

THÉRAPIES CIBLÉES EN RHUMATOLOGIE :

les cytokines

C. VON FRENCKELL (1), M.G. MALAISE (2)

RESUME : Résumer en quelques lignes seulement 15 années de développement thérapeutique d'une discipline n'est pas une chose aisée. Les potentielles cibles impliquées dans les maladies inflammatoires ou immunitaires rhumatologiques sont nombreuses. Le développement des biothérapies a permis un choix de plus en plus grand, rendant possible de cibler pratiquement n'importe quelle molécule (cytokine, chémokine ou récepteur de surface par exemple). Les cytokines représentent le premier exemple de cible thérapeutique ayant joué un rôle majeur dans la révolution de notre discipline. La première partie de l'exposé se focalisera sur les cytokines pro-inflammatoires (le $TNF\alpha$, et les interleukines 1 et 6). Nous détaillerons ensuite le développement d'une nouvelle cible cytokinique : BlyS (B lymphocyte stimulator) dont le rôle dans les maladies auto-immunitaires est apparu récemment.

MOTS-CLÉS : *Anti-TNF α - Anti-IL-6 - Anti-IL-1 - BlyS - Biothérapie*

INTRODUCTION

La rhumatologie poursuit actuellement une véritable révolution entamée il y a une quinzaine d'années et basée sur une meilleure compréhension de la physiopathologie et des mécanismes des systèmes immunitaire et inflammatoire. D'anciens paradigmes ont été battus en brèche par des découvertes récentes dans l'implication des cytokines, des différents intervenants cellulaires et dans leurs moyens de communication (inter- et intracellulaire).

Les stratégies de développement ont suivi ces découvertes en se lançant dans l'ère des biothérapies. Focalisons notre attention sur les cytokines.

LES CIBLES CYTOKINIQUES

Les cytokines (du grec «cyto» cellule et «kino», mouvement) sont des substances solubles de communication, principalement, synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Les cibles cytokiniques

THErapy TARGET IN INFLAMMATORY DISEASE : CYTOKINES

SUMMARY : Summarizing 15 years of therapeutic development of a discipline into a few lines is not an easy thing to do. There are many potential targets involved in the inflammatory of auto-immune diseases. Due to the development of biotherapies the choice has become larger, and it is now possible to target practically any molecule (cytokine, chemokine or surface receptor for example). Cytokines represent the first example of therapeutic target that played a major role in the revolution of our discipline. The first part of presentation will focus on the pro-inflammatory cytokines ($TNF\alpha$, and interleukines 1 and 6). We shall then, detail the development of a new cytokinic target : BlyS (B lymphocyte stimulator) whose role in the auto-immune diseases appeared recently.

KEYWORDS : *Anti-TNF α - Anti-IL-6 - Anti-IL-1 - BlyS - Biotherapy*

sont très nombreuses et ont été les premières à bénéficier d'un développement thérapeutique.

Les principales cytokines ciblées sont celles directement impliquées dans la genèse du processus inflammatoire : le «Tumor Necrosis Factor» ($TNF\alpha$), Interleukine 6 (IL-6), Interleukine 1 (IL-1). Elles sont principalement, mais pas seulement, produites par les cellules monocytaires de notre immunité innée.

LE $TNF\alpha$

Le $TNF\alpha$ joue un rôle majeur dans les trois grands rhumatismes inflammatoires que sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA) et l'arthrite psoriasique (ArPso), ainsi que dans la plupart des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI).

Il est produit essentiellement par les cellules macrophagiques, mais également par de nombreuses autres cellules immunitaires (LT, LB, cellules dendritiques...) ou non immunitaires (cellules endothéliales, fibroblastes...).

Son rôle dans la physiopathologie de ces maladies est prépondérant et possède notamment les caractéristiques suivantes :

- activation des LT, des macrophages, des PNN,
- constitution du panus synovial,
- stimulation de la sécrétion d'enzyme protéolytique (destruction de l'os et du cartilage),

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Professeur ordinaire Ulg, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

- activation des ostéoclastes (ostéolyse) par le biais de RANKL,
- sécrétion de nombreuses autres cytokines pro-inflammatoires,
- synthèse de chémokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation.

Les anti-TNF α représentent, ainsi, la première avancée thérapeutique majeure en rhumatologie moderne et, actuellement, pas moins de 5 anti-TNF α sont commercialisés (Tableau I). Il est passionnant de constater que l'inhibition spécifique de cette cytokine peut se faire de différentes façons: soit en utilisant des anticorps monoclonaux de type chimérique (avec une partie de souris pour l'infliximab), humanisé (pour le certolizumab) ou humain (pour l'adalimumab et le golimumab), soit, selon le principe de récepteur-leurre, en utilisant un récepteur au TNF α sous forme soluble couplé à une partie constante de chaîne lourde. Chaque anticorps monoclonal est composé d'une partie reconnaissant la cible choisie (fraction variable de l'immunoglobuline, et d'une partie responsable de l'interaction avec le système immunitaire (la partie constante des chaînes lourdes). Le dernier anti-TNF α arrivé sur le marché n'a pas cette fraction constante qui a été remplacée par un résidu pegol (certolizumab pegol). Ces différences constitutionnelles induisent évidemment des propriétés physico-chimiques propres et, par ce fait, des effets immunitaires et inflammatoires spécifiques.

Citons par exemple, l'immunogénicité de la molécule avec une possibilité de développer des anticorps anti-traitement, une capacité de cibler le TNF α membranaire pour les anticorps monoclonaux et non pour le récepteur soluble, une activation du complément via la Fraction constante (Fc) des chaînes lourdes selon le type d'immunoglobuline utilisée et sa sous-classe (IgG1, IgG4...). Ces différences peuvent parfois nous aider lors du choix du traitement pour un patient donné.

Concrètement, les anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge de très nombreux patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques sévères tels que la PR, la SA, l'ArPso et les AJI (1-18).

En effet, ils ont démontré, de manière globale, une formidable efficacité clinique en agissant rapidement sur la douleur, la raideur et la qualité de vie par le biais du contrôle de l'inflammation excessive rencontrée dans ces maladies. Ils ont également, dans la PR et l'ArPso, démontré un effet structurel impressionnant et permis la préservation de l'état fonctionnel en empêchant les articulations de s'éroder. Le recours à la chirurgie a donc logiquement diminué. Dans de nombreux cas, les patients ont pu conserver leur emploi ou le retrouver (19). L'utilisation de la corticothérapie a également été grandement diminuée.

Nous utilisons donc les anti-TNF α chez des patients non répondeurs ou intolérants aux traitements oraux conventionnels (DMARD :

TABLEAU I. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-TNF α

Nom de la molécule	infliximab	étanercept	adalimumab	certolizumab	golimumab
Cible	TNF-alpha	TNF-alpha	TNF-alpha	TNF-alpha	TNF-alpha
Nom commercial	Remicade®	Enbrel®	Humira®	Cimzia®	Simponi®
Type d'anticorps monoclonal	Chimérique	Récepteur soluble	Humain	Humanisé	Humain
Demi-vie	8-9,5 jours	3 jours	15 à 19 jours	15 jours	10-20 jours
Type d'Ig	IgG1	Récepteur soluble	IgG1 kappa	Résidu pegol	IgG1 kappa
Voie d'administration	IV	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Indication	-PR -ArPSO -SASN	-PR -ArPSO -SASN -AJI	-PR -ArPSO -SASN -AJI (France)	-PR	-PR -ArPSO -ArPSO
Posologie	-PR : 3 mg/kg /8semaines -autres : 5 mg/kg /8semaines	50 mg /semaine	40 mg /2 semaines	200 mg /2 semaines	50 /4 semaines
Prix annuel du traitement	9.000 € (60 kg à 3 mg/kg) 15.000 € (60 kg à 5 mg/kg)	13.500 €	13.100 €	13.537 €	14.210 €

Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs pour les PR, les ArPSO, les AJI et les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les SA) et qui gardent une activité importante de leur maladie. Il est actuellement recommandé dans la PR et l'ArPSO d'associer les anti-TNF à un DMARD (le Ledertrexate® et l'Arava® principalement) puisqu'un effet synergique a été démontré, tant au niveau clinique que structurel.

Malgré un effet spectaculaire, la guérison n'est pas encore d'actualité. En effet, ces traitements ne sont que suspensifs, la maladie se réveillant à l'arrêt du traitement.

Une des toutes grandes déceptions des anti-TNF α a été rencontrée lors de leur utilisation dans les SA. Alors que ces médicaments sont cliniquement très efficaces (y compris dans les stades avancés que sont les colonnes bambous), ils n'ont démontré aucun effet structurel (20, 21). Ainsi, ils n'empêchent nullement l'ankylose de se constituer par le biais des **syndesmophytes** ? (ponts osseux intervertébraux, par exemple). L'inflammation et le processus secondaire de reconstruction osseuse semblent bien être deux mécanismes physiopathologiques différents dans cette maladie. Nous pouvons donc améliorer grandement la qualité de vie de ces patients, mais restons impuissants devant l'évolution ankylosante de certaines formes de spondylarthrites. Les anti-TNF α restent, pourtant, la biothérapie de choix dans cette maladie puisque, à l'heure actuelle, aucune autre cible thérapeutique n'a pu démontrer d'efficacité clinique.

Le TNF α est également impliqué dans la physiopathologie de nombreuses autres maladies inflammatoires (vascularites nécrosantes, maladie de Behçet, sarcôïdose ...) et c'est assez logiquement que les anti-TNF α ont été essayés dans certaines de ces indications.

Ils n'ont malheureusement pas pu démontrer d'efficacité, non plus, dans les vascularites nécrosantes (échec de l'éta nercept dans le traitement de la maladie de Wegener) (22) ou dans la maladie de Horton (adalimumab dans l'étude Hector, résultats présentés à la réunion de 2011 de la Société Française de Rhumatologie), par exemple.

L'arrivée des anti-TNF alpha a donc représenté une révolution majeure en rhumatologie et a permis d'améliorer la qualité de vie de milliers de patients en Belgique, mais ils ne constituent pas pour autant le traitement absolu de ces maladies. D'une part, ils ne fonctionnent pas dans plus ou moins 30% des cas. D'autre part, ils sont contre-indiqués ou mal tolérés chez d'autres. Enfin, ils

n'induisent, au mieux, que 30% de rémission clinique complète dans la PR.

La recherche d'autres cibles thérapeutiques s'est donc poursuivie.

L'INTERLEUKINE 6

L'IL-6 est une autre cytokine majeure dans les maladies inflammatoires. Elle est, tout comme le TNF α , principalement produite par les cellules monocytaires (macrophages et monocytes), mais, également, par les cellules endothéliales et les synoviocytes (pannus rhumatoïde, par ex.). Ses nombreux effets l'ont désignée assez logiquement comme cible de choix.

Parmi ses rôles on retiendra :

- l'activation des LT, des PNN, des mégacaryocytes, des LT,
- l'activation des ostéoclastes (ostéolyse),
- la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (dont la CRP), notamment responsables d'anémie,
- la production de fièvre (par stimulation hypothalamique via les prostaglandines)

L'inhibition spécifique de cette cytokine a de nombreux effets intéressants au niveau biologique (diminution du syndrome inflammatoire, amélioration de la thrombocytémie, de l'anémie inflammatoire) mais également au niveau général avec une nette amélioration de la fatigue. Actuellement seul le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé) a obtenu le remboursement dans la PR et l'AJI de forme systémique. Sa cible est en fait le récepteur soluble et membranaire de l'IL-6 (IL-6R) et non directement la cytokine. Celui-ci s'administre en IV mais de nombreuses autres molécules sont en cours de développement (citons l'olokizumab et le sirukumab ciblant l'IL-6 directement et non plus son récepteur) (Tableau II).

Dans la PR, son efficacité est également remarquable tant au niveau clinique que structurel. On peut comparer son efficacité aux anti-TNF α . Il sera utilisé également soit chez les patients en échec (ou intolérants) aux traitements conventionnels (DMARD) ou en échec aux anti-TNF α gardant une maladie active (23-25).

Tout récemment, une autorisation de mise sur le marché a été obtenue pour l'arthrite juvénile idiopathique de forme systémique. Cette forme est la plus rare des arthrites juvéniles et peut s'avérer particulièrement grave. Elle touche principalement les très jeunes enfants (débutant le plus souvent vers 3-5 ans) et ses possibles manifestations cliniques se composent d'arthrite, de fièvre intermittente, d'éruption cutanée,

TABLEAU II. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-IL-6

Nom de la molécule	tocilizumab	olokizumab	sirukumab
Cible	IL-6R	IL-6	IL-6
Nom commercial	RoActemra®		
Type d'anticorps monoclonal	humanisé	humanisé	Humain
Demi-vie	14 j		
Type d'Ig	IgG1 kappa	IgG4 kappa	IgG1 kappa
Voie d'administration	IV	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Indication	-PR - AJI systémique		
Posologie	8mg/kg /4 semaines		
Prix annuel du traitement	11.064 € (60kg)		

d'anémie, d'hépatomégalie ou de splénomégalie, ainsi que de possibles sérites. Son traitement est particulièrement complexe avec des conséquences potentiellement graves. L'arrivée d'une thérapeutique ciblant l'IL-6 représente une formidable percée dans cette maladie rare et permettra de transformer la vie de ces patients (26).

Par leur mécanisme d'action, ces traitements peuvent empêcher la production de fièvre, ce qui, dans cette maladie, est particulièrement intéressant. En cas d'infection, il faudra rester très attentif chez tous les patients recevant un anti-IL-6, car l'absence de température élevée ne pourra plus être considérée comme un élément rassurant.

La grande déception des anti-IL-6 est survenue cette année lorsque certaines études de phase III dans la SA ont été interrompues pour inefficacité. L'échec d'un anti-IL-6 dans la SA reste mal expliqué. Pourtant, nous avons mis pas mal d'espoir dans cette classe thérapeutique qui nous aurait amené une solution pour les patients souffrant de SA en échec de traitement par anti-TNF α .

L'INTERLEUKINE 1

Cette troisième cytokine, également produite par les cellules monocytaires (macrophages, monocytes, cellules dendritiques) du système immunitaire inné, joue comme les deux premières un rôle prépondérant dans le développement d'une réaction inflammatoire et infectieuse.

Parmi ces fonctions, elle :

- stimule l'adhésion des leucocytes sur les parois des vaisseaux en augmentant leur diapédèse,
- augmente la production d'IL-6 par les cellules endothéliales,
- induit la production de nombreuses molécules inflammatoires,
- active également les ostéoclastes,
- est, tout comme l'IL-6, pyrogène.

Il en existe, en fait, deux formes (IL-1 α et β) agissant sur un récepteur unique. La compréhension des mécanismes de régulation de la sécrétion de l'IL-1 est passionnante.

L'IL-1, synthétisée sous forme inactive, doit subir un clivage intracellulaire par l'action de la caspase-1. L'activation de celle-ci est sous la dépendance de l'inflammasome (complexe protéique intracellulaire de découverte récente, jouant un rôle majeur dans l'inflammation).

Le premier traitement biologique ciblant l'effet de cette molécule a été l'anakinra (Kineret®) et a été essayé dans la PR. Cette molécule est l'antagoniste soluble du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra). Elle agit comme inhibiteur compétitif de l'IL-1.

Son efficacité étant moindre que celle des anti-TNF α , elle n'a jamais obtenu l'autorisation de remboursement en Belgique et n'a pas été étudiée dans l'ArPSO ou les SA. Son profil de sécurité semblait toutefois meilleur (27).

Une deuxième maladie (ou ensemble de maladies) a profité des progrès récents des traitements anti-IL-1. Ce sont les cryopyrinopathies (maladies génétiques rares, autosomiques dominantes, caractérisées par une mutation d'un gène codant pour une partie de l'inflammasome: la protéine NALP3 —NACHT, LRR and PYD domains-containing protein— également appelée cryopyrine). Il s'agit d'un ensemble d'affections auto-inflammatoires regroupées sous le nom de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire (CINCA).

Elles illustrent parfaitement le lien entre recherche fondamentale et application thérapeutique. La protéine NALP3 intervient dans l'activation de l'inflammasome et cette mutation donne une hyperactivation du complexe protéique. Ces patients ont donc une sécrétion inappropriée et inadaptée d'IL-1.

TABLEAU III. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-IL-1

Nom de la molécule	Kineret	Canakinumab	Riloncept
Cible	IL-1 (IL-1Ra)	IL-1	IL-1
Nom commercial	Anakinra®	Ilaris®	Arcalyst®
Type d'anticorps monoclonal	Agoniste soluble du récepteur	humain	Récepteur soluble
Demi-vie	4-6 heures	26 jours	8,6 jours
Type d'Ig		IgG1 kappa	
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée

Depuis peu, de nombreux pays ont autorisé le remboursement des anti-IL-1 dans les cryopyrinopathies. Le premier est un anticorps monoclonal (le canakinumab : Ilaris®) et le second, un récepteur soluble capable de fixer l'IL1 β , l'IL1 α et l'IL1-Ra (le riloncept : Arcalyst®) (28-29) (Tableau III). Des discussions encourageantes sont en cours afin d'obtenir leur autorisation de remboursement en Belgique.

Un troisième espoir de ces traitements est venu de la compréhension de la physiopathologie de la goutte. En effet, cette maladie microcristalline est bien le prototype des maladies inflammatoires. Une révolution à son sujet fut la découverte que les microcristaux d'urate monosodique sont reconnus par NALP3 de l'inflammasome et induisent la libération d'une grande quantité d'IL-1 (30).

Le canakinumab et le riloncept ont tous les deux été testés chez des patients goutteux sévères et ont démontré une efficacité sur la douleur, l'inflammation clinique et biologique ainsi que sur le nombre de récurrences, grâce à un effet rémanent (31-33).

BLYS

Pour terminer, nous aborderons une autre classe de cytokines qui, cette fois, agit sur le lymphocyte B lequel devient, par cette occasion, la cible désignée.

Le chef de file de ces cytokines pro-LB est BLYS (B Lymphocyte Stimulator) anciennement appelé BAFF (B-cell Activator Factor of the TNF Family).

Cette cytokine est synthétisée essentiellement par les cellules monocytaires, dendritiques et les LT. La forme active est sous forme soluble trimérique. Le lymphocyte B possède trois récepteurs de surface (BAFF-R, BCMA et TACI). Les deux premiers sont essentiellement des activateurs du LB et TACI, un inhibiteur.

BLYS joue un rôle majeur dans l'activation des LB normaux, mais aussi et surtout, des LB

auto-réactifs. Il favorise l'activation, la différenciation, la survie des LB et la production d'immunoglobulines, notamment via les protéines anti-apoptotiques de la famille du gène bcl-2.

Certaines cellules peuvent également sécréter BLYS, telles que les synoviocytes dans la PR sous l'action du TNF alpha, les astrocytes, et les cellules épithéliales salivaires dans la maladie de Sjögren (sous l'influence de l'INF).

Cette cytokine ciblant spécifiquement le LB a donc logiquement été inhibée dans des maladies où le LB jouait un rôle prépondérant (maladies avec auto-anticorps essentiellement telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la PR, la maladie de Sjögren, le Purpura thrombotique idiopathique).

Le premier inhibiteur de BLYS s'appelle le béliumab (Benlysta®) et a obtenu, en 2011, l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de lupus érythémateux systémique (LES). Ceci représente une véritable révolution puisqu'il est le premier traitement depuis 50 ans à être approuvé dans le LES (après la cortisone et l'hydroxychloroquine). Deux études de phase III (Bliss 52 et 76) ont montré la supériorité du béliumab *versus* placebo (en plus du traitement immunosuppresseur habituel). En effet, il induit une meilleure réponse thérapeutique (indice composite et complexe : le SRI), diminue le nombre de rechutes, et entraîne la normalisation du complément et la diminution, voire la normalisation, des auto-anticorps (y compris les anti-dsDNA). Un effet positif sur la fatigue, l'un des symptômes très invalidants de cette maladie, a aussi été démontré (34-35).

Il est important de signaler que les études ont été menées chez des patients avec des maladies sévères. Ceux avec une atteinte rénale ou neurologique centrale active étaient cependant exclus.

Nous pouvons nous réjouir de ce premier traitement biologique pour le lupus. Nous avons pourtant été surpris de constater que la stratégie thérapeutique d'inhibition de cette cytokine dans la PR fut un échec. Pour être précis, le bénéfice en était tellement mince qu'il ne pouvait rivaliser avec un traitement oral conventionnel beaucoup moins cher. Il est possible que le rôle de BLYS dans la PR soit trop en aval de la cascade immuno-inflammatoire contrairement au TNF α .

Des études supplémentaires sont actuellement en cours dans la maladie de Sjögren et dans le PTI.

D'autres traitements inhibiteurs de cette voie d'activation (anti-apoptotique) des LB sont également en cours de développement.

CONCLUSION

Au travers des ces 4 exemples cytokiniques différents, nous pouvons nous apercevoir de toute la richesse des développements thérapeutiques en rhumatologie depuis une quinzaine d'années ainsi que de la complexité des mécanismes physiopathologiques de ces pathologies immuno-inflammatoires. Le défi principal réside dans le choix précis de la bonne cible avec l'outil le plus adéquat. L'apport des biothérapies permet de cibler pratiquement toutes les molécules envisageables et apporte annuellement des dizaines d'opportunités nouvelles.

Les progrès thérapeutiques récents sont venus d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et démontrent, une fois de plus, l'indispensable lien entre la recherche fondamentale et le développement thérapeutique. Les échecs inattendus de l'inhibition de certaines cibles dans différentes maladies nous apportent des informations supplémentaires qui devront, à leur tour, amener de précieuses données.

BIBLIOGRAPHIE

- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al.— Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1051-1065.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al.— Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3432-3443.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al.— Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, **363**, 675-681.
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al.— Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1063-1074.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al.— Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy : a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1400-1411.
- Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al.— Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis : the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2009, **68**, 797-804.
- Galadari H, Fuchs B, Lebwohl M.— Newly available treatments for psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*, 2003, **53**, 231-217.
- Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al.— The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) : results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1038-1043.
- van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.— Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment : results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 2698-2707.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.— Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 2264-2272.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al.— Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 3279-3289.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al.— Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 582-590.
- McLeod C, Bagust A, Boland A, et al.— Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2007, **11**, 1-158.
- Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al.— Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 1667-1675.
- Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. — Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther*, 2010, **32**, 1681-1703.
- Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al.— Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**, 2794-2804.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al.— Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 1093-1101.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al.— Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 810-820.
- ter Wee MM, Lems WF, Usan H, et al.— The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients : a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2012, **71**, 161-171.
- van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al.— Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**, 1324-1331.
- van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al.— Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**, 3063-3070.
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.— Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, **27**, 351-361.

23. Jones G, Sebba A, Gu J, et al.— Comparison of tocilizumab monotherapy *versus* methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis : the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 88-96.
24. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.— IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals : results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1516-1523.
25. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al.— Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*, 2007, **69**, 1162-1167.
26. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al.— Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008, **371**, 998-1006.
27. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al.— A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*, 2004, **63**, 1062-1068.
28. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al.— Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*, 2011, **13**, [Epub ahead of print].
29. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al.— Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**, 2443-2452.
30. Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF.—The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *J Inflamm Res*, 2011, **4**, 39-49.
31. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. — Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment : results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 1264-1271.
32. Schumacher HR Jr, Sundy JS, Terkeltaub R, et al.— Rilonacept (IL-1 Trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy : results of a Phase 2 clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**, 876-884.
33. Burns CM, Wortmann RL.— Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*, 2011, **377**, 165-177.
34. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.— Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011, **377**, 721-731
35. Furie R, Petri M, Zamani O, et al.— A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 3918-3930.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Michel.Malaise@ulg.ac.be