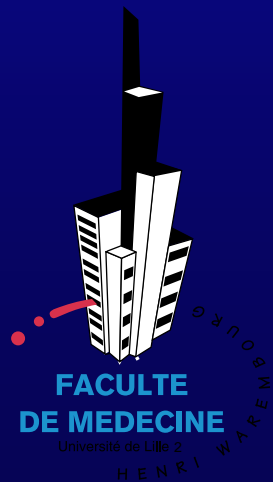


# Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Quelques points d'actualité sur  
le méthotrexate ...



Pr René-Marc FLIPO  
C.H.R.U. LILLE



## Observation

- ◆ **Femme, 53 ans, activité commerciale**
- ◆ **PR évoluant depuis 2 ans**
- ◆ **SLZ interrompue pour inefficacité, après 8 mois de traitement**
- ◆ **Traitée par méthotrexate depuis 6 mois à la dose de 10 mg/semaine**
- ◆ **Coprescription d'acide folique (3 cps par semaine)**
- ◆ **Absence de corticothérapie**

⇒ **DAS28 lors de l'instauration du MTX = 4,85**

**DAS28 après 6 mois de traitement = 3,5**

**Cette patiente est-elle « répondeuse partielle » au méthotrexate ?**

# Mais qu'appelle-t-on « répondeur partiel » au MTX ?

## Observation

- Mais**
- ⇒ La patiente est « répondeuse EULAR » ( $> 1,2$ )
  - ⇒ La patiente n'est pas en rémission ( $\text{DAS28} < 2,6$ )  
Conservant un niveau d'activité « modéré » ( $\text{DAS28} \geq 3,2$ )
  - ⇒ Importance de la dose
  - ◆ De méthotrexate ? → Quelle dose maximale ?
  - ◆ De folates ? → Une réduction de l'efficacité du MTX ?

## **Mais qu'appelle-t-on « répondeur partiel » au MTX ?**

→ Rencontres d'experts en rhumatologie (Juin 2005)

(S. Pavy et al. Rev Rhum 2005;72:S37-S46)

« La posologie initiale conseillée du MTX dans la PR est au minimum de 10 mg/sem ... »

« En cas de réponse insuffisante au MTX dans la PR, il est conseillé d'augmenter la posologie, à intervalles de 6 semaines, jusqu'à 20 mg/sem ... »

⇒ **Augmentation de la dose de MTX**

## **Mais qu'appelle-t-on « répondeur partiel » au MTX ?**

→ Rencontres d'experts en rhumatologie (Juin 2005)

(S. Pavy et al. Rev Rhum 2005;72:S37-S46)

« On peut proposer une supplémentation systématique en folates ...  
En pratique, on peut proposer une posologie minimale de 5 mg  
d'acide folique ... »

« Absence de conséquence notable sur les paramètres d'activité de  
la PR (revue Cochrane, 2000) ... voire nécessité d'une légère  
augmentation de la posologie du MTX pour obtenir une efficacité  
identique ... (AE van Ede et al. AR 2001;44:1515-24)

« Aucune conclusion précise sur l'influence de la dose et du rythme  
d'administration (de 1 à 5 mg/j et de 5 à 27,5 mg/sem) »

⇒ Pas d'influence « reconnue » des folates

# Recommandations professionnelles HAS

## Septembre 2007

« En première intention, en l'absence de CI, il est recommandé de débiter le traitement de fond par le MTX qui est le traitement de fond de référence dans la PR (accord professionnel) »

- ◆ Posologie initiale au minimum de 10 mg/s (adaptation selon l'IMC et la fonction rénale)
- ◆ Augmentation des doses en cas d'insuffisance de réponse (calcul du DAS toutes les 4 à 8 semaines ...)
- ◆ Posologie maximale de 25 mg/s
- ◆ Forme parentérale en cas d'insuffisance de réponse (Grade B) ou symptômes d'intolérance digestive
- ◆ En association à des folates pour prévenir les troubles digestifs (Grade A)

# Recommandations de l'initiative 3E concernant l'utilisation du méthotrexate dans la PR

(Visser K. et coll. Ann Rheum Dis 2009; online)

Initiative intitulée « 3E » (Evidence, Expertise, Echange)

**Recommandation 1** : L'évaluation d'un patient pour lequel est envisagé l'introduction d'un traitement par MTX devrait inclure la recherche clinique des principaux facteurs de risque de toxicité du méthotrexate (dont l'intoxication alcoolique), l'éducation du patient, les dosages biologiques des TGO, TGP, albuminémie, créatininémie et hémogramme, ainsi que l'obtention d'une radiographie de thorax (clichés de moins de 1 an). On peut y associer la recherche des sérologies virales pour le VIH, les virus de l'hépatite B et C ainsi que le dosage de la glycémie à jeun, le profil lipidique et un test de grossesse.

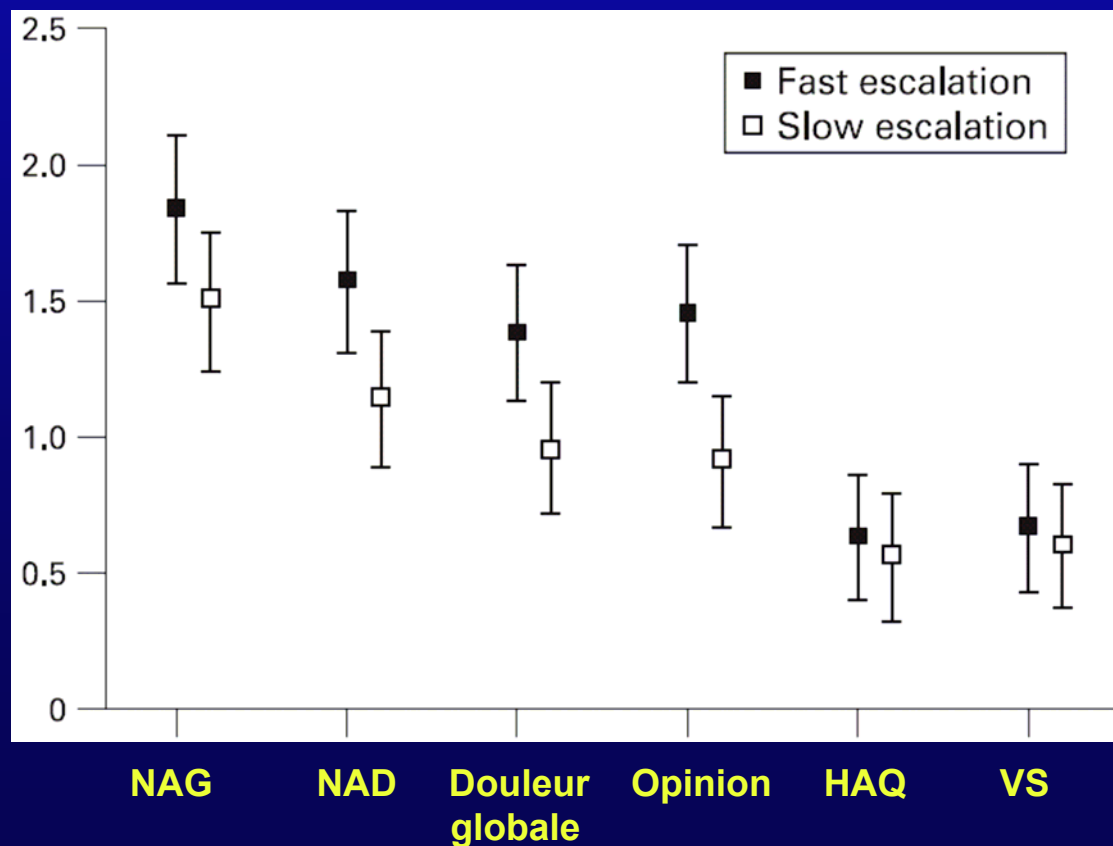
**Recommandation 2** : Le MTX per os devrait être initié à la dose de 10 à 15 mg/semaine. La posologie peut être augmentée de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à 20 à 30 mg/s en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. L'administration parentérale pourrait être envisagée en cas de réponse clinique insuffisante ou d'intolérance.

**Recommandation 3** : La prescription d'au moins 5 mg d'acide folique par semaine est fortement recommandée.

# Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par méthotrexate : quelle posologie et voie d'administration optimales ?

(Visser K, van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2009;68:1094-99)

Initiative intitulée « 3E » (Evidence, Expertise, Echange)



L'initiative 3E conclut sur une proposition de posologie de départ de 10 à 15 mg/s avec augmentation par paliers de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une dose de 20 à 30 mg/s en fonction de la réponse clinique et de la tolérance ; la voie d'administration parentérale pourrait être envisagée en cas de réponse clinique insuffisante ou d'intolérance.

# Recommandations de l'initiative 3E concernant l'utilisation du méthotrexate dans la PR

(Visser K. et coll. Ann Rheum Dis 2009; online)

Initiative intitulée « 3E » (Evidence, Expertise, Echange)

**Recommandation 6 :** En raison de son bon profil de tolérance, le MTX est considéré comme étant un traitement adapté pour les traitements de longue durée.

**Recommandation 7 :** Chez un patient DMARD naïf, le rapport bénéfices/risques plaide en faveur de l'utilisation du MTX en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements de fond ; le MTX devrait être considéré comme le traitement d'ancrage dans le cadre d'une stratégie de combinaison (en cas d'insuffisance de réponse sous MTX en monothérapie).

**Recommandation 8 :** Le MTX est recommandé dans la maladie de Horton et la PPR pour ses propriétés « épargneur cortisonique ». Le MTX peut être envisagé chez les sujets ayant une maladie lupique ou une dermato-polymyosite.

# Recommandations de l'initiative 3E concernant l'utilisation du méthotrexate dans la PR

(Visser K. et coll. Ann Rheum Dis 2009; online)

Recommandation n°	Cette recommandation va changer ma pratique quotidienne (%)	Cette recommandation est déjà intégrée à ma pratique quotidienne (%)	Je ne changerais pas ma pratique quotidienne concernant ce domaine
<b>1</b> (Bilan préthérapeutique)	29,8	61,2	9,0
<b>2</b> (Posologie, voies d'administration)	16,2	68,7	15,1
<b>3</b> (Supplémentation acide folique)	15,3	78,6	6,1
<b>4</b> (Surveillance)	21,1	53,5	25,4
<b>5</b> (Hépatotoxicité)	16,5	68,0	15,5
<b>6</b> (Tolérance à long terme)	2,0	96,0	2,0
<b>7</b> (Monothérapie/combinaison)	5,0	86,9	8,1
<b>8</b> (Epargne cortisonique)	25,6	67,1	7,3
<b>9</b> (Période péri-opératoire)	41,3	46,7	12,0
<b>10</b> (Grossesse)	19,5	71,3	9,2

# Recommandations professionnelles HAS

## Septembre 2007

### Inefficacité ...

#### ⇒ En cas d'utilisation du méthotrexate

- ◆ Il est recommandé d'avoir utilisé la dose maximale tolérée au moins 3 mois (sans dépasser 25 mg/semaine)
- ◆ Possibilité de recours à une voie d'administration parentérale notamment pour les posologies de 15 mg par semaine ou plus.

## Observation

- ◆ La posologie de MTX a été augmentée jusqu'à 17,5 mg/s. Le résultat clinique était jugé excellent par la patiente, le DAS28 étant calculé à 2,8...

- Mais**
- ◆ Nécessité en raison de nausées de réduire la posologie ou de changer de voie d'administration ?

Réduction de la dose per os ?

Passage à la voie s/c ?

→ Rencontres d'experts en rhumatologie (Juin 2005)  
(S. Pavy et al. Rev Rhum 2005;72:S37-S46)

« Le passage à la voie IM ou SC est à envisager en cas de mauvaise observance, d'efficacité partielle ou d'intolérance digestive »

→ La biodisponibilité du MTX per os est bonne pour de faibles doses mais très variable d'un sujet à un autre

→ Les résultats de l'étude MEDAC (Metoject®)

# L'étude « MEDAC »

(J. Braun et al. AR 2008;58:73-81)

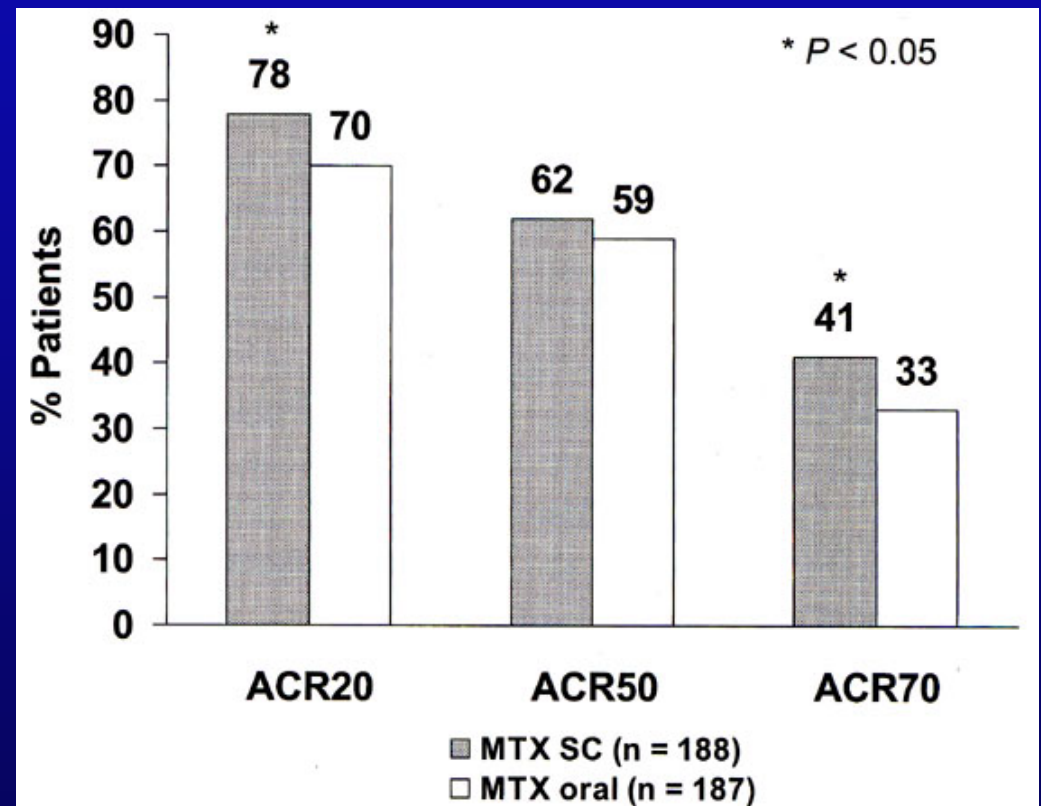
- ◆ Etude contrôlée, randomisée, double aveugle, PR actives (DAS > 4,0)
- ◆ N = 384 patients randomisés, MTX naïfs
  - MTX po : N = 187 (MTX : 15 mg oral + PL s/c)
  - MTX s/c : N = 188 (MTX : 15 mg s/c + PL po)
- ◆ Si non réponse ACR20 à S16 :
  - Bras oral → MTX s/c 15 mg
  - Bras s/c → MTX s/c 20 mg
- ◆ 5 mg d'acide folique

⇒ Critère principal = Taux de répondeurs ACR20 à S24

# L'étude « MEDAC »

(J. Braun et al. AR 2008;58:73-81)

- ◆ PR MTX et biologiques naïfs
  - ◆ Evolution : 2,1 à 2,5 mois
  - ◆ 3 sujets/4, DMARD naïfs
  - ◆ DAS 28 à l'inclusion de 6,1 à 6,3
- Si PR évolution  $\geq 1$  an :  
89 % Vs 63 % ( $p < 0,05$ )



# L'étude « MEDAC »

(J. Braun et al. AR 2008;58:73-81)

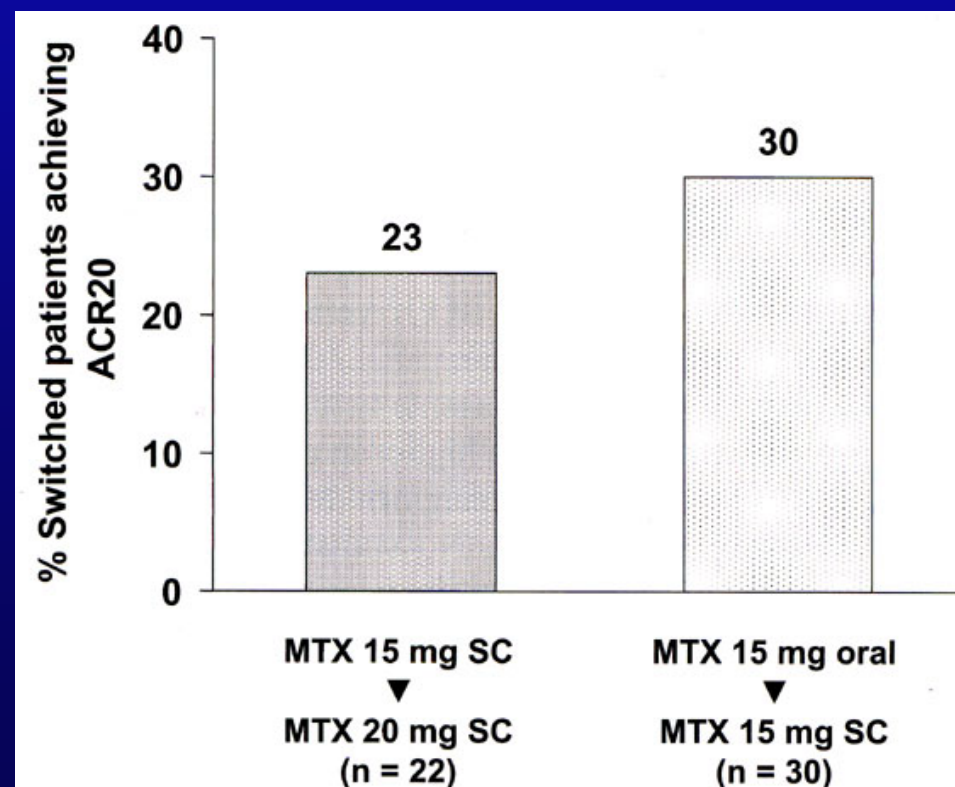
⇒ RCT, DA, 15 mg/s s/c (N = 188) Vs P.O (N = 187)

➔ 22 et 30 patients non répondeurs ACR 20 à S16

◆ Groupe s/c : Passage de 15 à 20 mg s/c  
⇒ 23 % de répondeurs à S24

◆ Groupe P.O : Passage à 15 mg/s en s/c  
⇒ 30 % de répondeurs à S24

◆ SAE : 4,3 % Vs 5,7 % (NS)



# Traitement de la PR par MTX

⇒ L'étude « CAMERA » (S. Verstappen et al. ARD 2007;66:1443-9)  
(Computer Assisted Management in Early RA)

- ◆ Etude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique
- ◆ PR récentes (< 1 an), CS et DMARD naïves
- ◆ Protocole thérapeutique prédéfini :

MTX = 7,5 mg/s

## Si non réponse :

- ↑ MTX de 5 mg/s (maxi = 30 mg/s)
- Passage 30 mg per os → S/C
- Adjonction ciclosporine (2,5 à 4 mg/kg)
- Changement de DMARD

# Traitement de la PR par MTX

⇒ L'étude « CAMERA »

(S. Verstappen et al. ARD 2007;66:1443-9)

2 bras

- ◆ N = 148 : Traitement et suivi « conventionnel »  
(visite tous les 3 mois → 30 mg/s de MTX à S52 ...)
- ◆ N = 151 : Suivi « intensif »
  - Evaluation standardisée avec programme d'évaluation composite et définition de la réponse ou non au traitement
  - Critères de réponse prédéfinis
  - Visite toutes les 4 semaines (→ 30 mg/s de MTX à S18 ...)

⇒ 2 ans de suivi

# Traitement de la PR par MTX

⇒ L'étude « CAMERA »

(S. Verstappen et al. ARD 2007;66:1443-9)

Critère principal

= % de patients en rémission depuis  $\geq 3$  mois  
(quel que soit le moment de l'étude)

Rémission :

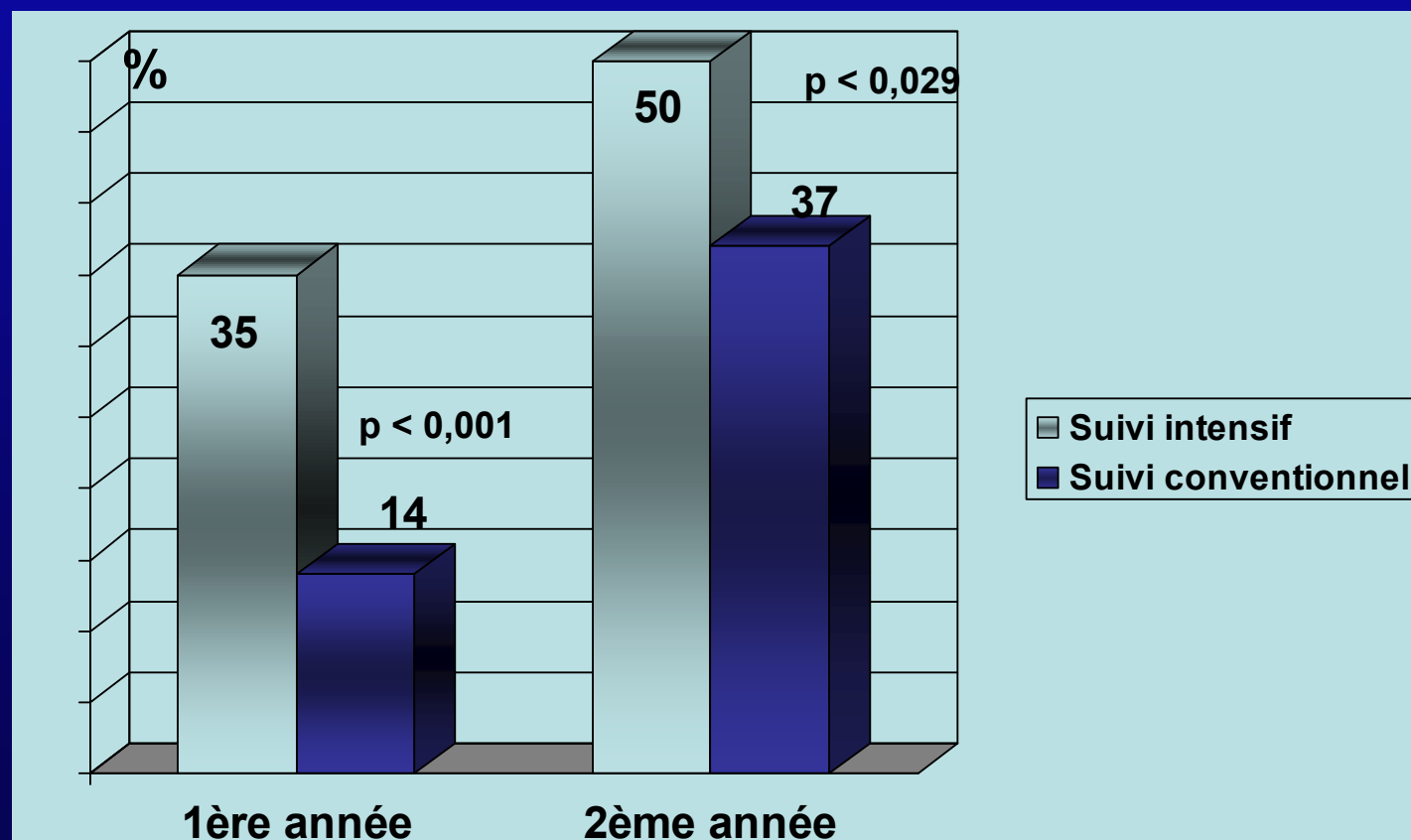
SJC = 0

et 2/3 - TJC  $\leq 3$

- VS  $\leq 20$

- EVA  $\leq 20$

92 et 113 patients  
à 2 ans ...



## Traitement de la PR par MTX

⇒ L'étude « CAMERA » (S. Verstappen et al. ARD 2007;66:1443-9)

⇒ Dose de MTX = 16,1 (14,8 – 17,3) *versus* 14,0 (13,1 – 14,8) mg/s  
(completers) (p = 0,008)

⇒ Passage MTX per os / s/c : N = 55 (intensif) Vs 12 (conventionnel)

⇒ Addition de ciclosporine : N = 38 Vs 4

⇒ Profil de tolérance comparable dans les 2 bras

# Mais qu'appelle-t-on « répondeur partiel » au MTX ?

⇒ En conclusion ...

- ◆ Un patient qui conserve une PR « active »
  - Réponse EULAR (... DAS28  $\geq$  3,2)
  - Rémission (critères ACR ... DAS 28 < 2,6 ...)
  
- ◆ Un patient qui conserve ...
  - Plusieurs synovites ...
  - Un syndrome inflammatoire (CRP) ...
  
- ◆ Un patient qui progresse sur le plan radiologique

**MALGRE ...**

## **Mais qu'appelle-t-on « répondeur partiel » au MTX ?**

### **MALGRE ...**

- ◆ **Une dose de MTX d'au moins 15 à 20 mg/semaine (en fonction de la tolérance ...)**
- ◆ **Une durée de traitement  $\geq$  3 mois ...**
- ◆ **Le passage de la voie per os à la voie s/c**

**... et selon ... la dose de folates associés,  
le rythme d'administration,  
et l'observance du patient ...**

## **Mais que faire chez un sujet « répondeur partiel au MTX » ?**

⇒ Vérifier l'observance ...

⇒ Tout d'abord ... Il faut envisager l'arrêt ...

**Du thé**

**Du café**

**Du vin**

**De la bière**

**Du jus de  
pamplemousse**

**?**

## PR et café

### ➔ Réduction de l'efficacité potentielle du MTX ?

- ◆ L'un des mécanismes d'action du MTX = Inhibition de l'AILAR (5-amino imidazole-4-carboxamide ribonucléotide) transformylase
- ◆ MTX polyglutamases → AILAR accumulation → [adénosine] ↑
- ◆ Interaction spécifique adénosine-Rc ⇒ Action anti-inflammatoire

OR ... Les méthylxanthines (caféine) sont des antagonistes des Rc à l'adénosine

⇒ La caféine altère la réponse au MTX dans l'arthrite à adjuvant  
(Montesinus et coll. AR 2000;43:656-63)

## PR et café

### ➔ Réduction de l'efficacité potentielle du MTX ?

(G. Neshar. AR 2003;48:571-2)

- ◆ 39 PR débutantes (5 à 6 mois d'évolution) traitées par MTX (7,5 mg/s sans adjonction de folates...)
- ◆ Evaluation (TJC, SJC, OG, RM, VS) : To - M1 - M2 - M3
- ◆ % d'amélioration entre To et M3

⇒ Patients divisés en 3 tertiles selon leur consommation moyenne

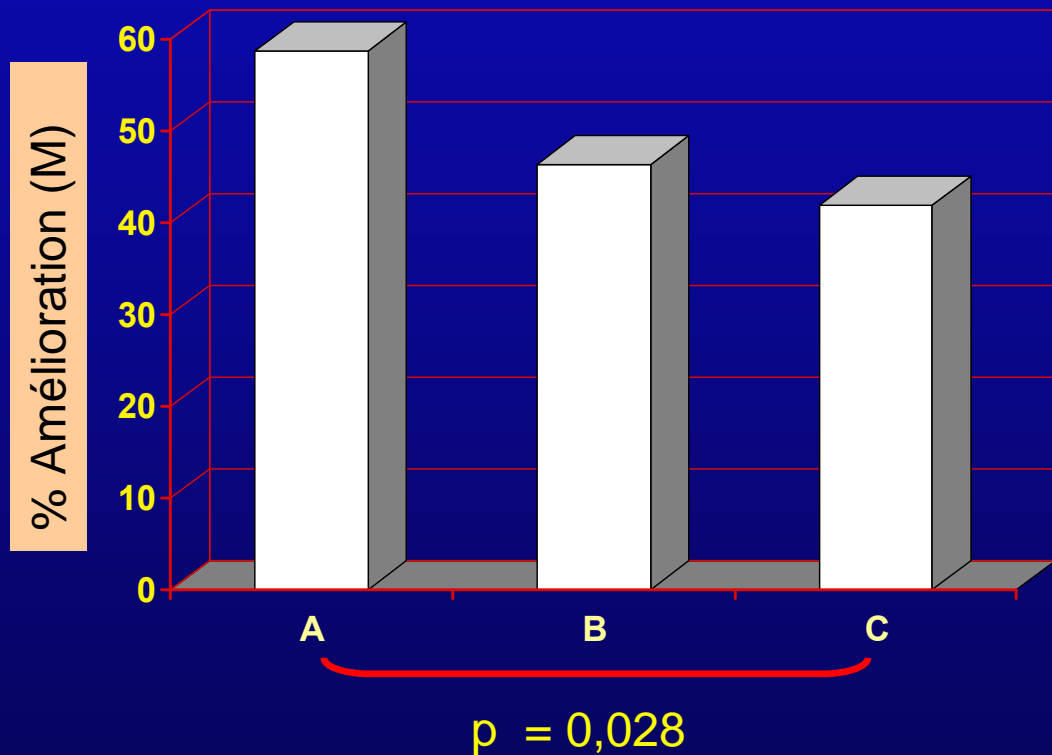
en caféine (mg/j) : A = 88,8 ± 21,9 (N=13)  
B = 150,9 ± 18,7 (N=13)  
C = 258,5 ± 68,6 (N=13)

⇒ Groupes comparables à l'entrée

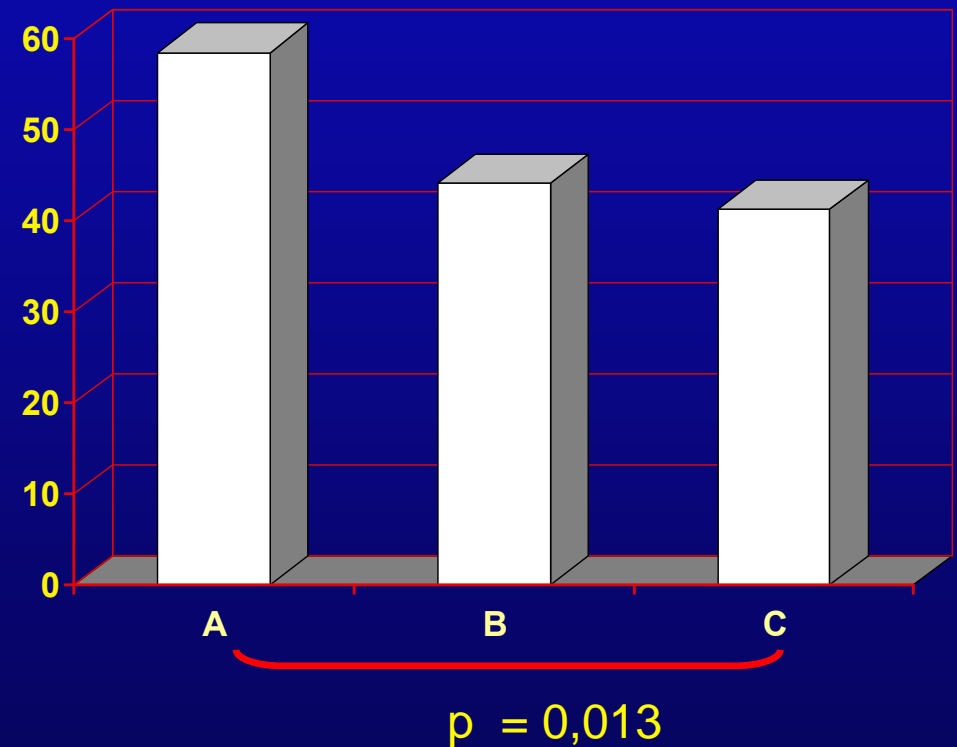
# PR et café

(G. Neshar. AR 2003;48:571-2)

Douleur



Raideur matinale



◆ NS : TJC ( $p = 0,08$ ), SJC ( $p = 0,07$ ) ...

◆ Dose de MTX à M3 :  $11,3 \pm 2,2$  /  $12,5 \pm 3,1$  /  $12,9 \pm 1,7$  ( $p = 0,2$ )

# La prescription du MTX

- Les recommandations ACR 2008 -

(K. Saag et al. AR 2008;59:762-84)

## Méthotrexate

### Contre-indications

- ◆ Infections bactériennes actives ... zona ...
- ◆ Si atteinte pulmonaire clinique (poumon rhumatoïde)  
(Mais ... Pas de reco. sur la réalisation préalable d'une RX de thorax avant traitement ...)

- ◆ Neutropénie (< 3 000), Felty ... Thrombopénie (< 50 000)
- ◆ ATCD de myélodysplasie ou lymphome (< 5 ans)
- ◆ Clearance rénale < 30 mL/mn
- ◆ Transaminases > 2 N (CI relative ...)
- ◆ Hépatites virales actives aiguës
- ◆ Hépatites virales chroniques B (Child Grade C)  
ou C (Child Grades B-C)

Même sous traitement ...

# Traitement de la PR

- Les recommandations ACR 2008 -

(K. Saag et al. AR 2008;59:762-84)

## Bilan initial

- ◆ **Tous les traitements** → Hémogramme, transaminases, créatininémie
- ◆ **Sérologies VHB, VHC** → MTX, léflunomide (pour les sujets à risque)
- ◆ **Vaccinations** :
  - Antigrippale (tous les Tt)
  - Anti-pneumococcique (MTX, léflu, SLZ et biologiques)
  - VHB (chez les sujets à risque) ... (MTX, léflu, biologiques)
- ◆ **HCQ** → Examen ophtalmologique (FO, CV) au cours de la 1<sup>ère</sup> année de Tt puis après 5 ans ... sauf facteurs de risque (âge ≥ 60, affection rénale ou hépatique chronique, rétinopathie ...) avec surveillance annuelle

# Traitement de la PR

## - Les recommandations ACR 2008 -

(K. Saag et al. AR 2008;59:762-84)

### Surveillance

- Pas de surveillance biologique recommandée pour l'HCQ et la minocycline
- Pas de recommandation pour les traitements biologiques

### → MTX, SLZ, LEFLUNOMIDE

- Hémogramme
- Transaminases
- Créatininémie

- ◆ Toutes les 2 à 4 semaines (< 3 mois)
- ◆ Puis, toutes les 8 à 12 semaines (3 – 6 mois)
- ◆ Puis, toutes les 12 sem. en moyenne (> 6 mois)

# Traitement de la PR par le MTX

## Les recommandations des R.E.R. 2005

(S. Pavy et al. Joint Bone Spine 2006;73:388-95)

« Les examens complémentaires à réaliser impérativement à l'initiation d'un traitement par MTX dans la PR sont :

- l'hémogramme ;
- les transaminases ;
- la créatininémie avec calcul de la clairance ;
- la radiographie du thorax.

Il est également souhaitable de réaliser :

- des sérologies des hépatites virales B et C
- un dosage de l'albuminémie

En cas d'antécédent ou de symptôme respiratoire, il est conseillé de réaliser une EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) avec DLCO (mesure de la capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone) ».

Grade D

# Traitement de la PR par le MTX

## Les recommandations de R.E.R. 2005

(S. Pavy et al. Joint Bone Spine 206;73:388-95)

« Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par MTX dans la PR sont :

- l'hémogramme ;
- les transaminases ;
- la créatininémie

Un contrôle au minimum tous les mois au cours des 3 premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines, est conseillé ».

Grade D

# Recommandations de l'initiative 3E concernant l'utilisation du méthotrexate dans la PR

(Visser K. et coll. Ann Rheum Dis 2009; online)

Initiative intitulée « 3E » (Evidence, Expertise, Echange)

**Recommandation 4** : Lors de l'initiation du MTX ou d'une augmentation de posologie, le dosage des TGP avec ou sans TGO, de la créatininémie et de l'hémogramme devrait être réalisé toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à obtention d'une dose stable, puis tous les 1 à 3 mois ensuite ; la recherche de facteurs de risque et l'évaluation clinique de la tolérance devraient être réalisées à chaque visite.

**Recommandation 5** : Le MTX devrait être interrompu devant toute augmentation confirmée des TGP à plus de 3 fois la normale supérieure du laboratoire ; le MTX pouvant être repris à doses plus faibles après normalisation. En cas d'augmentation persistante des TGP sans dépasser 3 fois la normale supérieure du laboratoire, alors la dose de MTX devrait être réduite ; des explorations diagnostiques complémentaires peuvent être envisagées en cas d'élévation persistante des TGP à plus de 3 fois la normale supérieure malgré l'arrêt du MTX.

**BACK-UP**

# **Recommandations de l'initiative 3E concernant l'utilisation du méthotrexate dans la PR**

(Visser K. et coll. Ann Rheum Dis 2009; online)

**Initiative intitulée « 3E » (Evidence, Expertise, Echange)**

**Recommandation 9 : Le MTX peut être poursuivi en période péri-opératoire chez les sujets ayant une PR et justifiant notamment une chirurgie de type orthopédique.**

**Recommandation 10 : Le MTX devrait être interrompu au moins 3 mois préalablement à tout souhait de grossesse chez les hommes et chez les femmes. Le MTX ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement.**

# Traitement de la PR

## Recommandations EULAR

(K. Kanik et al. EULAR 2009, PO-0159)

Recommandation n° 1 : Le traitement de fond conventionnel devrait être débuté le plus précocement possible ; dès que le diagnostic (clinique) de PR est porté.

Recommandation n°2 : L'objectif thérapeutique est l'obtention de la rémission ou d'un faible niveau d'activité et ce le plus précocement possible. Tant que l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, il faut envisager un ajustement du traitement.

Recommandation n° 3 : Le MTX devrait être le traitement à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention dans les PR actives.

Recommandation n° 4 : En cas de contre-indication ou intolérance au MTX, d'autres traitements de fond peuvent être envisagés : sulfasalazine, léflunomide, sels d'or.

Recommandation n° 5 : Chez les patients naïfs de traitements de fond conventionnels, le recours à ces derniers en monothérapie est proposé plutôt qu'en combinaison entre DMARDs.

# Traitement de la PR

## Recommandations EULAR

(K. Kanik et al. EULAR 2009, PO-0159)

Recommandation n°6 : Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés sur des périodes courtes en association à un traitement de fond.

Recommandation n° 7 : Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints après prescription d'un 1<sup>er</sup> traitement de fond conventionnel en monothérapie, alors l'association d'un traitement biologique devrait être considéré et ce en présence notamment de facteurs de mauvais pronostic. En l'absence de facteur de mauvais pronostic, un autre traitement de fond conventionnel pourrait être proposé. (Les principaux facteurs de mauvais pronostic étant la présence de facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-CCP et la notion d'évolution sur le plan structural).

Recommandation n°8 : En cas de réponse partielle au MTX ou un autre traitement de fond, un traitement biologique peut être envisagé. Les pratiques actuelles conduisent à proposer un anti-TNF $\alpha$  en association au MTX.

Recommandation n°9 : Chez les sujets en échec des anti-TNF $\alpha$  peuvent être envisagés : le passage à un autre anti-TNF $\alpha$ , l'abatacept, le rituximab ou le tocilizumab.

Recommandation n°10 : Face à une PR qualifiée de réfractaire ou pour laquelle il existe une contre-indication aux traitements biologiques ou autres DMARDs, pourrait être envisagé le recours à certains traitements de fond en monothérapie ou en combinaison comme notamment la ciclosporine ou l'azathioprine.

# Traitement de la PR

## Recommandations EULAR

(K. Kanik et al. EULAR 2009, PO-0159)

**Recommandation n° 11 : Les stratégies d'intensification devraient être prises en compte en présence notamment de facteurs de mauvais pronostic.**

**Recommandation n°12 : Face à une rémission persistante, il faudrait envisager la réduction voire l'arrêt des glucocorticoïdes. De même pourrait s'envisager la diminution des traitements biologiques en particulier lorsque ces derniers sont associés à un traitement de fond.**

**Recommandation n° 13 : En cas de rémission durable, on pourrait envisager une réduction progressive des traitements de fond conventionnels et ce dans le cadre d'une décision partagée avec le patient.**

**Recommandation n°14 : Chez les sujets DMARDs naïfs mais en présence de facteurs de mauvais pronostic, on peut envisager le recours à une association MTX et biothérapie.**

**Recommandation n°15 : La prise en charge thérapeutique doit être ajustée en prenant en compte en particulier la progression sur le plan radiographique, les comorbidités et la tolérance.**

# Traitement de la PR

⇒ L'inhibition de « JAK » : nouvelle voie thérapeutique dans la PR  
(K. Kanik et al. EULAR 2009, PO-0159)

La molécule CP-690,550 est un inhibiteur spécifique de la JAK3. Cette étude de phase 2B correspond à un essai contrôlé, randomisé, réalisé en double aveugle et contre placebo. Le CP a été utilisé aux doses de 1, 3, 5, 10 et 15 mg deux fois par jour. L'adalimumab en monothérapie a été utilisé comme témoin positif. 384 patients en échec d'au moins un traitement de fond ont été randomisés dans les 7 bras. Le critère principal est le taux de répondeurs ACR20 à la semaine 12. A l'inclusion, la maladie évolue depuis en moyenne 8 à 11 ans. Le DAS28 est de 6,3 à 6,6. Deux à 10 % des patients ont reçu préalablement un anti-TNF $\alpha$ . Sur le critère principal, on observe comparativement au placebo une efficacité significativement plus importante pour le traitement verum aux doses de 3, 5, 10 et 15 mg (de 49 à 75,4 % versus 28,8 sous placebo). L'adalimumab a un taux de répondeurs ACR20 de 42,7 %. Les doses de 5, 10 et 15 mg donnent des taux de rémission de 10,8, 16,1 et 17,0 (versus 4,4 sous placebo et adalimumab). En termes de tolérance, on n'observe pas d'effet dose-dépendant pour les infections ni pour l'augmentation des transaminases. Par contre, la diminution des neutrophiles apparaît dose-dépendante. L'augmentation des paramètres lipidiques (HDL, LDL) s'observe dès les premières semaines de traitement puis les chiffres se stabilisent.

# Traitement de la PR

⇒ L'inhibition de « JAK » : premiers résultats à long terme  
(CA Connell et al. EULAR 2009, PO-0181)

Le CP-690,550 (CP) est un inhibiteur spécifique de la JAK 3. La posologie de 5 mg deux fois par jour pourrait être retenue. Cette présentation concerne les résultats à long terme des phases d'extension en ouvert de 3 études randomisées ayant évalué l'efficacité et la tolérance du CP à la dose de 5 mg deux fois/j. A la date du 1<sup>er</sup> décembre 2008, le nombre de patients est de 655. 68 % sont traités concomitamment par MTX et 57 % par corticoïdes. Les auteurs disposent d'un recul de 6 mois pour 446 et de 1 an pour 125 (durée médiane de traitement = 161 j). En termes d'efficacité, on retient un taux de répondeurs ACR20 de 76,4 % à 6 mois et de 71,4 % à 1 an. A 1 an, le DAS28 diminue en moyenne de  $3,38 \pm 1,16$ . En termes de tolérance, on retient 10 effets indésirables jugés sévères dont une tuberculose. A 1 an, la moyenne des paramètres biologiques reste dans les normales. Aucun nouveau signal n'est observé.

# Traitement de la PR

⇒ La voie de l'IL17 : nouvelle cible thérapeutique dans la PR : premiers résultats avec le LY2439821  
(J. Sloan-Lancaster et al. EULAR 2009, PO-0160)

De nombreux arguments permettent de considérer l'IL17 comme une cible d'intervention dans la PR. Le LY2439821 est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui possède une haute affinité pour l'IL17. Le principal objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance du LY versus placebo après une première injection (1<sup>ère</sup> partie de l'étude) avec des doses de 0,06 mg/kg – 0,2 mg/kg – 0,6 mg/kg – 2 mg/kg, puis après plusieurs injections (2<sup>ème</sup> partie). Cinq patients par bras (4 : LY et 1 : placebo) ont été inclus pour la 1<sup>ère</sup> partie. 20 patients par bras ont été inclus pour la seconde partie (placebo – 0,2 / 0,6 ou 2 mg/kg). Les traitements de fond pouvaient être poursuivis. Au début de la 2<sup>ème</sup> partie, le DAS28 était en moyenne de 5,8 à 6,1. Cette étude démontre le bon profil potentiel de tolérance des injections de cet anticorps anti-IL17. Deux patients ont développé des anticorps anti-LY. A noter une diminution possible des neutrophiles mais non associée à une infection.

En termes d'efficacité, on constate à la semaine 10 un taux de répondeurs ACR20 de 55,6 % dans le bras placebo, 73,7 % dans le bras LY 0,2, 70 % dans le bras LY 0,6 et 90 % dans le bras LY 2 mg/kg.

## Traitement de la PR

⇒ Anticorps anti-IL17 résultats à 6 mois avec l'anticorps AIN457  
(P. Durez et al. EULAR 2009, LB 0002)

L'AIN457 est un anticorps monoclonal totalement humain dirigé spécifiquement contre l'IL17A. L'efficacité de cette stratégie a été démontrée chez l'animal. Cette étude contrôlée, randomisée, réalisée en double aveugle et contre placebo a été conduite chez des patients en échec du méthotrexate. 26 patients ont reçu l'AINS457 à raison de perfusions à 10 mg/kg espacées de 3 semaines versus 26 traités par placebo. La présentation a été focalisée sur le taux de répondeurs ACR20 à la semaine 6.

Les résultats sont de 46 % de répondeurs ACR20 dans le bras verum et de 27 % dans le bras placebo. Cette différence est considérée comme statistiquement significative en fonction de l'objectif prédéfini. Citons à la semaine 4 des pourcentages de répondeurs ACR20 de 50 % versus de 31 %. Le DAS28 s'améliore de façon rapide et continue avec une diminution moyenne à la semaine 6 de 1,6 dans le groupe AINS457 (passage de 5,9 à 4,3 en moyenne). Aucun effet indésirable particulier n'est signalé. Aucun malade n'a développé d'anticorps AIN457. Ces résultats confortent l'intérêt potentiel des thérapeutiques dirigés contre l'IL17 dans la polyarthrite rhumatoïde.

# Traitement de la PR

⇒ Anticorps dirigés contre le récepteur du GM-CSF : premiers résultats  
(G. Burmester et al. EULAR 2009, PO-0162)

Le GM-CSF joue un rôle central dans la survie et l'activation des cellules myéloïdes. De nombreux arguments plaident en faveur de son rôle central dans la physiopathogénie de la PR. On peut rappeler l'aggravation articulaire observée chez des PR avec syndrome de Felty traitées par GM-CSF. Le CAM-3001 est un anticorps monoclonal humain de haute affinité dirigé contre le récepteur du GM-CSF. Cette étude de phase 1 avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de cet anticorps versus placebo. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle avec 5 patients traités par placebo et 27 patients par CAM-3001 à différentes doses (de 0,01 à 10 mg/kg). Les auteurs ne mentionnent aucun effet indésirable particulier. En toute logique, le nombre de neutrophiles diminue mais reste en règle supérieur à 2000. La demi-vie de l'anticorps est d'une vingtaine de jours. Le blocage du GM-CSF est attesté par la diminution des taux de SOCS3. En termes d'efficacité, on ne retient à ce stade qu'une diminution de la VS et de la CRP (après injection unique).

# Traitement de la PR MTX naïve par rituximab

⇒ Résultats à 2 ans de l'étude IMAGE  
(P. P. Tak et al. EULAR 2009, PO-0022)

Le rituximab (RTX / Mabthera) est indiqué en France pour le traitement de PR en échec d'au moins un anti-TNF. Quelques études suggèrent son intérêt potentiel dans le cadre de PR en échec au MTX voire chez des patients MTX naïfs. L'étude IMAGE est une importante étude de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et contre placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison MTX + RTX versus MTX seul chez des sujets ayant une PR active et non préalablement traités par MTX. 250 patients ont été traités par MTX + PL, 250 ont été traités par MTX + RTX à la dose de 500 mg x 2 et 250 par MTX + RTX à la dose de 1000 x 2. Un retraitement était possible au 6<sup>ème</sup> mois en cas de DAS28  $\geq$  2,6. Le critère principal est la variation du score total de Sharp – Genant entre l'inclusion et la semaine 52. Près de 90 % des patients vont achever la totalité de l'étude. Près de 7/10 n'avaient jamais reçu de traitement de fond. La PR évolue le plus souvent depuis moins de 2 ans (en moyenne 0,9 ans). Le DAS28 à l'inclusion est très élevé (de 7,07 à 7,11).

La progression moyenne du score total de Sharp – Genant est de 1,08 dans le bras placebo versus 0,65 dans le bras RTX 500 ( $p < 0,05$ ) et 0,36 dans le bras RTX 1000 ( $p < 0,001$ ). Respectivement 53,4 %, 57,7 % et 63,5 % des patients n'ont aucune progression RX à 1 an. Il est intéressant d'observer une freination RX principalement sur la période S24-S52. Les pourcentages de répondeurs ACR20 sont de 64,3 %, 76,7 % et 80 %. Les taux de rémission DAS28 sont de 12,6 %, 25,4 % et 30,5 %. A noter que 80 % des patients ont été retraités au 6<sup>ème</sup> mois. En termes de tolérance, citons le taux d'infections sévères pour 100 patient-années : 6,09 dans le bras MTX + PL, 4,61 dans le bras RTX 500 et 3,73 dans le bras RTX 1000. Cette importante étude interpelle quant à la possibilité de l'introduction précoce d'un traitement par RTX dans la PR séropositive.

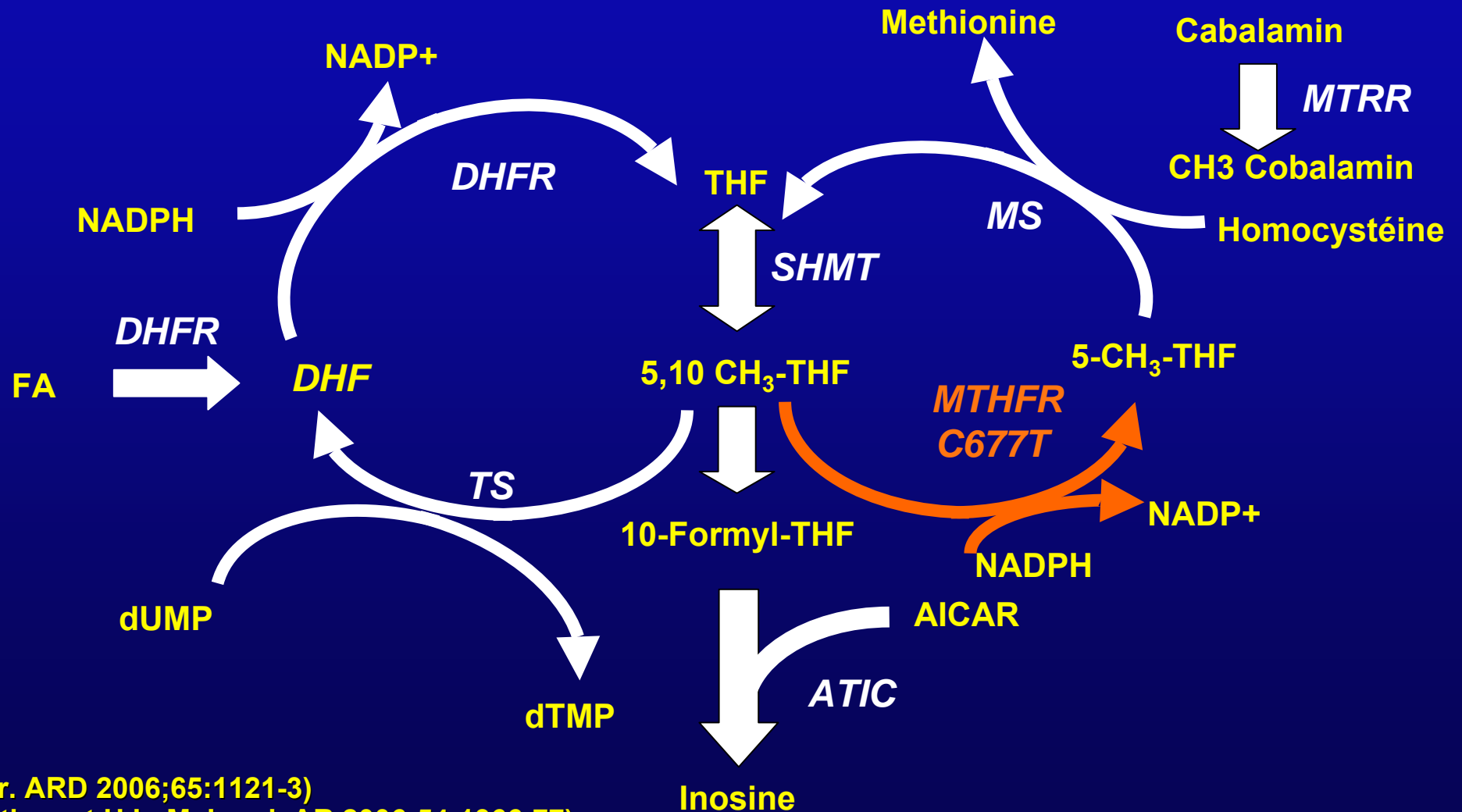
# Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

## ⇒ Résultats à 2 ans de l'étude COMET (P. Emery et al. EULAR 2009, PO-0149)

L'étude COMET est une importante étude contrôlée, randomisée ayant évalué en double aveugle l'efficacité et la tolérance de la combinaison etanercept – méthotrexate versus méthotrexate seul dans la PR récente. Les résultats ont été publiés avec un recul de 1 an, démontrant la supériorité d'efficacité du traitement combiné. 411 patients sont entrés dans une phase d'extension pour une durée d'une année supplémentaire. Les patients traités initialement par MTX + ETA ont soit poursuivi le traitement combiné (n = 111), soit l'ETA en monothérapie (n = 111). Les patients du bras MTX monothérapie ont soit poursuivi le MTX en monothérapie (n = 99), soit reçu de l'ETA en association (n = 90). Les deux critères principaux à 2 ans sont : la rémission DAS28 et la non progression radiographique (Sharp total  $\leq 0,5$ ). A 2 ans, on dispose des données cliniques pour 398 patients et des données RX pour 360. Le tableau reprend les résultats (analyse en LOCF). Ces résultats confortent l'intérêt de l'association MTX – ETA dans le traitement de la PR récente

# Mais ... peut-on prédire cet échec du MTX ?

## Importance de la pharmacogénomique



(J.M. Kremer. ARD 2006;65:1121-3)

(P. Ranganathan et H.L. McLeod. AR 2006;54:1366-77)

# Mais ... peut-on prédire cet échec du MTX ?

(J. Wessels et al. ACR 2006, L31)

- ⇒ 205 patients des bras 1 et 2 de l'étude « BeST » traités par MTX (7,5 à 15 mg/s Max = 25 mg/s)
- ⇒ Analyse des facteurs prédictifs de réponse
  - ◆ 24 variables dont 17 polymorphismes de 13 gènes impliqués dans le métabolisme du MTX
- ⇒ Etude comparative entre répondeurs (DAS  $\leq$  2,4 à 6 mois) et non répondeurs

(Analyse multivariée avec régression logistique)

# Mais ... peut-on prédire cet échec du MTX ?

(J. Wessels et al. ACR 2006, L31)

⇒ Développement d'un score ... Impliquant 4 polymorphismes ...

**Soit une probabilité de réponse sous MTX à 6 mois**

**De 95 % si score  $\leq 3,5$**

**De 53 % si  $3,5 < < 6$**

**De 14 % si score  $\geq 6$**

Sexe F	1
Sexe M	0
DAS T0 $\leq 3,8$	
$3,8 < < 5,1$	0
$> 5,1$	3,5
RF- et non fumeur	0
RF+ ou fumeur	1
RF+ et fumeur	2
Génotype MTHFD1 1958 AA	1
AMPD1 34 CC	1
Phénotype ITPA 94 A	2
ATIC 347 G	1