(142)</sup>.

L'IL-1 $\beta$  est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Elle est principalement sécrétée par les monocytes et macrophages sous forme inactive. Le clivage de la forme inactive par des protéases permet de libérer la forme active de l'interleukine-1 $\beta$ . Cette interleukine est un médiateur systémique et exerce son action en se liant à son récepteur IL-1Ra. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'IL-1 $\beta$  induit l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion qui permettent le recrutement de cellules de l'inflammation au niveau du site inflammatoire. Elle est également un médiateur de la destruction cartilagineuse et de la résorption osseuse par induction de MMP et RANK-L. IL-1 $\beta$  est fortement exprimée dans le liquide synovial chez les patients présentant la maladie. <sup>(143)</sup>

## **Etudes réalisées**

### *Etude de phase II*

C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, réalisée sur une période de 12 semaines. Elle a été effectuée avec des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active en dépit d'un traitement stable par du méthotrexate.

### *Protocole*

Les patients ont été répartis dans plusieurs bras :

- Administration de canakinumab 150 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines ;
- Administration de canakinumab 300 mg (2 injections de 150 mg) toutes les 2 semaines ;
- Administration de 600 mg IV de canakinumab en dose d'attaque suivie d'injections sous-cutanées de 300 mg de canakinumab toutes les 2 semaines ;
- Administration de placebo en sous-cutané toutes les 2 semaines.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité ont montré que le canakinumab 150 mg toutes les 4 semaines était plus efficace que le placebo (ACR50 : 26,5% de réponse contre 11,4% respectivement). L'administration de 300 mg de canakinumab a montré une réponse ACR50 correcte (23,4%) mais non significative par rapport au placebo. La même chose a été démontrée avec les 600 mg IV suivis des 300 mg en sous-cutané. Tous les patients ayant reçu du canakinumab ont vu leur score ACR70 plus élevé que pour le groupe placebo. Concernant le score DAS28 et la qualité de vie (questionnaire HAQ), de meilleurs résultats ont été observés avec le canakinumab en injections de 150 mg en comparaison des autres dosages de

canakinumab et du placebo. Cependant, tous les dosages de canakinumab ont montré une supériorité d'efficacité par rapport au placebo.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité d'utilisation du traitement ont montré une incidence d'effets indésirables moindre pour les patients recevant 150 mg de canakinumab en comparaison des autres dosages et du placebo. Les effets indésirables ont été pour la plupart mineurs à modérés. Ont été rapportées des élévations des transaminases et des réactions aux sites d'injection.

#### *Conclusion de l'étude*

En conclusion, le canakinumab à la dose de 150 mg toutes les 4 semaines a montré une efficacité et un profil de tolérance acceptable pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

(144)

### **f. Les inhibiteurs du marqueur CD20**

Le marqueur CD20 joue un rôle dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, c'est donc une cible appropriée pour traiter cette maladie (*cf. page 76*).

#### **i. Ocrelizumab**

##### **Mode d'action**

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le marqueur CD20 présent sur les cellules B.

Comparé au rituximab, il serait mieux toléré du fait de sa nature humanisée, qui diminuerait l'immunogénicité. L'ocrelizumab a démontré une activité renforcée de l'ADCC (*antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity*) et une activité diminuée en ce qui concerne la toxicité dépendante du complément par rapport au rituximab. Par cette toxicité, l'ocrelizumab entraîne une déplétion des lymphocytes T chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

(145,146,147)

##### **Etudes réalisées**

Plusieurs études de phase III ont été conduites (STAGE, FILM, SCRIPT et FEATURE). Elles ont toutes été randomisées, en double-aveugle, contre placebo.

### *Protocoles*

STAGE a été effectuée afin d'analyser l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ocrelizumab chez des patients ayant une réponse inadéquate au MTX et étant naïfs d'anti-TNF $\alpha$ . Les patients ont été répartis en 3 groupes : ils ont reçu soit 2 doses de 200 ou 500 mg d'ocrelizumab ou 2 doses de placebo, données à jour 1 et jour 15.

FILM a été effectuée en combinaison avec du MTX chez des patients naïfs de méthotrexate. Ils ont reçu soit 2 injections de 200 ou 500 mg d'ocrelizumab soit 2 injections de placebo, ces injections étant combinées à un traitement par MTX (7,5 mg/semaine puis augmentation jusque 20 mg si bien toléré). Les deux injections ont été réalisées à jour 1 et jour 15.

SCRIPT a été effectuée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par au moins un anti-TNF $\alpha$ . Les patients ont reçu des injections à jour 1 et jour 15 soit d'ocrelizumab à 200 ou 500 mg soit de placebo.

FEATURE a été effectuée selon le même concept que les autres études : injections à jour 1 et jour 15 soit de placebo, soit d'ocrelizumab à 200 ou 500 mg.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats de ces études concernant l'efficacité ont montré une meilleure réponse pour les groupes prenant de l'ocrelizumab en comparaison du placebo (meilleurs scores ACR20/50/70, DAS28 et HAQ pour la qualité de vie). Concernant la progression radiographique, les résultats ont été meilleurs pour les groupes sous ocrelizumab comparé au groupe placebo, excepté pour l'étude SCRIPT où il n'y a pas eu de différence significative avec le placebo.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats de ces études concernant la sécurité d'emploi ont montré une incidence plus fréquente d'infections et de réactions liées à l'injection par rapport aux autres effets indésirables, et ce dans toutes les études. Les réactions liées à l'injection ont été en général 2 à 3 fois plus importantes pour les groupes sous ocrelizumab que pour les groupes sous placebo, l'incidence étant la plus élevée lors de la première injection. Les symptômes ont été une élévation de la température, des prurits, flush, des nausées et céphalées. Ces réactions ont été supérieures pour 500 mg d'ocrelizumab dans STAGE et SCRIPT mais égales avec 200 et 500 mg dans FILM. Très peu de patients ont développé des anticorps anti-ocrelizumab, et aucun lien n'a été établi avec l'apparition de réactions liées à l'injection. Concernant les infections, l'incidence a été la plus élevée dans les groupes recevant 500 mg d'ocrelizumab. Des infections respiratoires (pneumonies, bronchites) ont été décrites, mais également quelques

infections opportunistes. Le risque d'apparition de cancer n'a pas été différent entre les groupes placebo et ocrelizumab.

#### *Conclusion des différentes études*

D'après ces études, l'ocrelizumab montre donc une efficacité et une sécurité d'emploi dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. De nouvelles études devraient analyser l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'ocrelizumab sur du long terme, ainsi que la comparaison de l'ocrelizumab versus le rituximab.

(145,146,147,148,149)

## *ii. Ofatumumab*

### Mode d'action

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le marqueur CD20 présent sur les lymphocytes B.

Il reconnaît un épitope situé sur la grande boucle du marqueur CD20, distinct de l'épitope reconnu par le rituximab ou l'ocrelizumab. Cet épitope se trouve proche de la membrane du lymphocyte B, ce qui explique une déplétion des cellules B plus durable et une meilleure efficacité à détruire ces cellules. La lyse des cellules B se fait par cytotoxicité dépendante du complément et l'ADCC.

L'ofatumumab est actuellement utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

(150,151,152,153)

### Etudes réalisées

Des études de phase I/II et III ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ofatumumab par voie intraveineuse.

#### *Première étude de phase I/II*

Les patients ont reçu 300 mg, 700 mg ou 1000 mg d'ofatumumab en 2 perfusions à 2 semaines d'intervalle.

D'après cette étude, la dose de 700 mg a été retenue afin d'effectuer l'étude de phase III chez des patients naïfs de biothérapies et ayant une réponse inadéquate au MTX.

### Etude de phase III

#### *Protocole*

Dans cette étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, les patients ont reçu 2 perfusions soit de 700 mg d'ofatumumab soit de placebo à 2 semaines d'intervalle. Les patients ont reçu en prémédication un antihistaminique, du paracétamol et de la méthylprednisolone 30 minutes à 2 h avant chaque perfusion. L'étude a duré 24 semaines au total.

#### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité ont montré une plus grande réponse pour l'ofatumumab comparé au placebo dans le cadre d'une évaluation de l'ACR20, la réponse étant encore plus importante pour l'ACR50/70 à la semaine 24. Entre la semaine 8 et la semaine 24, l'ofatumumab a présenté une plus grande diminution du score DAS28 en comparaison du placebo, excepté en ce qui concerne la rémission clinique. Les patients sous ofatumumab ont vu leur qualité de vie devenir meilleure (questionnaire HAQ) par rapport aux patients sous placebo.

(150,152)

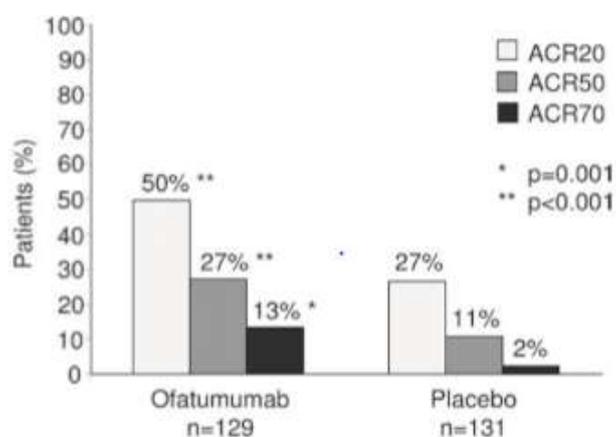


Figure 38 : Réponses ACR20/50/70 à la 24<sup>e</sup> semaine chez les patients recevant soit du placebo, soit de l'ofatumumab <sup>(150)</sup>.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité du traitement ont montré une incidence plus importante des effets indésirables dans le groupe ofatumumab (89%) en comparaison du groupe placebo (55%), les plus fréquents étant des urticaires et rash lors de la première perfusion. Les patients ayant eu une réaction liée à la perfusion ont été de l'ordre de 68% pour les patients recevant de l'ofatumumab et 6% pour les patients sous placebo.

La plupart des effets indésirables rapportés ont été mineurs à modérés. Des cas d'infections (pneumonie, gastroentérite) et d'angioedèmes ont été rapportés.

#### *Conclusion de l'étude*

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal présentant un faible pouvoir immunogène car il est humain, avec une efficacité et sécurité d'emploi à des doses de 700 mg par perfusion.

(150,152)

#### *Deuxième étude de phase I/II*

Elle a été menée afin d'évaluer la sureté et la tolérance de l'ofatumumab par voie sous-cutanée. C'est une étude randomisée, en simple aveugle, contre placebo.

#### *Protocole*

Les patients ont reçu du placebo ou 0,3 mg, 3 mg, 30 mg, 60 mg ou 100 mg d'ofatumumab en injection sous-cutanée avec prémédication d'antihistaminique et de paracétamol. L'étude a duré 24 semaines.

#### *Résultats : efficacité*

Aux doses de 0,3 et 3 mg, l'ofatumumab n'a pas montré d'efficacité (médicament indétectable dans le sang). Jusqu'à une dose de 60 mg, l'ofatumumab semble bien toléré en sous-cutané avec la prémédication (paracétamol+antihistaminique+/-glucocorticoïde). Une forte et durable déplétion des cellules B périphériques a été observée après une dose de 30 ou 60 mg. La réplétion des cellules B survient plus précocement par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse, ce qui pourrait être un avantage pour les personnes sensibles aux infections.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les effets indésirables rapportés ont été plus fréquents chez les patients recevant de l'ofatumumab en comparaison du placebo (89% et 63% d'incidence respectivement). Les effets indésirables les plus communs ont été des céphalées, infections du tractus respiratoire supérieur, nausées, hypertension et vertiges. Ils ont été pour la plupart mineurs à modérés. Les réactions liées à l'injection ont été plus fréquentes dans les groupes ayant eu de l'ofatumumab, en particulier, dans le groupe en ayant reçu 100 mg (nausées, céphalées, fièvre).<sup>(153)</sup>

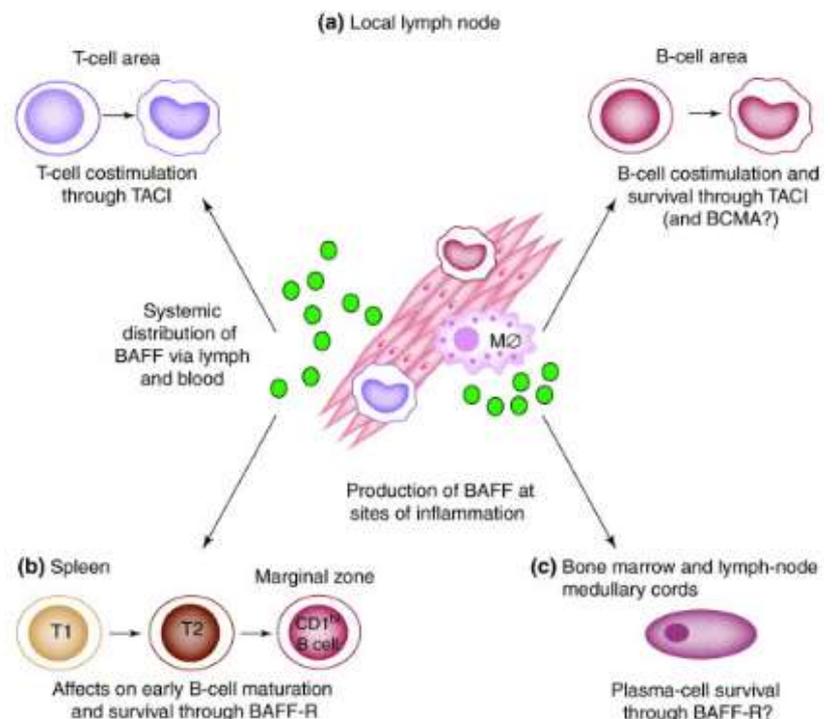
### g. Le Tabalumab

#### Mode d'action

Le tabalumab est un anticorps monoclonal humain anti-BAFF (*B-cell-activating factor*). Il inhibe les deux formes actives (membranaire et soluble) de BAFF en se liant directement à celui-ci. <sup>(154,155,156)</sup>

BAFF est un membre de la famille des TNF (*Tumor Necrosis Factor*) nécessaire à la survie des cellules B qui jouent un rôle dans la pathogénicité de maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde. L'expression accrue de BAFF chez les patients malades contribue à la formation de la synovite et à la production d'autoanticorps. L'action non régulée de ce facteur induit un état d'auto-immunité en ayant un effet sur la survie de cellules B immatures ou en transition et sur l'élimination des cellules B auto-réactives. BAFF est produit sous deux formes actives. Sa forme membranaire est produite par les cellules immunitaires telles que les monocytes et macrophages. Sa forme soluble est libérée de la surface des cellules circulant dans le sang. Le récepteur de BAFF se trouve à la surface des cellules B et son activation induit des actions de survie, co-stimulation, prolifération, différenciation, mais également de production d'immunoglobulines. Le facteur BAFF, présent en grande quantité dans le sang et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, semble être une cible intéressante afin de diminuer l'activité des cellules B impliquées dans la pathogénicité de cette maladie. <sup>(154,155,157)</sup>

*Figure 39: Action de BAFF sur les cellules immunitaires*  
*a) au niveau du ganglion lymphatique b) au niveau de la rate c) au niveau de la moelle osseuse et du ganglion lymphatique du cordon médullaire.* <sup>(158)</sup>



## Etudes réalisées

Plusieurs études de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du tabalumab ont été conduites.

### Première étude

Elle a été conduite chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX. C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo.

#### *Protocole*

Les patients ont été répartis dans plusieurs bras : injection sous-cutanée de tabalumab à 120 mg toutes les 4 semaines ou 90 mg (avec une dose de charge de 180 mg) toutes les 2 semaines ou injection de placebo. L'étude a duré 52 semaines.

#### *Résultats : efficacité*

Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les trois groupes pour les réponses ACR20/50/70 ainsi que pour la qualité de vie (HAQ). Concernant la réduction du nombre de cellules B, la différence a été significative pour les groupes recevant du tabalumab en comparaison du placebo.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité ont montré une plus grande proportion de réactions liées à l'injection dans le groupe recevant 90 mg de tabalumab en comparaison du groupe en recevant 120 mg. Dans le groupe recevant 120 mg de tabalumab, une plus grande proportion de patients a contracté une infection en comparaison de ceux recevant 90 mg de tabalumab.

#### *Conclusion de l'étude*

Cette étude n'a donc pas montré d'efficacité clinique, fonctionnelle ou structurelle du tabalumab chez les patients ayant une réponse inadéquate au MTX pour une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, malgré des résultats positifs en étude de phase II. <sup>(156)</sup>

### Deuxième étude

Elle a été conduite chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à des anticorps anti-TNF $\alpha$ . C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo.

#### *Protocole*

L'étude a été réalisée sur 48 semaines dont 24 semaines de traitement. Les patients ont été répartis en 3 groupes : injections sous-cutanée de tabalumab à dose de 120 mg (dose de charge de 240 mg à la semaine 0) toutes les 4 semaines ou 90 mg (dose de charge de 180 mg à la semaine 0) toutes les deux semaines ou injection de placebo.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité n'ont pas montré de différence significative entre les 3 groupes à la semaine 24 pour les réponses ACR20/50/70 et la qualité de vie (HAQ). Cependant, une réponse ACR20 significative pour le groupe recevant 90 mg de tabalumab en comparaison du placebo a été observée à la semaine 12. Elle ne s'est pas pour autant maintenue à la semaine 24. En comparaison du placebo, les groupes recevant du tabalumab ont vu leur taux de cellules B diminuer significativement.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Le taux d'incidence d'effets indésirables a été semblable pour les 3 groupes. Ces effets se sont plus fréquemment traduits par une exacerbation de la maladie, des infections du tractus respiratoire supérieur et des réactions d'hypersensibilité ou liées au point d'injection. Les études d'immunogénicité ont montré une bonne tolérance du traitement.

### *Conclusion de l'étude*

Dans cette étude, comme dans la précédente, le tabalumab n'a pas montré d'efficacité clinique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, malgré des résultats concluants dans des études de phase II. Cependant, l'activité biologique du tabalumab est confirmée dans cette étude (déplétion des cellules B). <sup>(155)</sup>

### *Troisième étude*

Elle a été menée sur une période de 52 semaines. Elle a été séparée en deux.

#### *Protocole*

Dans le premier cas, des patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF $\alpha$  ont reçu soit 30 mg soit 80 mg de tabalumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 6 semaines avec un suivi jusqu'à la semaine 24.

Dans le second cas, des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX ont reçu soit du placebo, soit du tabalumab aux doses de 1, 3, 10, 30, 60 ou 120 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 24 semaines.

Durant la période d'extension, tous les patients confondus ont reçu 60 mg (voire 120 mg pour certains patients) de tabalumab toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité ont montré pour tous les groupes une diminution du nombre de lymphocytes B de façon graduelle. Une réponse clinique a été observée à la semaine 24 et maintenue jusqu'à la semaine 52. Les réponses ACR20/50/70 ont été plus

élevées chez les personnes ayant eu du tabalumab en sous-cutané au départ par rapport à ceux en ayant eu par voie intraveineuse (51%, 28%, 8% et 29%, 13%, 7% respectivement). La diminution du score DAS28 et l'amélioration de la qualité de vie (via le questionnaire HAQ) ont été similaires entre les groupes.

#### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité ont montré une fréquence d'effets indésirables plus importante concernant les infections (urinaires et du tractus respiratoire supérieur) et les réactions au site d'injection. Une détérioration de la maladie à la suite du traitement est survenue pour quelques cas. Les effets indésirables survenus pendant la période d'extension ont été plus fréquents chez les personnes ayant reçu 120 mg de traitement en comparaison de ceux en ayant reçu seulement 60 mg.

#### *Conclusion de l'étude*

Cette étude a démontré une efficacité du tabalumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, cependant l'interprétation est limitée par l'absence d'un groupe contrôle. <sup>(154)</sup>

### **h. Le Tregalizumab**

#### **Mode d'action**

Le tregalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le marqueur CD4 présent sur les cellules T régulatrices (Treg). Le tregalizumab se lie au niveau du domaine 2 D2 extracellulaire du marqueur CD4, qui est un épitope différent de ceux sur lesquels se lient d'autres anticorps. Il permet d'activer les cellules T régulatrices, la suppression de la prolifération des cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> ainsi que la suppression de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Le tregalizumab reconnaît également le CD4 présent sur les cellules T conventionnelles, mais n'influe pas sur la prolifération de celles-ci.

(159,160,161,162)

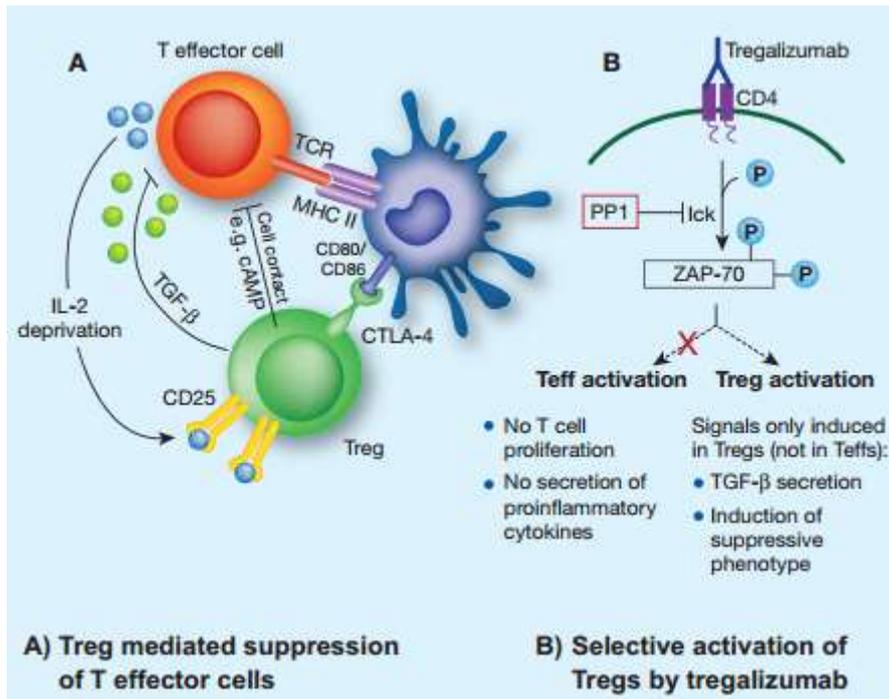


Figure 40 : A) Action suppressive des Treg sur les cellules T effectrices (via le TGFβ). B) Mécanisme d'action du tregalizumab : activation des cellules Treg sans effet sur les cellules T conventionnelles. <sup>(163)</sup>

Les cellules Treg sont des médiateurs importants de la tolérance immunitaire périphérique et préviennent les maladies auto-immunes. Elles modulent de nombreux aspects de l'immunité innée et adaptative, notamment au niveau des cellules T effectrices, des cellules NK et des cellules présentatrices d'antigènes. Le mécanisme exact de l'effet de régulation n'est pas connu, cependant, il impliquerait des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et le TGFβ).

Les cellules T régulatrices sont défectueuses dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. Elles ne sont plus capables de supprimer les réponses des cellules Th1, notamment la production d'IFN-γ. De plus, les cellules B sont résistantes aux effets des cellules Treg. Ceci pourrait s'exprimer par un défaut d'expression de CTLA4 au niveau des cellules Treg.

Restaurer leur fonction permettrait de contrôler l'inflammation mais également de restaurer la tolérance chez les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde.

(159,161)

## Etudes réalisées

### Etude de phase IIa

Elle a permis de montrer que le tregalizumab était le plus efficace à 50 mg par voie sous-cutanée selon les réponses ACR (cf. figure 39). Aucune déplétion des cellules TCD4 n'a été

observée. Le traitement a été bien toléré, sans apparition d'infections sévères durant l'étude. D'après cette étude, le tregalizumab a montré une efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. <sup>(161,163)</sup>

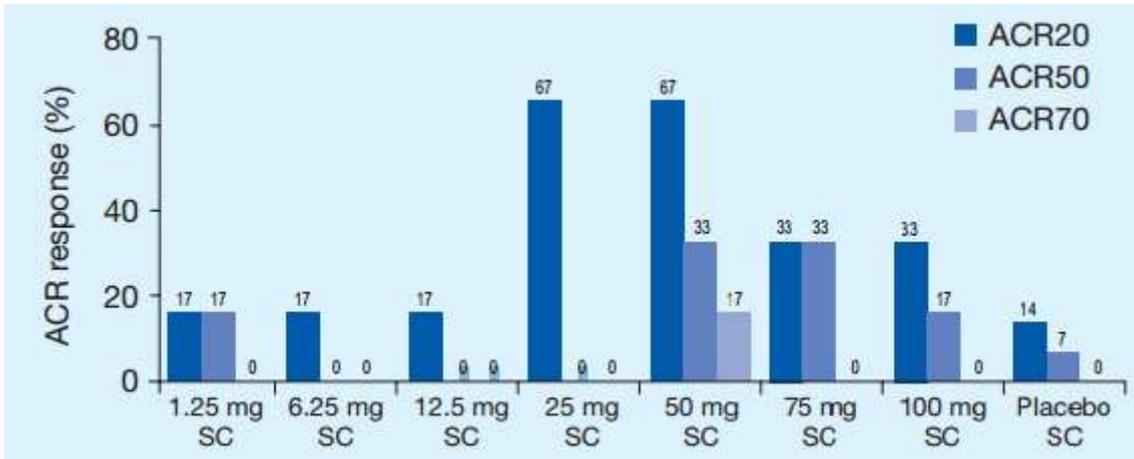


Figure 41: Réponses ACR au tregalizumab en monothérapie au 43e jour <sup>(163)</sup>.

### Etude de phase IIb

Etude TREAT (*T cell REgulating Arthritis Trial*). C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, chez des patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate. Les patients ont reçu soit du placebo associé au MTX, soit du MTX associé au tregalizumab (dose de 25, 100 ou 200 mg par semaine par voie sous-cutanée) durant 24 semaines. A la semaine 12, aucune différence significative n'a été démontrée entre le bras placebo et les bras tregalizumab pour la réponse ACR20. Le tregalizumab a été bien toléré, les effets indésirables apparus sous traitement ont été mineurs à modérés et comparables à ceux apparus sous placebo.

Les résultats de cette étude ne justifient pas la réalisation d'autres études dans cette indication.

<sup>(161)</sup>

### i. L'Ustekinumab et le Guselkumab

#### Mode d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain, dirigé contre la sous-unité p40 des interleukines 12 et 23. Il est utilisé dans le traitement de l'arthrite psoriasique active et du psoriasis modéré à sévère.

Le guselkumab est un anticorps monoclonal humain dirigé spécifiquement contre l'interleukine 23. Il est en étude de phase III pour le psoriasis et en étude de phase II pour l'arthrite psoriasique.

L'interleukine 12 et l'interleukine 23 semblent jouer un rôle dans la pathogénicité de la polyarthrite rhumatoïde. L'interleukine 12, dont le rôle n'est pas à proprement parler encore défini, est l'inducteur principal de l'interféron- $\gamma$  et induit également la différenciation des cellules Th1 qui sont des médiateurs inflammatoires. L'IL-12 est présente dans le liquide synovial des patients atteints de la maladie et sa présence est corrélée à l'activité de celle-ci. L'interleukine 23, qui fait partie de la famille de l'IL-12, exerce une action au niveau des cellules Th17, en collaboration avec l'IL-17. L'activation des cellules Th17 induit une sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-17 et le TNF $\alpha$ , mais également l'interféron- $\gamma$ . La voie IL-23/IL-17 serait donc impliquée dans le développement de l'auto-immunité retrouvée dans la polyarthrite rhumatoïde. Une présence augmentée d'IL-23 et de cellules Th17 est retrouvée dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. <sup>(164,165)</sup>

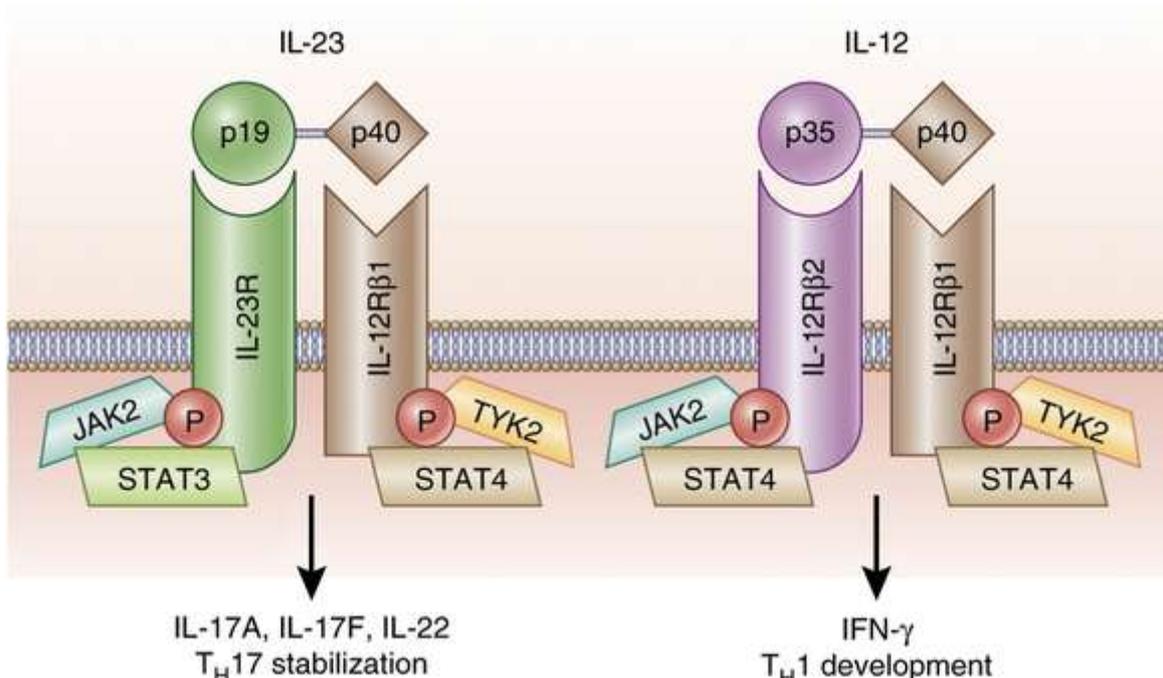


Figure 42 : Voies de signalisation des interleukines 12 et 23. L'ustekinumab agit au niveau des sous-unités p40 des deux interleukines <sup>(166)</sup>.

## **Etudes réalisées**

### *Etude de phase II*

Elle évalue l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'ustekinumab et du guselkumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate.

### *Protocole*

Les patients ont reçu soit du placebo (aux semaines 0, 4 et toutes les 8 semaines) soit de l'ustekinumab à 90 mg (aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 ou 12 semaines), soit du guselkumab à 50 mg ou 200 mg (aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines). L'étude a duré 48 semaines dont 28 semaines de traitement.

### *Résultats : efficacité*

Les résultats concernant l'efficacité n'ont pas montré de différence entre le placebo et les deux anticorps (ACR20 comparable). Le score DAS28-CRP a un peu plus diminué aux semaines 12 et 28 dans le groupe recevant de l'ustekinumab que dans le groupe placebo. Le score a été comparable dans le cas du guselkumab et du placebo.

### *Résultats : sécurité d'emploi*

Les résultats concernant la sécurité d'emploi ont montré une incidence d'effets indésirables comparable entre les trois groupes. Ces effets indésirables se sont révélés être des infections et quelques réactions au site d'injection.

### *Conclusion de l'étude*

Les résultats de cette étude n'ont pas démontré d'efficacité de l'ustekinumab ni du guselkumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cela vient à suggérer que les cellules Th17 joueraient un rôle mineur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. L'autre hypothèse serait que l'exposition des patients à l'ustekinumab et au guselkumab n'a pas été adéquate dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. D'autres recherches sont donc nécessaires afin de mieux comprendre le rôle des interleukines 12 et 23 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

## **VI. Conseil au patient et rôle du pharmacien à l'officine concernant les biothérapies**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie complexe nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire. Le pharmacien y exerce un rôle important, tant au niveau de la dispensation du traitement et de sa compréhension par le patient, qu'au niveau du conseil et du soutien moral.

Les patients sont pris en charge, à l'hôpital le plus souvent, au sein de programmes d'éducation thérapeutique, sous forme d'entretiens individuels ou collectifs. Le pharmacien joue un rôle dans l'observance et la gestion du traitement médicamenteux, en rappelant au patient les points essentiels intégrés ou non lors des séances d'éducation thérapeutique. Il joue un rôle de conseil non négligeable, étant un professionnel de santé disponible que le patient rencontre régulièrement lors du renouvellement des prescriptions.

(167,168)

### **1. Compréhension de la maladie et objectif du traitement**

La bonne compréhension de la maladie est un point clé d'une prise en charge de qualité du patient. Elle permet une meilleure adhésion au traitement, celui-ci permettant le contrôle de la maladie. Elle permet également de mieux comprendre les douleurs et de savoir les gérer, et d'intégrer la maladie dans la vie privée et professionnelle, c'est-à-dire accepter la maladie et adapter son mode de vie selon elle, avec l'aide, si besoin, de professionnels comme les ergothérapeutes. Le pharmacien dispose d'outils comme la brochure Cespharm par exemple, « Comprendre la polyarthrite rhumatoïde ».

Le pharmacien doit bien indiquer au patient la différence entre le traitement dit « symptomatique », qui va soulager rapidement ses douleurs, et le traitement dit « de fond » comme les biothérapies, qui vont avoir un effet retardé mais durable et permettant dans le meilleurs des cas d'obtenir une rémission de leur pathologie.

Le pharmacien détient également des fiches récapitulatives sur chaque traitement (posologie, questions les plus fréquentes), que l'on peut retrouver sur le site de l'ANDAR (*Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde*) (cf. figure 43).

Les patients peuvent consulter des sites comme l'AFP (*Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques*) ou Abbvie care (Parcours bon usage anti-TNF $\alpha$ ). (167,169,170,171,172,173)

# Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement

### Les points clés à retenir :

- 1 Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (toux, infection urinaire, boutons sur le visage, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2 Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou desirerie afin d'éviter le succès des complications infectieuses.
- 3 N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements « de fond » prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 4 Humira® est un traitement indiqué contre le PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biotensifs).
- 5 Informez votre médecin que vous êtes traité(e) par Humira® avant de commencer un nouveau traitement afin de l'ajuster de leur compatibilité.
- 6 Prenez immédiatement contact avec votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels comme une gêne respiratoire ou des signes d'allergie de la peau (boutons, urticaire).
- 7 Conservez le médicament au réfrigérateur entre +2°C et +8°C hors de portée des enfants.

### Qu'est-ce que Humira® ?

Humira®, aussi appelé adalimumab, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est durable comme les médicaments de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (AINS ou de confort) comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Humira® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR comme le méthotrexate.

### Comment agit Humira® ?

Humira® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biotensifs ». Les biotensifs ont pour effet d'agir de manière durable contre certaines substances ou cellules impliquées dans le déclenchement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations. L'action d'Humira® est durable contre une catégorie de molécules (TNF- $\alpha$ ) qui sont particulièrement surexprimées dans la PR.

### Humira® en pratique :

Le médicament se présente sous la forme d'un liquide contenu dans une seringue (Humira®) ou un « stylet d'injection » pré-rempli (Humira® Syfo®). L'aiguille fine permet d'injecter Humira® dans un pli de peau (au pli de l'injection sous-cutanée). Les injections ont lieu en général toutes les deux semaines, et vous pouvez choisir de les réaliser vous-même, le jour qui vous convient le mieux. La poursuite du traitement doit être évaluée par votre médecin après 10 à 12 semaines, c'est-à-dire après 6 à 7 injections.

### Rythme des injections sur 3 mois

1 injection    2 injections    3 injections

semaine 0    semaine 2    semaine 4

**Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement**

ANDAR  
N°1 avenue de France • 75001 Paris  
andar@polyarthrite-andar.com  
01 47 87 00 00 (N°1)  
Site Internet: www.polyarthrite-andar.org  
10 Avenue de France • 75001 Paris

Pour vous procurer d'autres fiches patiente le

**0 N° Vert 10 800 001 150**

APRIL CONSEILS PHARMACEUTIQUE  
Médicaments des Biens sur le site :  
[www.polyarthrite-andar.org](http://www.polyarthrite-andar.org)

## Réponses aux questions les plus fréquentes

#### Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Humira® diminue vos défenses immunitaires. Il pourra peut-être décider de retarder l'intervention ou d'arrêter Humira® au moins quelques semaines avant l'opération. En cas d'intervention chirurgicale urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, Humira® ne sera repris qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

#### Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou d'un détartrage ne demandent pas de précaution particulière et restent possibles pendant votre traitement par Humira®. Pour les opérations dentaires à risque infectieux (pose d'implant, extraction, abcs...), il est recommandé d'arrêter Humira® 2 semaines avant l'intervention. Dans tous les cas de figure, votre médecin peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique.

#### Puis-je me faire vacciner ?

Oui, les vaccins contre la grippe (chez les ans) ou le pneumocoque (chez les 5 à 5 ans), ainsi que le papérot des vaccins sont recommandés lorsque vos défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter lorsqu'on prend Humira® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROSE), contre la varicelle et contre la poléomyélite (par voie orale).

#### Comment apprendre à réaliser soi-même l'injection ?

L'injection est facile, elle nécessite une simple démonstration de la pose sur la main d'injection. Humira® se présente sous la forme d'une seringue ou d'un « stylet d'injection » pré-rempli. Prenez à cette le médicament du réfrigérateur un quart d'heure avant l'injection pour le ramener à température ambiante. Les premières injections peuvent être réalisées par votre médecin ou par une infirmière. Il existe également des documents pour vous expliquer les différentes étapes de l'injection qui vous guideront si vous choisissez de la réaliser vous-même.

#### Qui peut renouveler mon ordonnance ?

Votre première prescription de médicament a été faite par un médecin à l'hôpital. Par la suite, vous pouvez renouveler votre ordonnance auprès de votre rhumatologue habituel et discuter votre traitement en pharmacie. Cependant, vous devez rendre un médecin en consultation hospitalière tous les 12 mois pour le renouvellement obligatoire de l'ordonnance d'exception.

#### Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les mêmes règles de protection qui s'appliquent à tout le monde. Cependant une surveillance dermatologique régulière est conseillée.

#### Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est atteint, en fonction des personnes, autour de la deuxième semaine de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le lien avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

#### Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Humira® ?

Ne vous inquiétez pas. Si vous avez oublié depuis moins de sept jours, faites votre injection. Si vous avez plus de sept jours de retard, ne faites pas l'injection. Prenez le rythme des dates prévues initialement. En cas de doute, demandez conseil à votre rhumatologue ou à votre pharmacien.

#### Pourrais-je un jour arrêter le traitement ?

À ce jour, comme pour tous les traitements de fond, Humira® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. Il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

#### Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de problème, tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une infection ou avoir un mal de tête. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'accueil plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

#### Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé, surtout pour les femmes, d'avoir un enfant pendant le traitement. Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant le durée du traitement. Si vous décidez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 3 mois après la dernière injection doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre le PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence le traitement sera suspendu pendant le temps de l'allaitement.

#### Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Seul contre-indication de votre médicament, la conduite de votre véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à conduire.

#### Mais-je être malade ?

Humira® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène personnelle et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées, perte de poids).

#### Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement d'usage aucun impact sur votre physique, et n'entraîne pas, par exemple, de perte de cheveux.

#### Puis-je continuer de fumer ?

Oui, vous pouvez continuer de fumer en respectant les conseils de médecine habituelle.

#### Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prévenir avec votre médecin vos destinations (si possible, traduire en anglais), une quantité suffisante de médicament, ainsi qu'une liste de secours contenant ce que désignent d'éventuels secours. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à ramener les signes d'hygiène dans les pays pas développés (laver les aliments crus, se laver les mains, porter l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'arrivée. D'une manière générale, il est recommandé de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors de vos déplacements.

**051 100 008 00**

**Humira®**

**Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement**

Figure 43: Fiche patient Humira® (171)

## 2. Délivrance du traitement

### a. Posologie, administration

Lors de la délivrance, le pharmacien doit rappeler au patient la posologie de ses traitements, et plus particulièrement le rythme de prise : hebdomadaire, bimensuel, mensuel...

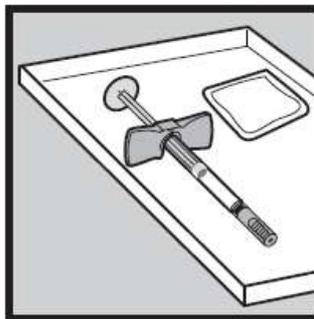
Il doit également rappeler aux patients les horaires de prises de tous ses traitements : au moment du repas pour les anti-inflammatoires et les corticoïdes, par exemple.

L'administration des biothérapies fait l'objet d'une séance d'éducation thérapeutique à l'hôpital. Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes leur traitement. Le pharmacien doit rappeler au patient que les modalités d'administration se trouvent dans la notice, si besoin.  
(69,173)

Exemple de l'Humira® :

#### 1) Préparation

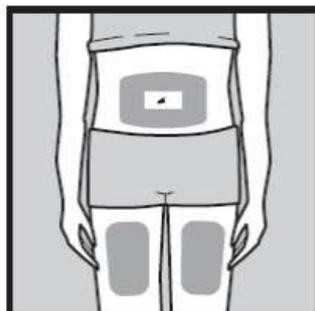
- Lavez vos mains soigneusement
- Posez le matériel suivant sur une surface propre :
  - une seringue préremplie d'Humira pour l'injection
  - un tampon d'alcool



- Vérifiez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser le produit si la date dépasse le mois et l'année indiquée.

#### 2) Choix et préparation du site d'injection

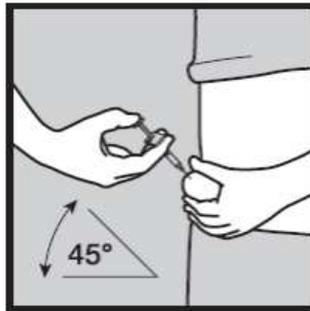
- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou sur votre abdomen



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du site de la dernière injection.
  - Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée. Cela pourrait signifier la présence d'une infection.
  - Nettoyer l'endroit de l'injection avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire.
  - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

### 3) Injection d'Humira

- Ne secouez PAS la seringue
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille ou de la mettre au contact d'une surface étrangère
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli en tirant vers le haut



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau (la rainure étant orientée vers le haut)
- D'un mouvement rapide, poussez toute l'aiguille dans la peau
- Relâchez la peau
- Poussez le piston pour injecter la solution – cela peut prendre 2 à 5 secondes pour vider la seringue
- Quand la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction
- Comprimez le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse. Un léger saignement peut apparaître. Ne pas frotter le site d'injection. Utilisez un pansement adhésif si vous le désirez.

Figure 44: Mode d'administration en injection sous-cutanée de l'Humira® <sup>(69)</sup>.

#### b. Conservation, élimination

Rappeler aux patients que les biothérapies se conservent au réfrigérateur (et jamais au congélateur). Si besoin, le pharmacien peut donner au patient une pochette isotherme permettant le respect de la chaîne du froid. En cas de chaîne du froid non respectée, (coupure de courant, transport sans glacière), le patient peut appeler le laboratoire commercialisant le médicament afin de savoir si celui-ci est toujours utilisable (numéro de téléphone indiqué dans la notice). Par exemple, pour l'Humira®, il peut être utilisé pendant 14 jours au maximum après maintien à une température n'excédant pas 25°C. <sup>(69,168,173)</sup>

L'élimination des déchets (seringues ou stylos usagés) est réalisée selon un processus spécifique. Les stylos ou seringues usagés doivent être jetés dans un collecteur DASRI (*Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux*) disponible sur demande dans les officines ou auprès du laboratoire commercialisant le médicament. Une fois rempli, le collecteur doit être refermé hermétiquement puis rapporté dans un point de collecte DASRI (qui peut être l'officine) afin d'être éliminé. <sup>(69,173)</sup>

### c. Observance

L'observance du traitement est un point essentiel afin d'obtenir si possible une rémission de la maladie. Le pharmacien joue un rôle important dans la détection de l'inobservance des patients, doit rappeler à ceux-ci l'importance de la prise régulière de leur traitement et, le cas échéant, conseiller les patients sur la démarche à suivre afin d'être le plus observant possible. L'inobservance peut survenir en raison d'un nombre parfois important de médicaments, l'apparition d'effets indésirables, les difficultés d'administration du médicament ou le caractère permanent de leur prise. Celle-ci peut être détectée par le questionnaire de Morisky qui comprend 8 questions :

- « « Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde ? » »
- « Au cours des deux dernières semaines, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments contre la polyarthrite ? » »
- « Avez-vous déjà réduit ou cessé de prendre votre médicament sans en parler à votre médecin ou pharmacien, parce que vous vous êtes senti moins bien lorsque vous l'aviez pris ? » »
- « Lorsque vous voyagez ou quittez la maison, oubliez-vous parfois d'emporter votre médicament ? » »
- « Avez-vous oublié vos médicaments hier ? » »
- « Lorsque vous sentez que votre polyarthrite est sous contrôle (moins de symptômes), avez-vous parfois tendance à arrêter de prendre vos médicaments ? » »
- « Prendre tous les jours des médicaments est un véritable inconvénient pour certaines personnes. Avez-vous déjà ressenti un sentiment de lassitude vis-à-vis des prises de votre traitement pour la polyarthrite ? » »
- « Éprouvez-vous souvent des difficultés à vous souvenir de prendre tous vos médicaments ? ». » <sup>(167)</sup>

Une bonne observance est déterminée par une réponse négative à au moins 7 des questions. En cas de détection d'une inobservance, le pharmacien peut proposer des solutions. Parmi celles-ci, on peut retrouver l'utilisation d'un pilulier, d'alarmes sur le téléphone, la tenue d'un carnet de suivi où le patient note toutes les injections réalisées... L'écoute attentive du patient

et la recherche de la cause de l'inobservance peut également être un moyen de la comprendre et d'y remédier. <sup>(167)</sup>

Le pharmacien doit aussi rappeler les règles en cas d'oubli des traitements.

En cas de traitement hebdomadaire, si l'oubli date de moins de 3 jours, réaliser l'injection. Sinon, attendre l'injection suivante.

En cas de traitement bimensuel, si l'oubli date de moins de 7 jours, réaliser l'injection. Sinon, attendre l'injection suivante.

En cas de traitement mensuel, si l'oubli date de moins de 2 semaines, réaliser l'injection. Si l'oubli date de plus de 2 semaines, il faudra changer le jour d'injection du mois en prenant comme date le jour où le patient reprend le traitement (date de la prise après l'oubli).

<sup>(69,71,171)</sup>

#### d. Gestion des effets indésirables

##### i. *Cancers*

Risque de cancer cutané sous anti-TNF $\alpha$  : indiquer au patient de consulter un dermatologue régulièrement et en cas d'apparition ou de modification de lésions cutanées ou de naevi sous traitement.

Il est également recommandé de faire des bilans biologiques réguliers afin de détecter une éventuelle hémopathie. <sup>(168,173)</sup>

##### ii. *Infections*

Les anticorps anti-monoclonaux ont une activité immunosuppressive. Les patients sont exposés à un risque plus important d'infection que dans une population lambda. Les infections représentent une contre-indication à l'utilisation des anticorps monoclonaux. Il est donc important d'indiquer au patient qu'en cas d'infection ou de suspicion d'infection (fièvre, frissons) il ne doit pas réaliser son injection et doit contacter immédiatement son prescripteur afin de décider de la conduite à tenir. L'injection ne sera réalisée qu'après accord du médecin.

<sup>(168,173)</sup>

### iii. Réactions au point d'injection

Les réactions aux sites d'injection sont fréquentes. Quelques conseils simples peuvent être prodigués au patient afin de limiter ces réactions ainsi que la douleur liée à l'injection.

- « Sortir le médicament, 15 à 20 minutes avant l'injection afin qu'il ne soit pas trop froid.
- Placer une poche réfrigérée sur la zone d'injection permet de désensibiliser la peau.
- Désinfecter.
- Laisser sécher la zone de la peau désinfectée pendant une minute.
- Injecter le produit lentement (10 secondes).
- Varier les sites d'injection (cuisse, abdomen). Les sites d'injection doivent être au moins espacés de 3 cm.
- Choisir une zone de la peau sans plaie, ni veine apparente pour réaliser l'injection. Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge ou contusionnée ou épaissie.
- Ne pas masser, ni frotter la zone après l'injection.
- Si la sensation de la piqûre se maintient après quelques minutes, placer une poche réfrigérée sur la zone d'injection pour désensibiliser la peau. » <sup>(173)</sup>

(168,173)

## 3. Autres conseils

### a. Vaccination

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (BCG, ROR, rubéole, varicelle, fièvre jaune et vaccin poliomyélite oral) lors d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . En cas de besoin, il faudra donc en parler au médecin afin de les réaliser avant la mise en route du traitement. Si le traitement a débuté, la réalisation de ces vaccins ne peut s'effectuer qu'après 3 à 6 mois d'arrêt du traitement. La reprise de l'anti-TNF $\alpha$  peut se faire 3 semaines après la réalisation du vaccin. La notion de voyage doit être abordée avant la mise en place du traitement, afin de réaliser, le cas échéant, le vaccin contre la fièvre jaune qui est efficace 10 ans.

Les autres vaccins sont autorisés (DTPCa, hépatites A et B...) et certains sont même recommandés comme la vaccination annuelle contre la grippe et la vaccination anti-pneumococcique.

(172,173,174,175)

### b. Chirurgie et soins dentaires

Les biothérapies augmentent le risque d'infection per et post-opératoire. En cas de chirurgie programmée, il est donc recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF $\alpha$  au moins 4 semaines avant celle-ci selon le risque, en ce qui concerne les anticorps monoclonaux (2 semaines pour l'Etanercept). La reprise du traitement se fait après cicatrisation complète du site opératoire et en l'absence d'infection. <sup>(174,175)</sup>

Risque septique per-opératoire :		Faible	Moyen	Elevé	Très élevé
Molécule	Demi-vie	2 demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept	(70h) :	10j ~ 2 sem	15j ~ 2 sem	20j ~ 3 sem	25j ~ 4 sem
Infliximab	(~10j) :	20j ~ 3 sem	30j ~ 4 sem	40j ~ 6 sem	50j ~ 8 sem
Adalimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Certolizumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Golimumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem

Figure 45: Durées d'arrêt préalable des anti-TNF $\alpha$  selon le risque septique per-opératoire <sup>(175)</sup>.

En cas de chirurgie dans l'urgence, le traitement par les anticorps monoclonaux doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète du site opératoire avec absence d'infection. Une antibioprophylaxie est mise en place en cas de chirurgie à haut risque septique. <sup>(174,175)</sup>

Il est recommandé de réaliser les soins buccodentaires à risque septique avant la mise en route du traitement. Une fois le traitement débuté, les soins usuels comme le traitement de caries ou le détartrage, ne justifient pas un arrêt du traitement. En cas de soins dentaires à risque infectieux, il est recommandé d'arrêter le traitement par les anticorps monoclonaux 4 semaines avant le soin, en association avec une antibioprophylaxie. <sup>(174,175)</sup>

### c. Voyages

Les patients sous anticorps monoclonaux peuvent voyager sous certaines précautions. Il est donc recommandé d'en parler à son rhumatologue le plus rapidement possible, afin de bien préparer le séjour.

Prévoir, si cela est possible, de réaliser une injection juste avant le départ et juste après le retour. En cas d'injection durant le séjour, respecter la chaîne du froid : utiliser un sac isotherme avec des packs réfrigérants pour le transport ; penser à mettre son traitement au réfrigérateur, et si la chambre n'en est pas équipée, le demander à la réception. Pour certains

traitements comme l'adalimumab, il y a possibilité de conserver le produit à température ambiante (en-dessous de 25°C) pendant une durée de 14 jours.

En cas de transport par avion, si le malade souhaite conserver son traitement en cabine, il doit en faire la demande lors de l'enregistrement, en présentant un certificat médical ou une ordonnance. Il doit utiliser un sac isotherme avec des packs réfrigérants pour le respect de la chaîne du froid.

En cas de délivrance du traitement à l'étranger, noter les noms de spécialités avant le départ afin de trouver plus facilement l'équivalence à l'étranger. Il est préférable de souscrire une assurance couvrant les soins et le rapatriement en cas de maladie à l'étranger.

Emporter la quantité nécessaire de médicaments pour la durée totale du voyage, voire un peu plus.

Emporter des antibiotiques en prévention de risques infectieux.

Les vaccins vivants étant contre-indiqués, il est recommandé de vérifier la nécessité d'une vaccination contre la fièvre jaune avant de réserver le voyage. Le cas échéant, discuter de la conduite à tenir avec son rhumatologue.

Quelques règles de base doivent également être énoncées au patient, comme les règles d'hygiène (n'utiliser que de l'eau en bouteille ouverte devant soi, même pour le brossage des dents), prévoir une trousse à pharmacie, les précautions à prendre concernant l'alimentation (risque de diarrhée), les insectes (moustiques).

Préférer les pays chauds et secs, qui sont moins douloureux pour les articulations, aux pays froids et humides. Emporter des coussins thermiques pouvant soulager les articulations après une activité.

(172,175,176)

#### d. Grossesse

La polyarthrite rhumatoïde ne contre-indique pas une grossesse, celle-ci peut même aboutir à une rémission de la maladie. Cependant, certains traitements comme les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués en cas de grossesse et nécessitent l'utilisation d'une contraception efficace.

Le risque génétique de transmission de la polyarthrite rhumatoïde est faible, il faut donc rassurer les patients quand à une possible atteinte de leur descendance.

Les hommes sous traitement anti-TNF $\alpha$  n'ont pas besoin d'arrêter leur traitement au moment de la conception. Ils doivent arrêter leur traitement par MTX 3 mois avant la conception et

utiliser un moyen de protection mécanique durant la grossesse car le traitement est tératogène et mutagène.

Les femmes sous traitement anti-TNF $\alpha$  doivent arrêter si possible leur traitement avant la conception (5 mois pour l'adalimumab et le certolizumab-pegol et 6 mois pour l'infliximab). Un début de grossesse sous anti-TNF $\alpha$  ne justifie pas d'interruption médicale de grossesse mais nécessite une surveillance échographique.

En cas de désir de grossesse au moment de l'instauration du traitement, il est préférable de reporter cette instauration.

Il n'est pas recommandé d'allaiter sous traitement anti-TNF $\alpha$  (passage dans le lait maternel), cependant la décision d'allaiter ou non sera à envisager avec le rhumatologue et le gynécologue.

La reprise du traitement après l'accouchement est évaluée cas par cas, en fonction de l'évolution de la maladie.

(172,174,175,176)

#### e. Travail et activité physique

La polyarthrite rhumatoïde ne contre-indique en général pas la poursuite d'une activité professionnelle. Une fois le contrôle de l'inflammation et un traitement de fond adapté mis en place, il est possible pour la plupart des patients de continuer à travailler. Dans certains cas, des aménagements de poste de travail peuvent être nécessaires, les solutions étant envisagées par le médecin du travail, en collaboration avec le rhumatologue et le médecin traitant : aménagements ergonomiques, aménagement du temps de travail : temps partiel thérapeutique, qui peut être pérennisé par une invalidité 1 (autorisant un temps de travail jusqu'à 80%) ou 2 (travail à mi-temps ou moins). Il est important d'orienter les patients vers la MDPH (*Maison Départementale des Personnes Handicapées*) afin qu'ils puissent bénéficier d'une RQTH (*Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé*), qui favorise le maintien dans l'emploi ; et/ou permet de bénéficier d'une aide au reclassement professionnel externe avec réorientation professionnelle. Si la reprise du travail n'est pas possible, une mise en invalidité 2 peut être proposée, complétée par une AAH (*Allocation Adulte Handicapé*).<sup>(176)</sup>

Conserver ou initier une activité physique est important dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. Elle a un retentissement positif sur la qualité de vie, la douleur, la fatigue... (*cf. figure 46*). Il a été montré que la sédentarité entraîne une augmentation du nombre

d'hospitalisation des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les activités doivent être adaptées à la pathologie. Ainsi, on peut conseiller aux patients de pratiquer du vélo, de la natation, de la marche (solicitation en douceur des articulations), du renforcement musculaire. Les sports plus traumatisants pour les articulations comme la course à pied, l'équitation ou le vélo tout terrain, sont à pratiquer sur avis du médecin. En cas de poussée inflammatoire douloureuse, il est recommandé d'arrêter transitoirement l'activité physique. (172,176,177)

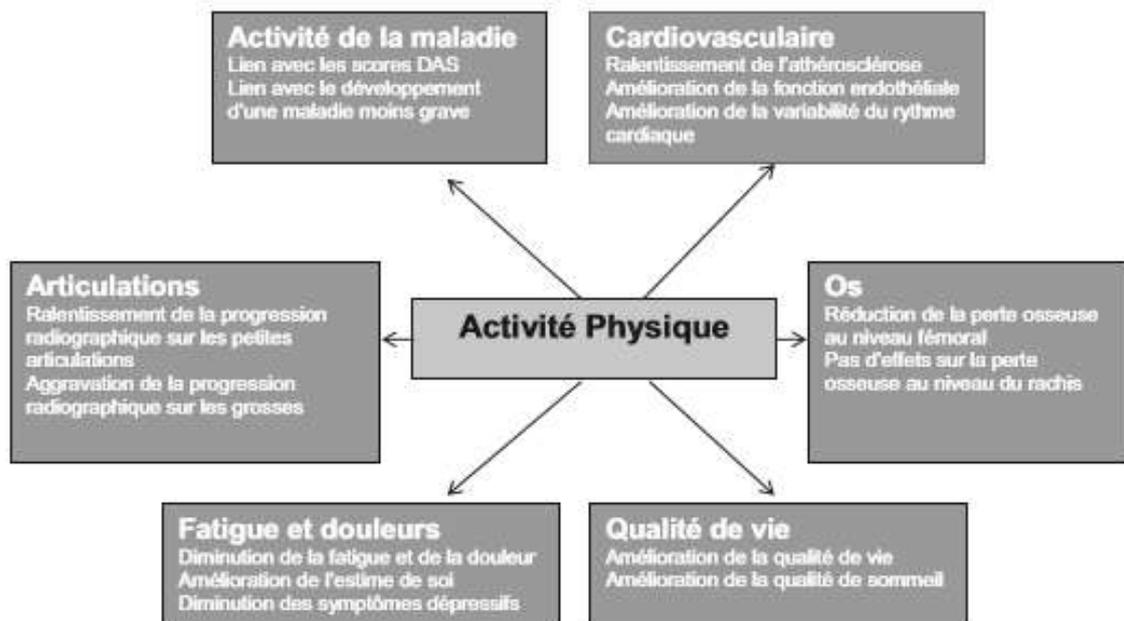


Figure 46 : Effet de l'activité physique en cas de polyarthrite rhumatoïde <sup>(177)</sup>.

#### f. Alimentation

Les effets de l'alimentation sur la polyarthrite rhumatoïde sont difficiles à démontrer. Des études ont montré que le café augmenterait modérément le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, tandis que la consommation de thé et d'alcool (de façon modérée) aurait un effet protecteur. Les crucifères ont également des propriétés anti-inflammatoires. Les vitamines E, C et D pourraient également exercer un effet protecteur via leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Des études sur les probiotiques ont aussi montré un effet bénéfique, avec une diminution des marqueurs inflammatoires. Les acides gras insaturés (oméga-3) sont les plus étudiés dans la polyarthrite rhumatoïde car des études ont démontré leur activité clinique et biologique, avec une réduction de la prise d'AINS par les patients.

Plusieurs régimes ont été étudiés. Le jeûne induirait une diminution de l'inflammation articulaire, cependant il n'est pas recommandé du fait des risques qu'il comporte. Le régime méditerranéen (légumes, fruits, céréales, huile d'olive et poisson) semble améliorer la qualité de vie des patients avec un bénéfice cardiovasculaire démontré, cependant il n'a pas montré d'amélioration des paramètres biologiques. Les régimes végétariens et d'exclusion ne sont pas recommandés en raison du risque de carences qu'ils entraînent.

Il est donc important de prendre conseil auprès d'un spécialiste en cas de changement d'alimentation, afin d'éviter les carences alimentaires et les erreurs de régime.

En cas de surcharge pondérale, il est recommandé d'avoir une alimentation moins riche en calories.

La prise de corticoïdes entraîne également une modification du régime alimentaire : faible en sucre et en sel, apports en calcium alimentaire.

L'alcool n'est pas recommandé, du fait des interactions qu'il peut engendrer avec les différents traitements. Le tabac est déconseillé, en raison du risque augmenté d'apparition de pathologies respiratoires : rôle du pharmacien dans l'aide au sevrage tabagique.

Le pharmacien est aussi force de conseils hygiéno-diététiques.

(176,178,179)

## VII. Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune retrouvée fréquemment dans la population générale. Son origine est multifactorielle. Le processus pathologique touche les articulations, et met en jeu de nombreuses cellules et molécules du système immunitaire, comme les lymphocytes ou certaines cytokines (interleukines 17, 6, le TNF- $\alpha$ ...). En l'absence de traitement, la polyarthrite rhumatoïde entraîne des lésions irréversibles, avec déformation et destruction du cartilage articulaire.

Les traitements utilisés pour cette pathologie sont des traitements symptomatiques (AINS, corticoïdes), et des traitements de fond. Parmi les traitements de fond, il existe des traitements conventionnels (méthotrexate, léflunomide) ainsi que des traitements biologiques. Ces traitements biologiques incluent les anticorps monoclonaux.

Il existe plusieurs catégories d'anticorps monoclonaux, différenciés principalement par leur mode d'obtention et leur immunogénicité. On retrouve dans la plupart des cas des anticorps chimériques, humanisés ou humains. Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont dirigés spécifiquement contre les cellules et molécules du système immunitaire impliquées dans la physiopathologie de la maladie. Ceux disposant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché sont dirigés contre le TNF $\alpha$ , l'interleukine 6 et le marqueur CD20.

De nombreux essais cliniques sont en cours, impliquant des anticorps monoclonaux, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont dirigés contre des interleukines (17, 6, 1 $\beta$ ), le GM-CSF, les marqueurs CD6, CD4 et CD20 ou encore le BAFF. Les résultats publiés semblent prometteurs pour bon nombre d'entre eux, certaines de ces molécules étant en études de phase II ou III. Le sarilumab et le sirukumab sont actuellement en attente de validation par la FDA et l'EMA pour cette indication.

Les anticorps monoclonaux impliquent des contraintes pour le patient, de par leurs effets indésirables comme les infections, mais également au détour de situations particulières comme la vaccination, les voyages ou la grossesse. Le pharmacien d'officine exerce dans ces situations un rôle de conseil et d'écoute important pour le patient grâce à sa situation de

proximité, il permet donc l'accompagnement du patient dans sa maladie et son traitement, en collaboration avec les autres professionnels de santé.

NOM et Prénom : BOUVAULT Marion

## TITRE DE LA THESE

Des balles magiques de Paul Ehrlich aux  
anticorps monoclonaux dans le traitement  
de la polyarthrite rhumatoïde

18 MAI 2017

Rennes, le 05/05/2017  
 Le Président de thèse / Directeur de thèse:  
A. Fritli



VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1,  
 Le Président de l'Université de Rennes 1

  
 D. ALIS

## VIII. Bibliographie

1. Genetet B, Sicard D. Histoire de l'immunologie. [Texte imprimé]. Paris : Presses universitaires de France, impr. 2000, cop. 2000.; 2000. (Que sais-je: 3551).
2. Moulin A-M, Jerne NK. Le dernier langage de la médecine. [Texte imprimé] : histoire de l'immunologie de Pasteur au SIDA. Paris : Presses universitaires de France, impr. 1991 (41-Vendôme : Impr. des PUF); 1991. (Pratiques théoriques).
3. Tan SY, Grimes S. Paul Ehrlich (1854-1915): man with the magic bullet. *Singapore Med J.* nov 2010;51(11):842-3.
4. Schwartz RS. Paul Ehrlich's Magic Bullets. *N Engl J Med.* 11 mars 2004;350(11):1079-80.
5. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect.* mars 2007;54(3):221-4.
6. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. *Biosci Rep.* oct 2004;24(4-5):280-301.
7. Springer TA. Cesar Milstein, the father of modern immunology. *Nat Immunol.* 2002;(6):501.
8. Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. *Immunol Lett.* sept 2014;161(1):96-9.
9. Siberil S, Dutertre C-A, Boix C, Teillaud J-L. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques. *Transfus Clin Biol.* juin 2005;12(2):114-22.
10. Neuberger M. César Milstein (1927-2002). *Curr Biol CB.* 30 avr 2002;12(9):R308-10.
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: [http://www.anism.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/64287538](http://www.anism.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/64287538)
12. Kuby J, Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Sautès-Fridman C. Immunologie. Paris : Dunod, DL 2014, cop. 2014.; 2014. (Sciences sup. Sciences de la vie).
13. Male DK, Brostoff J, Roitt IM, Masson PL. Immunologie. [Texte imprimé]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, DL 2007, cop. 2007.; 2007. (Campus référence).
14. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, DL 2013, cop. 2013 (impr. en Italie); 2013. (Campus référence).
15. Roitt IM, Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Masson PL. Fondements de l'immunologie. Bruxelles : De Boeck, DL 2008, cop. 2008.; 2008.

16. Gene Mayer, Denis Hudrisier. Génétique des immunoglobulines. [Internet]. Microbiologie et Immunologie On-line. University of South Carolina, Université de Toulouse. 2012 [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter6.htm>
17. Moutschen M, Scheen A. Bases immunologiques à la compréhension du concept d'anticorps monoclonal. *Rev Médicale Liège*. Mai 2009;64(5-6):237-43.
18. A.J. Scheen. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Médicale Liège*. 2009;64(5-6):244-7.
19. Bardet C, Cook-Moreau J. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actual Pharm*. nov 2013;52(530):18-22.
20. Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, Chapelle JP. [Production of monoclonal antibodies]. *Rev Médicale Liège*. 5 juin 2009;64(5-6):248-52.
21. Teillaud J-L. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Médicale*. mai 2009;38(5):825-31.
22. Bourel D, Teillaud J-L. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques. *C R Biol*. avr 2006;329(4):217-27.
23. Roguska MA, Pedersen JT, Keddy CA, Henry AH, Searle SJ, Lambert JM, et al. Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 févr 1994;91(3):969-73.
24. Lanzavecchia A, Corti D, Sallusto F. Human monoclonal antibodies by immortalization of memory B cells. *Curr Opin Biotechnol*. déc 2007;18(6):523-8.
25. Borrebaeck CA. Strategy for the production of human monoclonal antibodies using in vitro activated B cells. *J Immunol Methods*. 24 oct 1989;123(2):157-65.
26. Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, Trounstein M, Higgins KM, Schramm SR, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature*. 28 avr 1994;368(6474):856-9.
27. Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, Tsuda H, Louie DM, Mendez MJ, et al. Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat Genet*. mai 1994;7(1):13-21.
28. Tomizuka K, Shinohara T, Yoshida H, Uejima H, Ohguma A, Tanaka S, et al. Double trans-chromosomal mice: Maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and  $\kappa$  loci and expression of fully human antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 janv 2000;97(2):722.
29. Frenzel A, Schirrmann T, Hust M. Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy. *mAbs*. 2 oct 2016;8(7):1177-94.

30. Hanes J, Schaffitzel C, Knappik A, Plückthun A. Picomolar affinity antibodies from a fully synthetic naive library selected and evolved by ribosome display. *Nat Biotechnol.* déc 2000;18(12):1287-92.
31. Chin SE, Ferraro F, Groves M, Liang M, Vaughan TJ, Dobson CL. Isolation of high-affinity, neutralizing anti-idiotypic antibodies by phage and ribosome display for application in immunogenicity and pharmacokinetic analyses. *J Immunol Methods.* janv 2015;416:49-58.
32. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs.* 17 févr 2017;9(2):167-81.
33. Top 10 Best-selling Biologicals of 2015 [Internet]. *Labiotech.eu.* 2016 [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <http://labiotech.eu/top-10-best-selling-biologicals-blockbusters-2015/>
34. Monoclonal Antibody Therapeutics Market to be Worth US\$245.8 Billion by 2024: Spike in Cancer Cases Around the World to Ensure Swift Uptake, Predicts TMR [Internet]. *AboutPharma.* 2017 [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.aboutpharma.com/blog/2017/01/12/monoclonal-antibody-therapeutics-market-to-be-worth-us245-8-billion-by-2024-spike-in-cancer-cases-around-the-world-to-ensure-swift-uptake-predicts-tmr/>
35. Monoclonal Antibodies (mAbs) Market Size Worth \$138.6 Billion By 2024 [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-monoclonal-antibodies-market>
36. Marchés | Innate Pharma [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <http://innate-pharma.com/fr/profil/marches>
37. Bientôt des anticorps monoclonaux (AcMo) pour toutes les maladies ? | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/bientot-des-anticorps-monoclonaux-acmo-pour-toutes-les-maladies>
38. Monoclonal Antibodies (mAbs) Market Size | Industry Report, 2013 - 2024 [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/monoclonal-antibodies-market>
39. Marcelli C. *Rhumatologie.* [Lieu de publication inconnu] : Elsevier-Masson, 2015.; 2015. (Les référentiels des collègues (en ligne)).
40. Sany J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.* [Texte imprimé] : conception actuelle. Paris : J. Libbey Eurotext, 2003.; 2003. (Collection Pathologie, science, formation).
41. Menkès C-J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.* [Texte imprimé]. [Levallois-Perret] : Le Quotidien du médecin ; Paris : Masson, 2004.; 2004. (Consulter prescrire).
42. Polyarthrite rhumatoïde | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide>

43. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur:  
<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide>
44. Cotten A, Philippe P, Flipo R-M. Chapitre 3 - Polyarthrite rhumatoïde. In: Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2013 [cité 24 nov 2016]. p. 97-136. Disponible sur:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294719240000036>
45. Jonas BL, Roubey RAS. 153 - Polyarthrite rhumatoïde. In: Médecine interne de Netter (Second edition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2011 [cité 21 oct 2016]. p. 1171-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709517001535>
46. Cayzac C, Diaz I, Lapalud P, Vendrell J-P, Biron A, Andreani C, Schved J-F, et al. Mécanismes cellulaires de la réponse immune anti-FVIII chez les patients hémophiles A. *Hématologie*. 1 oct 2010;16(5):372-81.
47. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual Pharm*. déc 2013;52(531, Supplément):1-2.
48. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatol-Orthopédie*. mai 2004;1(3):218-30.
49. Esposito E, Cuzzocrea S. Anti-TNF therapy in the injured spinal cord. *Trends Pharmacol Sci*. 1 févr 2011;32(2):107-15.
50. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. juill 2014;81(4):303-12.
51. Merle M, Isel M, Célérier S. Chapitre 12 - Polyarthrite rhumatoïde. In: Orthèses De la Main et du Poignet Protocoles De Rééducation [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 24 nov 2016]. p. 171-94. Disponible sur:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294711855000126>
52. Brazier M, Fardellone P, Moretto J. 18 - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. In: Pharmacie clinique et thérapeutique (3e édition entièrement revue) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cité 21 oct 2016]. p. 367-85. Disponible sur:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294062346500181>
53. VIDAL - NOVATREX 2,5 mg cp [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/Medicament/novatrex-12013.htm>
54. VIDAL - SALAZOPYRINE 500 mg cp enr gastrorésis [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/salazopyrine-14702.htm>
55. VIDAL - ARAVA 10 mg cp pellic [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/Medicament/arava-1249.htm>

56. VIDAL - PLAQUENIL 200 mg cp pellic [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/plaquenil-65584.htm>
57. Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences. *Biol Targets Ther.* juin 2008;2(2):229-52.
58. VIDAL - ENBREL 50 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/enbrel-76735.htm>
59. Meddispar - 3400937719568 - ENBREL [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/ENBREL-50-B-4/\(type\)/name/\(value\)/enbrel/\(cip\)/3400937719568#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/ENBREL-50-B-4/(type)/name/(value)/enbrel/(cip)/3400937719568#nav-buttons)
60. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2015 [cité 6 mars 2017];9. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2015.00018/abstract>
61. RCP - Kineret 100mg/0,67 mL [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/1b/6be82532f3f443fb9bbde8775cdc541b.pdf>
62. Meddispar - 3400927732034 - KINERET [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/KINERET-100-B-7/\(type\)/name/\(value\)/kineret/\(cip\)/3400927732034#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/KINERET-100-B-7/(type)/name/(value)/kineret/(cip)/3400927732034#nav-buttons)
63. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 26 janv 2011;5:61-70.
64. Meddispar - 3400930019207 - ORENCIA [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/\(type\)/name/\(value\)/orencia/\(cip\)/3400930019207#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/(type)/name/(value)/orencia/(cip)/3400930019207#nav-buttons)
65. VIDAL - ORENCIA 125 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/orencia-161485.htm>
66. Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M, Masson PL. Immunobiologie. [Multimédia multisupport]. Bruxelles : De Boeck, DL 2009, cop. 2009.; 2009.
67. Pedersen J. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):64.
68. Remicade 100mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/99/2e0d8a61faa243cd8f5e09b7357d5499.pdf>
69. Humira 40mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/2d/8b566a67601d4999b214784182db3d2d.pdf>
70. Cimzia 200mg, solution injectable [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/5a/1248ebcc009644ee85b1b6bff5394d5a.pdf>

71. Simponi 100mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/64/85c7bb1ca14e4e6eb1946615b3fad264.pdf>
72. Sany J. Anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : vers une révolution thérapeutique. *C R Biol.* avr 2006;329(4):228-40.
73. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 17 févr 2017;1-19.
74. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286.htm>
75. Meddispar - 3400927568480 - SIMPONI [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/\(type\)/name/\(value\)/simponi/\(cip\)/3400927568480#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/(type)/name/(value)/simponi/(cip)/3400927568480#nav-buttons)
76. Meddispar - 3400936223059 - HUMIRA [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400936223059#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400936223059#nav-buttons)
77. Meddispar - 3400939732008 - CIMZIA [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CIMZIA-200-B-2/\(type\)/name/\(value\)/cimzia/\(cip\)/3400939732008#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CIMZIA-200-B-2/(type)/name/(value)/cimzia/(cip)/3400939732008#nav-buttons)
78. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* oct 2013;80(5):459-66.
79. Marotte H, Miossec P. Biomarqueurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* oct 2010;77(5):448-57.
80. Belhassen M, Hudry C, Woronoff M, Lamezec L, Gouyette N, Ginoux M, et al. O.32 - Maintien thérapeutique des anti TNF-alpha sous-cutanés dans la Polyarthrite Rhumatoïde, la Spondylarthrite Ankylosante et le Rhumatisme Psoriasique des patients naïfs de biothérapies en France. *Rev Rhum.* nov 2016;83, Supplement 1:A100.
81. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, et al. Taux de rétention de l'adalimumab, de l'éta nercept et de l'infliximab en 1re ou 2e ligne de biothérapie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *Rev Rhum.* déc 2014;81(6):483-90.
82. Boussaid S, Kochbati S, Baili L, Ben DB, Boussema F. PE.Lu-011 - Maintenance thérapeutique des anti TNF au cours des Rhumatismes Inflammatoires Chronique. *Rev Rhum.* nov 2016;83, Supplement 1:A206-7.
83. Le Goff B, Blanchard F, Berthelot J-M, Heymann D, Maugars Y. Rôle de l'interleukine-6 dans les destructions ostéoarticulaires et la perte osseuse systémique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* mai 2010;77(3):233-8.
84. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab – A novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2012;26(1):157-65.

85. Roactemra 162 mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/30/77b772ceaf9940ec89e3c55df68e8530.pdf>
86. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res.* 2015;38(5):575-84.
87. Roactemra 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/9e/46f9dcc417fc4a47a45e29f917a49d9e.pdf>
88. Meddispar - 3400927824845 - ROACTEMRA [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ROACTEMRA-162-B-4/\(type\)/name/\(value\)/roactemra/\(cip\)/3400927824845#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ROACTEMRA-162-B-4/(type)/name/(value)/roactemra/(cip)/3400927824845#nav-buttons)
89. Kremer JM, Blanco R, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM, et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol.* août 2016;34(4):625-33.
90. Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1 févr 2017;36(2):241-50.
91. Joffres L, Emilie R, Pereira-Gillion C, Herbette M, Lucas C, Cren JB, et al. PE.Lu-073 - Polyarthrite rhumatoïde et tocilizumab : Efficacité et tolérance lors du passage à la sous cutanée. *Rev Rhum.* nov 2016;83, Supplement 1:A237-8.
92. Kivitz A, Wallace T, Olech E, Borofsky M, Devenport J, Pei J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered Tocilizumab for Adult Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Phase 3b Long-term Extension Study. *Rheumatol Ther.* déc 2016;3(2):291.
93. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, et al. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2012;71(11):1820-6.
94. Notario Ferreira I, Ferrer González MA, Morales Garrido P, González Utrilla A, García Sanchez A, Soto Pino MJ, et al. Two-year efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice. *Reumatol Clin.* 10 mai 2016;
95. Sibia J, Gottenberg J-É, Mariette X. Le rituximab : une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* oct 2008;75(9):782-9.
96. Pierre Youinou, Sophie Hillion, Christophe Jamin, Jacques-Olivier Pers, Alain Saraux, Yves Renaudineau. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5:215-21.
97. Mabthera 100mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/52/eaec260fa54426c9ce6d2ad3c16eb52.pdf>

98. Stamatakis Z, Tilakaratne S, Adams DH, McKeating JA. Rituximab Treatment in Hepatitis C Infection: An In Vitro Model to Study the Impact of B Cell Depletion on Virus Infectivity. PLoS ONE [Internet]. 30 sept 2011 [cité 14 févr 2017];6(9). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184166/>
99. Sibilía J. Surveillance et précautions à prendre lors d'un traitement par un immunomodulateur biologique. Rev Médecine Interne. déc 2010;31, Supplement 3:S315-8.
100. Moyano C, Simons N, Beldjerd M, Billey T, Le Fouille Ribeyre C, Bernard J, et al. PE.Lu-067 - Analyse rétrospective de l'efficacité du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans la vraie vie. Rev Rhum. nov 2016;83, Supplement 1:A235.
101. Gossec L, Danré A, Combe B, Le Loët X, Tebib J, Sibilía J, et al. Amélioration des résultats rapportés par les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab : évaluation ouverte de 175 patients. Rev Rhum. déc 2016;83(6):457-60.
102. Hanni F, Mechid F, Benaziez R, Zehraoui N, Si Ahmed H, Boukerma H, et al. PE.Di-035 - Tolérance du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde dans la vraie vie. Rev Rhum. nov 2016;83, Supplement 1:A182-3.
103. Pinto M, Carmo AM. CD6 as a Therapeutic Target in Autoimmune Diseases: Successes and Challenges. BioDrugs. 1 juin 2013;27(3):191-202.
104. Aira LE, Hernández P, Prada D, Chico A, Gómez JA, González Z, et al. Immunological evaluation of rheumatoid arthritis patients treated with itolizumab. mAbs. 15 oct 2015;8(1):187-95.
105. Menon R, David BG. Itolizumab &ndash; a humanized anti-CD6 monoclonal antibody with a better side effects profile for the treatment of psoriasis [Internet]. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2015 [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/itolizumab-ndash-a-humanized-anti-cd6-monoclonal-antibody-with-a-bette-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
106. Hernández P, Moreno E, Aira LE, Rodríguez PC. Therapeutic Targeting of CD6 in Autoimmune Diseases: A Review of Cuban Clinical Studies with the Antibodies IOR-T1 and Itolizumab. Curr Drug Targets. 2016;17(6):666-77.
107. Chopra A, Chandrashekhara S, Iyer R, Rajasekhar L, Shetty N, Veeravalli SM, et al. Itolizumab in combination with methotrexate modulates active rheumatoid arthritis: safety and efficacy from a phase 2, randomized, open-label, parallel-group, dose-ranging study. Clin Rheumatol. 1 avr 2016;35(4):1059-64.
108. Kalden JR. Emerging Therapies for Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther. 3 juin 2016;3(1):31-42.
109. Kunwar S, Dahal K, Sharma S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int. août 2016;36(8):1065-75.

110. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2009;5(10):549-53.
111. Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow C, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 19 avr 2016;9:39-50.
112. Genovese MC, Braun DK, Erickson JS, Berclaz P-Y, Banerjee S, Heffernan MP, et al. Safety and Efficacy of Open-label Subcutaneous Ixekizumab Treatment for 48 Weeks in a Phase II Study in Biologic-naïve and TNF-IR Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 1 févr 2016;43(2):289-97.
113. Sanford M, McKeage K. Secukinumab: First Global Approval. *Drugs.* 1 févr 2015;75(3):329-38.
114. Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 24 juin 2016;10:2069-80.
115. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriola B, Krammer G, Porter B, Widmer A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Intravenous Loading Dose Regimens of Secukinumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Phase II Study. *J Rheumatol.* 1 mars 2016;43(3):495-503.
116. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 janv 2016;55(1):49-55.
117. Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin S-L, Baumgartner S, Erondy N. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Brodalumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *J Rheumatol.* 1 juin 2015;42(6):912-9.
118. Greig SL. Brodalumab: First Global Approval. *Drugs.* sept 2016;76(14):1403-12.
119. Franco MD, Gerardi MC, Lucchino B, Conti F. Mavrilimumab: an evidence based review of its potential in the treatment of rheumatoid arthritis [Internet]. Core Evidence. 2014 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/mavrilimumab-an-evidence-based-review-of-its-potential-in-the-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-CE>
120. Crotti C, Raimondo MG, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Spotlight on mavrilimumab for the treatment of rheumatoid arthritis: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 13 janv 2017;11:211-23.
121. Avci AB, Feist E, Burmester G-R. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* août 2016;34(4 Suppl 98):39-44.
122. Burmester GR, McInnes IB, Kremer J, Miranda P, Korkosz M, Vencovsky J, et al. A randomised phase IIb study of mavrilimumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 16 févr 2017;annrheumdis-2016-210624.

123. Behrens F, Tak PP, Østergaard M, Stoilov R, Wiland P, Huizinga TW, et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1058-64.
124. Lazzarini PE, Capecchi PL, Guidelli GM, Selvi E, Acampa M, Laghi-Pasini F. Spotlight on sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 26 sept 2016;10:3083-98.
125. Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinias R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab. *mAbs*. 1 mai 2014;6(3):773-81.
126. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2014;73(9):1607-15.
127. Tanaka Y, Mola EM. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2014;73(9):1595-7.
128. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2 janv 2016;26(1):15-23.
129. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. oct 2016;16(10):1303-9.
130. Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, Adelsberg J van, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2014;73(9):1626-34.
131. Strand V, Kosinski M, Chen C-I, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 [cité 7 févr 2017];18(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012017/>
132. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 1 juin 2015;67(6):1424-37.
133. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro G da R, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients

With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 1 févr 2017;69(2):277-90.

134. Burmester GR, Lin Y, Patel R, Adelsberg J van, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 16 nov 2016;annrheumdis-2016-210310.
135. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs.* 17 févr 2017;9(2):167-81.
136. Zhuang Y, de Vries DE, Xu Z, Marciniak SJ, Chen D, Leon F, et al. Evaluation of disease-mediated therapeutic protein–drug interactions between an anti–interleukin-6 monoclonal antibody (sirukumab) and cytochrome P450 activities in a phase 1 study in patients with rheumatoid arthritis using a cocktail approach. *J Clin Pharmacol.* 1 déc 2015;55(12):1386-94.
137. Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, Zhuang Y, Hsu B. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2014;73(9):1616-25.
138. Aletaha D, Bingham III CO, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *The Lancet* [Internet]. [cité 28 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617304014>
139. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Clazakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results From a Multinational, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo/Active-Controlled, Dose-Ranging Study. *Arthritis Rheumatol.* 1 oct 2015;67(10):2591-600.
140. UPDATE: FDA rejects Sanofi’s promising Rheumatoid Arthritis Drug [Internet]. Labiotech.eu. 2016 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <http://labiotech.eu/sanofi-smashes-phase-iii-trial-for-rheumatoid-arthritis-drug-with-regeneron/>
141. Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Canakinumab, a Human Anti-Interleukin-1 $\beta$  Monoclonal Antibody. *Clin Pharmacokinet.* juin 2012;51(6):e1.
142. Netgen. Rhumatologie [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-323/Rhumatologie>
143. Allam I, Djidjik R, Ouikhlef N, Louahchi S, Raaf N, Behaz N, et al. Étude des polymorphismes des gènes de l’interleukine-1 et de l’antagoniste du récepteur de l’interleukine-1 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Pathol Biol.* déc 2013;61(6):264-8.

144. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, Beaulieu A, Sebba A, Krammer G, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1beta monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:153.
145. Abushouk AI, Ahmed H, Ismail A, Elmaraezy A, Badr AS, Gadelkarim M, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate or tumor necrosis factor inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 24 févr 2017;
146. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to at least one tumor necrosis factor inhibitor: Results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2012;64(2):360-70.
147. Rigby W, Tony H-P, Oelke K, Combe B, Laster A, von Muhlen CA, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2012;64(2):350-9.
148. Stohl W, Gomez-Reino J, Olech E, Dudler J, Fleischmann RM, Zerbini CAF, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with methotrexate in MTX-naive subjects with rheumatoid arthritis: the phase III FILM trial. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2012;71(8):1289-96.
149. Emery P, Rigby W, Tak PP, Dörner T, Olech E, Martin C, et al. Safety with Ocrelizumab in Rheumatoid Arthritis: Results from the Ocrelizumab Phase III Program. *PLOS ONE.* févr 2014;9(2):e87379.
150. Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, Kurrasch R, Petersen J, Chang DJ. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naive, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2011;70(12):2119-25.
151. Pers YM, Jorgensen C. Perspectives of ofatumumab as CD20 targeted therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunotherapy.* sept 2016;8(9):1091-6.
152. Quattrocchi E, Østergaard M, Taylor PC, Vollenhoven RF van, Chu M, Mallett S, et al. Safety of Repeated Open-Label Treatment Courses of Intravenous Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis: Results from Three Clinical Trials. *PLOS ONE.* juin 2016;11(6):e0157961.
153. Kurrasch R, Brown JC, Chu M, Craigen J, Overend P, Patel B, et al. Subcutaneously Administered Ofatumumab in Rheumatoid Arthritis: A Phase I/II Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *J Rheumatol.* 1 juill 2013;40(7):1089-96.

154. Greenwald M, Szczepanski L, Kennedy A, Veenhuizen M, Komocsar WJ, Polasek E, et al. A 52-week, open-label study evaluating the safety and efficacy of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:415.
155. Schiff M, Combe B, Dörner T, Kremer JM, Huizinga TW, Veenhuizen M, et al. Efficacy and safety of tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *RMD Open.* 1 août 2015;1(1):e000037.
156. Smolen JS, Weinblatt ME, Heijde D van der, Rigby WFC, Vollenhoven R van, Bingham CO, et al. Efficacy and safety of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to methotrexate therapy: results from a phase III multicentre, randomised, double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2015;74(8):1567-70.
157. Witcher J, Fleischmann R, Chindalore VL, Hansen RJ, Hu L, Radtke D, et al. Pharmacokinetics and safety of single doses of tabalumab in subjects with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Br J Clin Pharmacol.* 1 mai 2016;81(5):908-17.
158. Mackay F, Mackay CR. The role of BAFF in B-cell maturation, T-cell activation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 1 mars 2002;23(3):113-5.
159. Byng-Maddick R, Ehrenstein MR. The impact of biological therapy on regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 mai 2015;54(5):768-75.
160. Humblet-Baron S, Baron F. Boosting regulatory T-cell function with the humanized CD4-specific humanized monoclonal antibody Tregalizumab (BT-061). *Immunol Cell Biol.* avr 2015;93(4):321-2.
161. König M, Rharbaoui F, Aigner S, Dälken B, Schüttrumpf J. Tregalizumab – A Monoclonal Antibody to Target Regulatory T Cells. *Front Immunol* [Internet]. 25 janv 2016 [cité 7 févr 2017];7. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724712/>
162. Helling B, König M, Dälken B, Engling A, Krömer W, Heim K, et al. A specific CD4 epitope bound by tregalizumab mediates activation of regulatory T cells by a unique signaling pathway. *Immunol Cell Biol.* avr 2015;93(4):396-405.
163. Uherek C, Engling A, Daelken B, et al. The novel regulatory T cell (Treg) agonistic monoclonal antibody (mAb) tregalizumab (BT-061): further characterization of mechanism of action, epitope binding, and clinical effects in patients with rheumatoid arthritis. *Biotest - Nat Life.* 2011;
164. Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 13 janv 2017;annrheumdis-2016-209831.

165. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. IL-23-IL-17 immune axis: Discovery, Mechanistic Understanding, and Clinical Testing. *Nat Rev Immunol.* sept 2014;14(9):585-600.
166. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* juill 2015;21(7):719-29.
167. Michiels Y, Pillon F. L'accompagnement du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde à l'officine. *Actual Pharm.* déc 2013;52(531, Supplement):14-7.
168. Bardet C, Buxeraud J, Cook-Moreau J. Délivrance d'un anticorps monoclonal à l'officine. *Actual Pharm.* nov 2013;52(530):33-4.
169. Cespharm - Comprendre la polyarthrite rhumatoïde - brochure [Internet]. [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Comprendre-la-polyarthrite-rhumatoide-brochure3>
170. G U I D E - A L D - La prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde. [Internet]. [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp\\_ald\\_polyarthrite\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp_ald_polyarthrite_.pdf)
171. Fiches traitements - Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde. [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Fiches-traitements>
172. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite.org/>
173. Parcours bon usage anti-TNF alpha - Maladies inflammatoires chroniques [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.abbiecare.fr/patient.asp?contenu\\_rub=Envisager+un+traitement+par+anti%2DTNF%26alpha%3B](http://www.abbiecare.fr/patient.asp?contenu_rub=Envisager+un+traitement+par+anti%2DTNF%26alpha%3B)
174. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* oct 2013;80(5):459-66.
175. Club Rhumatismes et Inflammations - Fiches pratiques & Recommandations - Traitements anti-TNFa et suivi de tolérance [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNFa-et-suivi-de-tolerance>
176. Perdriger Aleth. Idées reçues ou autres questions ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. 2016 [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/idees-recues-ou-autres-questions>
177. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Activité physique et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* mars 2016;83(2):99-104.

178. Nguyen-Huu K, Pugibet M, Vergne-Salle P, Bertin P. PC.56A - Régimes diététiques et polyarthrite rhumatoïde : Revue systématique de la littérature. Rev Rhum. nov 2016;83, Supplement 1:A73-4.
179. Varoquier C, Salmon J-H, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. oct 2015;82(5):283-90.

**ROUAULT, Marion.- Des balles magiques de Paul Ehrlich aux anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.** (149 feuilles), 43 illustrations, 3 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Résumé français

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, Paul Ehrlich introduit pour la première fois le concept de thérapie ciblée, avec des « balles magiques » destinées à traiter la syphilis. En 1975, la découverte de la technique de préparation des anticorps monoclonaux ouvre la voie à des recherches permettant d'utiliser ces glycoprotéines à des fins thérapeutiques. Depuis, un certain nombre d'anticorps monoclonaux sont utilisés en tant que biothérapies, particulièrement dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. Cette pathologie fréquente est caractérisée par une inflammation chronique des articulations, entraînant des déformations invalidantes en l'absence de médication. Les traitements symptomatiques et de fond habituellement prescrits ne sont pas toujours efficaces, c'est pourquoi le marché des anticorps monoclonaux est en pleine expansion. Certains sont déjà utilisés pour le traitement, tandis que d'autres sont encore au stade d'essais cliniques. Dans la prise en charge du patient, le pharmacien tient une place importante tant au niveau de son écoute attentive que de ses conseils concernant les traitements, qui peuvent dans certains cas être contraignants.

Résumé anglais

In the early 20th century, Paul Ehrlich used for the first time the concept of targeted therapy with his "magic bullets", designed to cure syphilis. In 1975, the discovery of the production of monoclonal antibodies opened new research pathways exploring their potential use as therapeutic agents. Some of these monoclonal antibodies have since been used as biological therapies, in particular for the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. This common pathology is characterized by a chronic inflammation of the joints which, without proper treatment, leads to invalidating joints deformities. The traditional symptomatic and long-term treatments usually prescribed are not always efficient, hence the interest of further developing the use of monoclonal antibodies to better address such diseases. Some monoclonal antibodies are already commercialized while others are still in clinical evaluations. In the context of patients dealing with serious symptoms and potentially complex and restrictive treatments, the pharmacist has the important responsibility of counseling about the medications and listening to the patients' concerns.

Rubrique de classement : IMMUNOLOGIE

Mots-clés : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ;  
ANTICORPS MONOCLONAUX ;  
THERAPEUTIQUE ;  
BIOTHERAPIE ;  
EHRlich PAUL.

Mots-clés anglais MeSH : RHEUMATOID ARTHRITIS ;  
MONOCLONAL ANTIBODIES ;  
THERAPEUTIC ;  
BIOLOGICAL THERAPY ;  
EHRlich PAUL.

JURY :  
Président : Monsieur Ahmad FAILI  
Assesseeurs : Monsieur Ahmad FAILI  
Monsieur Eric LE FERREC  
Monsieur Marc BOURGES