



Brèves de l'EULAR 2015

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Samy Slimani (Batna- Algérie)



Correspondance à :
Samy SLIMANI
slimani@dr.com

Points forts

- Les corticoïdes dans la PR possèdent un effet structural favorable; ce bénéfice est maintenu même s'ils sont prescrits au long terme ;
- Les posologies supérieures d'acide folique (> 10mg/semaine) n'induisent pas, contrairement à ce que l'on pensait, de réduction supplémentaire de l'efficacité du méthotrexate et n'améliorent pas la tolérance ;
- L'espacement des anti-TNF alpha semble être une stratégie qui ne s'accompagne pas d'une perte d'efficacité, et avec un bénéfice important quant au coût du traitement par anti-TNF ;
- La toxicité des antituberculeux donnés en prophylaxie avant d'instaurer une biothérapie est significativement majorée par la coprescription des DMARDs et surtout les AINS; le praticien doit surveiller voire arrêter les AINS durant la période de prise des antituberculeux ;
- L'amélioration de l'activité de la PR à 6 mois était comparable entre le tocilizumab et l'abatacept, prescrits en cas d'échec aux anti-TNF ;
- Le baricitinib, inhibiteur du JAK1/JAK2, semble associé à une amélioration clinique rapide et prolongée de la PR, et à une freination de l'évolution radiographique, avec un bon profil de tolérance ;
- Le SB5, biosimilaire potentiel de l'humira, a démontré une biosimilitude en termes de cinétique et de tolérance.
- Les anti-TNF ne semblent pas s'accompagner d'un sur-risque tératogène ou infectieux lorsqu'ils ont été utilisés au moment de la conception.

L'effet structural des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est vrai même pour le long terme

Le but d'un travail scandinave par M.C ben der Goes *et al* (**SAT0217**) était d'évaluer l'effet à long terme des corticoïdes sur l'atteinte structurale de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez des patients présentant une PR débutante. Il s'agit d'une méta-analyse des essais cliniques ayant suivi des PR débutantes. Les données jusqu'à 5 ans de suivi ont été poolées et analysées. Au total, les données de 838 patients provenant de 5 essais cliniques ont été obtenues, dont 412 étaient sous corticoïdes. 79% des patients disposaient de radiographies durant le suivi. La progression structurale dans le groupe sous corticoïdes était plus modeste ($p=0,001$). La progression structurale diminuait aussi d'avantage au fur et à mesure que les corticoïdes ont été poursuivis. Les auteurs concluent que l'adjonction de corticoïdes s'accompagnait d'une diminution de la progression structurale, et ce bénéfice initial était maintenu jusqu'à 5 ans après, si les corticoïdes étaient poursuivis.

Comparaisons de 2 doses d'acide folique comme adjuvant du méthotrexate dans la PR.

Un essai clinique indien (V Dhir *et al*. **SAT0215**) avait pour objectif d'évaluer deux posologies d'acide folique (10mg et 30mg par

semaine) dans la réduction de la toxicité du méthotrexate (MTX) dans la polyarthrite rhumatoïde. Les 100 patients avaient reçu le MTX initialement à 10mg/semaine puis en augmentation de posologie de 2,5mg chaque deux semaines jusqu'à l'obtention des objectifs thérapeutiques. La posologie maximale à atteindre était de 25 mg/semaine. La durée totale de l'essai était de 24 semaines et les patients avaient été randomisés pour recevoir un traitement adjuvant par l'acide folique (51 avaient reçu 10mg/semaine et 49 avaient reçu 30mg/semaine). Un questionnaire d'évaluation de la toxicité a été administré, ainsi qu'un bilan biologique, hématologique et hépatique. A la fin de l'étude, 6 patients étaient perdus de vue. La posologie moyenne du méthotrexate était de 22,8mg. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes d'effets secondaires, il y avait même une tendance vers une meilleure tolérance dans le bras de 10mg/semaine. La réponse EULAR a été obtenue chez 57% des patients dans le groupe 10mg et 67% dans le groupe 30mg ($p=0,3$), de même que la réduction du HAQ (-0,3 vs -0,4; $p=0,27$). La fréquence des effets secondaires est montrée dans la figure 1. Les auteurs suggèrent qu'une supplémentation à faible dose de 5-10mg /semaine était suffisante lorsque le MTX est utilisé dans la PR et il ne semble pas y avoir de bénéfice supplémentaire à donner des posologies plus fortes. Aussi, les posologies supérieures d'acide folique n'induisaient pas, contrairement à ce que l'on pensait, de

Pour citer l'article :

Slimani S. Brèves de l'EULAR 2015. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Batna J Med Sci* 2015;2:S7-S9.

réduction de l'efficacité du MTX.

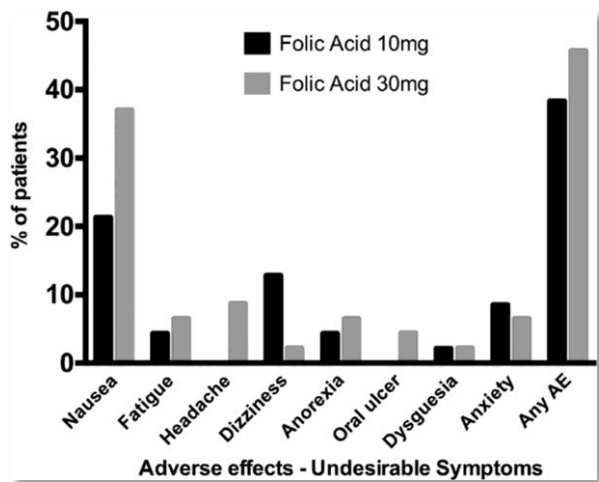


Figure 1 : fréquence des effets secondaires.

Stratégie d'espacement des injections des anti-TNF alpha dans la polyarthrite établie en rémission. Essai STRASS

Une fois que la rémission a été atteinte dans la PR, un espacement des doses peut être tenté, pour des raisons de tolérance et de coût du traitement. L'essai français STRASS, présenté par A Vanier *et al* (OP0280) essayait de répondre à cette question. Les résultats de cette étude ont été présentés dans les précédentes éditions de l'EULAR, le but de l'analyse actuelle était de calculer le rapport de coût-efficacité de la stratégie d'espacement, comparativement au schéma standard. L'étude avait inclus des PR établies mises sous Etanercept ou Adalimumab, en dose stable depuis au moins 1 an, en rémission depuis au moins 6 mois, avec un espacement des injections de 50% chaque 3 mois, jusqu'à l'arrêt complet de l'anti-TNF. En cas de reprise évolutive de la maladie, l'espacement est suspendu et l'intervalle précédent repris. L'évaluation des coûts a été réalisée en calculant les QALY (*quality Adjusted Life Years*). Au total, ont été inclus 44 patients au bras espacement (S) et 54 au bras standard (M). A la fin de la période de suivi, 34,1% des patients avaient arrêté l'anti-TNF, 43,2% avaient espacé et 18,2% gardaient la pleine dose. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de fréquence de l'état acceptable de la maladie (62% versus 46%, $p=0,08$). après 18 mois, le coût était de 12.452 euros dans le bras S et 20.892 dans le bras M. L'espacement à l'échelle collective semble être une stratégie qui ne s'accompagne pas d'une perte d'efficacité, et avec un bénéfice important quand au coût du traitement par anti-TNF.

Hépatotoxicité de la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse dans les rhumatismes inflammatoires recevant des AINS et des DMARDs.

L'hépatotoxicité liée à la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse a une prévalence variant entre 0,5 et 2%. Les facteurs de risque habituels sont le sexe féminin et l'âge avancé. Chez les patients présentant un rhumatisme inflammatoire, la coprescription au long cours d'AINS et de DMARDs pourrait

augmenter cette hépatotoxicité. Le travail anglais de N Weisz *et al.* avait (Fri0124) pour objectif d'évaluer l'effet de la chimioprophylaxie en association aux DMARDs, avec ou sans coprescription d'AINS, sur les enzymes hépatiques chez des patients candidats aux anti-TNF. Il s'agit d'une étude rétrospective de 48 patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire, traités pour une tuberculose latente avant d'instaurer un traitement par anti-TNF alpha. Les taux sériques des transaminases ont été régulièrement mesurés. L'incidence globale de l'hépatotoxicité a été définie par des transaminases > 3 fois la normale, et était de 8,3%, mais qui montait à 30% chez les patients qui prenaient aussi un DMARD et un AINS. La figure 2 montre la cinétique des transaminases dans le temps. Les auteurs concluent que la toxicité des antituberculeux était significativement majorée par la coprescription des DMARDs et surtout les AINS, et que le praticien doit surveiller voire arrêter les AINS durant la période de prise des antituberculeux.

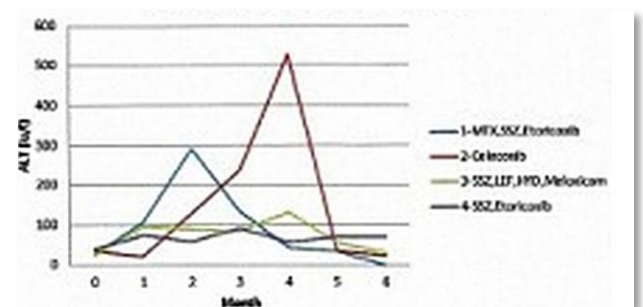


Figure 2 : cinétique des transaminases selon le traitement coprescrit.

Comparaison directe face-à-face des biothérapies.

Très peu d'essais avaient auparavant directement comparé les biothérapies. Cette étude Américaine présentée par LR Harrold *et al.* (OP0177) avait pour but de comparer l'efficacité du tocilizumab (TCZ) et de l'abatcept (ABA) chez des PR en échec aux anti-TNF. Les auteurs avaient exploré les données du registre observationnel multicentrique Américain CORONA. Les patients ayant reçu l'une des 2 biothérapies entre 2009 et 2014. La définition du niveau d'activité était basée sur le score CDAI à l'initiation et au suivi à 6 mois. Au total, 266 patients sous TCZ et 663 patients sous ABA. La plupart des patients étaient de sexe féminin (74%) avec une durée d'évolution moyenne de 11 ans. En termes d'efficacité à 6 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, de même, pas de différence en termes de réduction de la posologie des corticoïdes ou de switch des biothérapies (tableau 1). Les auteurs concluent que l'amélioration de l'activité de la maladie à 6 mois était comparable entre le TCZ et l'ABA.

Tableau 1 : comparaison de l'efficacité du TCZ et de l'ABA.

| Outcome | tocilizumab Initiators N= 266 | abatcept Initiators N = 266 | Difference* abatacept vs tocilizumab | |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------|
| Primary outcomes | mean ±SD | mean ±SD | β [95% CI] | P |
| Change in CDAI | -9.9 ± 14.1 | -11.3 ± 14.7 | -1.45 [-3.83, 0.92] | 0.23 |
| Change in mHAQ | -0.11 ± 0.49 | -0.12 ± 0.42 | 0.01 [-0.09, 0.06] | 0.73 |
| Secondary outcomes | Response Rate | Response Rate | OR [95% CI] | P |
| Achievement of LDA | 86(33.0%) | 86(33.2%) | 1.01[0.70, 1.46] | 0.95 |

*TCZ is the referent

Baricitinib, nouvelle thérapie orale dans la PR

L'arsenal thérapeutique dans la PR s'est enrichi ces dernières années par une nouvelle classe thérapeutique prometteuse, appelée les « petites molécules ». Une première molécule est commercialisée depuis 2 ans dans certains pays du monde, le Tofacitinib, inhibiteur du Janus kinase (JAK). Une autre molécule a atteint un stade avancé de développement, il s'agit du Baricitinib, inhibiteur oral du JAK1/JAK2. Dans ce travail présenté par M. Dougados *et al.* (LB001), le baricitinib a été évalué dans un essai de phase 3 dans la PR en échec aux DMARDs conventionnels. 684 patients atteints de PR ont été randomisés pour recevoir soit le baricitinib (2 ou 4mg) soit le placebo, pendant 24 semaines. Le critère de jugement principal était la réponse ACR20. La réponse ACR20 a été de 62% dans le bras baricitinib 4mg versus 40% dans le bras placebo (p<0,001). Il était de même pour les autres paramètres de jugement secondaire (tableau 2). Les taux d'effets secondaires (infections sévères, perforations intestinales...) étaient comparables entre les 2 groupes. En conclusion, le baricitinib semble associé à une amélioration clinique rapide et prolongée, et à une freination de l'évolution radiographique, avec un bon profil de tolérance. La posologie de 4mg était meilleure que celle de 2 mg.

Tableau 2 : comparaison des bras placebo, baricitinib 2mg et 4mg, selon le critère de jugement.

| | Wk 12 | | | Wk 24 | | |
|--------------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | PBO (N=228) | 2 mg QD (N=229) | 4 mg QD (N=227) | PBO (N=228) | 2 mg QD (N=229) | 4 mg QD (N=227) |
| ACR20 | 40 | 66*** | 62*** | 42 | 61*** | 65*** |
| ACR50 | 13 | 34*** | 34*** | 22 | 42*** | 44*** |
| ACR70 | 3 | 18*** | 18*** | 8 | 25*** | 24*** |
| DAS28-hsCRP ≤3.2 | 17 | 36*** | 40*** | 24 | 46*** | 52*** |
| DAS28-hsCRP <2.6 | 9 | 26*** | 26*** | 11 | 31*** | 33*** |
| DAS28-ESR ≤3.2 | 8 | 21*** | 22*** | 10 | 29*** | 32*** |
| DAS28-ESR <2.6 | 2 | 11*** | 9*** | 4 | 14*** | 16*** |
| CDAI ≤10 | 21 | 35*** | 35*** | 28 | 45*** | 52*** |
| CDAI ≤2.8 | 2 | 10*** | 9*** | 4 | 15*** | 15*** |
| SDAI ≤11 | 20 | 33*** | 35*** | 29 | 48*** | 52*** |
| SDAI ≤3.3 | 1 | 9*** | 9*** | 4 | 17*** | 15*** |
| HAQ-DI MCID ≥0.22 | 54 | 69** | 64** | 42 | 64*** | 60*** |
| mTSS†, LS mean D | - | - | - | 0.70 | 0.33* | 0.15** |
| Erosion, LS mean D | - | - | - | 0.47 | 0.30 | 0.11** |
| JSN, LS mean D | - | - | - | 0.23 | 0.03* | 0.04* |

Data are % patients (NRI), unless otherwise stated; †mTSS analyses imputed using linear extrapolation; *p≤0.05, **p≤0.01, ***p≤0.001 vs. PBO.

Les biosimilaires, la liste s'allonge

Les biosimilaires constituent une nouvelle classe de biothérapies dont le but est de mimer l'action des molécules novatrices standard. Du fait d'un procédé de fabrication laborieux et d'une structure très complexe des biothérapies, les biosimilaires doivent prouver leur similitude par rapport aux molécules novatrices à travers des essais cliniques afin d'obtenir l'AMM dans des indications similaires. Après l'infliximab, d'autres biothérapies font l'objet de développement de biosimilaires, dont le rituximab, l'etanercept et l'adalimumab. Je vous présente ici un travail coréen de D. Shin *et al.* (FR10110), détaillant un essai clinique de phase 1 du SB5, biosimilaire de l'humira. L'objectif principal était de démontrer une équivalence pharmacocinétique entre le SB5 et l'adalimumab princeps, avec étude de la tolérance et de l'immunogénicité. L'étude avait inclus 189 sujets sains qui avaient reçu une injection sous cutanée, puis évalués à J1 et J71. La cinétique (Tableau 3) et la tolérance ont été similaires entre les 2 groupes. La biosimilitude en termes de cinétique et de tolérance semble établie. Reste l'efficacité, à définir par des essais ultérieurs

Tableau 3 : comparaison des paramètres entre les princeps et le SB5

| Comparison | PK parameters | Ratio | 90% CI |
|------------------|-------------------|-------|--------------|
| SB5 vs EU-ADL | AUCinf (µg·h/mL) | 0.990 | 0.885; 1.108 |
| | AUClast (µg·h/mL) | 1.027 | 0.915; 1.153 |
| | Cmax (µg/mL) | 0.957 | 0.870; 1.054 |
| SB5 vs US-ADL | AUCinf (µg·h/mL) | 1.001 | 0.890; 1.126 |
| | AUClast (µg·h/mL) | 1.025 | 0.911; 1.153 |
| | Cmax (µg/mL) | 0.972 | 0.881; 1.073 |
| EU-ADL vs US-ADL | AUCinf (µg·h/mL) | 1.011 | 0.904; 1.131 |
| | AUClast (µg·h/mL) | 0.998 | 0.887; 1.122 |
| | Cmax (µg/mL) | 1.016 | 0.920; 1.121 |

Grossesse et anti-TNF

Des données de plus en plus rassurantes concernent la survenue de grossesse pendant le traitement par anti-TNF nous, particulièrement chez les patientes atteintes d'une maladie de Crohn. Les auteurs Italiens (A Moxha *et al.* ABO410) avaient rétrospectivement revu les dossiers de 24 femmes et de 2 hommes atteints de rhumatismes inflammatoires (PR ou SpA) traités par anti-TNF lors de la conception ou pendant la grossesse. Ils avaient cherché la survenue de malformations, mais aussi de naissances prématurées ou de complications des vaccinations. Un total de 32 grossesses a été enregistré. Le détail des grossesses est dans le tableau 4. Un seul enfant a été diagnostiqué comme porteur d'une malformation (hernie diaphragmatique et méga-uretère) chez une femme traitée par l'adalimumab lors de la conception. Un autre bébé a été diagnostiqué comme porteur d'une fibrose kystique à l'âge de 3 mois, sa maman était exposée à l'Etanercept. Le poids à la naissance était dans les valeurs normales et 21 enfants ont été vaccinés selon les recommandations, sans complication. L'exposition aux anti-TNF au moment de la conception ne s'est pas associée à une augmentation du risque de malformation congénitale ou à d'autres événement indésirables chez les bébés.

Tableau 4 : détail des grossesses survenues sous biothérapie

| | Group I: anti-TNFα at time of conception | Group II: anti-TNFα prior to conception |
|---|---|--|
| Age mean±SD | 35±5.2 | 38.4±3.6 |
| Diagnosis n (%) | | |
| RA | 12 (66.7) | 7 (87.5) |
| AS | 4 (22.2) | 0 |
| PsA | 2 (11.1) | 1 (12.5) |
| Anti-TNFα therapy n (%) | | |
| Infliximab | | 3 (37.5) |
| Etanercept | 14 (66.7) | 5 (62.5) |
| Adalimumab | 5 (23.8) | - |
| Certolizumab pegol | 2 (9.5) | - |
| Concomitant therapy at conception n (%) | | |
| Steroid therapy | 10 (47.6) | 4 (80) |
| Cyclosporine A | 1 (4.8) | - |
| Sulfasalazine | 1 (4.8) | - |
| Hydroxychloroquine | 7 (33.3) | 1 (20) |
| anti-TNFα exposure n (%) | | |
| Conception/trimester I | 20 (95.2) | 0 |
| Trimester II | 0 | 0 |
| Trimester III/postpartum | 1 (4.8) | 0 |
| Pregnancy/fetal outcome | | |
| Live birth | 21 (100)* | 6 (75) |
| Spontaneous abortion | 1 (4.8) | 2 (25) |
| Premature birth | 2 (9.5) | 0 |
| Week of gestation mean±SD | 38.7±1.9 | 39.2±1.3 |
| Weight in percentile mean±SD | 51.3±23.5 | 49±15.9 |
| Congenital malformation | 1 (4.8) | 0 |
| Maternal complication | 4 (19.0) | 0 |

TNF: tumor necrosis alpha; * twin pregnancy