

Actus brûlantes 2012
Partage européen d'expériences
PR, SpA et Biothérapies, focus d'actus



Patrick DUREZ
Pôle de Rhumatologie
Université Catholique de Louvain
Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

PR débutante, la rémission est essentielle...

SARKOZY. LE SOULAGEMENT



Peut-on prédire la rémission....

Prédiction de la rémission clinique soutenue dans la PR débutante - Résultats de la cohorte canadienne

- **Méthodes** : Cohorte canadienne (CATCH) de PR débutante.
La rémission était définie selon les critères ACR/EULAR (TJC1, SJC1 et patient global1) et SDAI3.3.
Les patients dans CATCH sont examinés tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. La rémission soutenue était définie par 6 mois ou 2 visites avec les critères ACR/EULAR ou SDAI
- **Résultats** : 1 244 patients ont été inclus. 83% étaient caucasiens et 73 % féminins d'âge moyen de 53.6 (14.6) ans, et une durée moyenne de symptômes de 6.0 (3.1) mois.
Le traitement initial était : methotrexate seul chez 392 (32%), DMARDs combinés chez 548 (44 %), et biologique chez 27 (2 %). 522 (42%) ont rempli les critères ACR/EULAR et 484/1205 (40 %) SDAI en un temps moyen de 23.9 mois ;
Parmi ces patients en rémission, 309 (59.2 %) et 273 (56.4 %) ont maintenu ces critères ACR/EULAR et SDAI.
Les facteurs associés à la rémission sont le jeune âge, peu de douleurs et une rémission précoce

Analyse multivariée de la prédiction de la rémission

Characteristic	ACR/EULAR Clinical Practice Remission		SDAI Remission	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age*, years	0.98 (0.96, 0.99)	0.002	0.98 (0.96, 0.99)	0.006
Female sex	0.62 (0.39, 0.99)	0.04	0.78 (0.48, 1.26)	0.31
Pain score*	0.99 (0.98, 0.99)	0.04	0.98 (0.98, 0.99)	0.03
Methotrexate monotherapy	0.95 (0.55, 1.66)	0.86	0.68 (0.37, 1.23)	0.20
Combination DMARD therapy	1.49 (0.88, 2.51)	0.14	1.42 (0.80, 2.51)	0.23
Biologic DMARD within 6 months	1.68 (0.75, 3.74)	0.21	0.85 (0.39, 1.85)	0.69
Time-to-remission	0.997 (0.996, 0.998)	0.0001	0.997 (0.996, 0.998)	0.0001

Pour la PR ne répondant pas au MTX, n'oublions pas qu'il existe la triple thérapie combinée....

■ Méthodes

- 353 patients avec une PR active sous MTX ont été randomisés pour recevoir une triple thérapie (MTX, sulfasalazine et HCQ) ou de l'etanercept plus MTX
- La durée du traitement était de 48 semaines avec un double aveugle de 24 semaines et la possibilité d'un switch si le DAS28 ne s'était pas amélioré de 1.2
- L'objectif principal était l'amélioration du DAS28 et secondaire l'évolution radiologique

Résultats

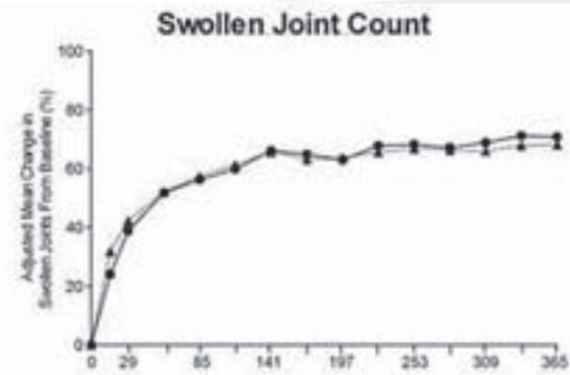
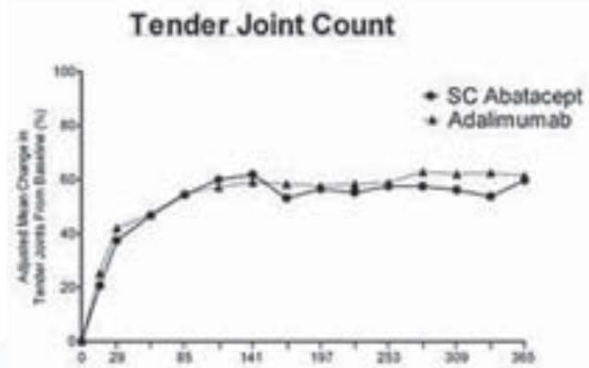
- La population enrôlée d'âge moyen 57 ans, 54 % hommes, DAS28 5.8, durée de maladie 5.2 ans et dose moyenne de MTX de 19.6 mg par semaine
- Les 2 groupes ont observé une amélioration significative à la semaine 24 ($p=0.001$). Le pourcentage de switch était similaire (27.9 % pour la triple thérapie vs. 27.0 % pour l'etanercept) avec une bonne réponse ultérieure. A la semaine 48, le DAS28 n'était pas différent entre les 2 groupes (2.1 [triple] et 2.3 [etanercept]). Dans les 2 groupes, les patients qui répondaient bien (73 % des patients), la réponse s'est maintenue pendant les 48 semaines
- La progression radiologique à la semaine 48 n'était pas différente entre les 2 Groupes (0.87 pour triple vs. 0.23 pour etanercept, [$p=0.09$])
- Les questionnaires patients, le HAQII, la douleur et la tolérance étaient similaires

Il est temps de comparer les biologiques....

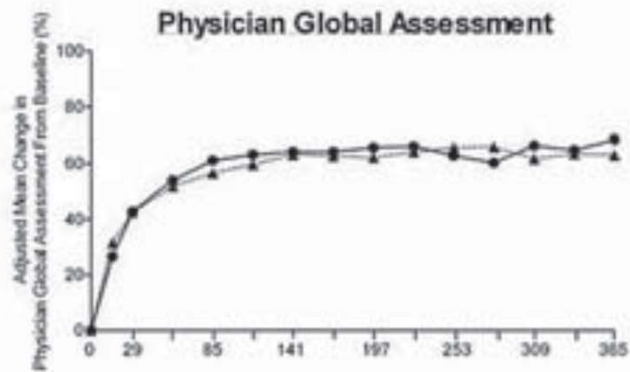
Etude double aveugle randomisée comparant l'Abatacept sc Versus l'Adalimumab dans le traitement de la PR.

Etude Ample (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate)

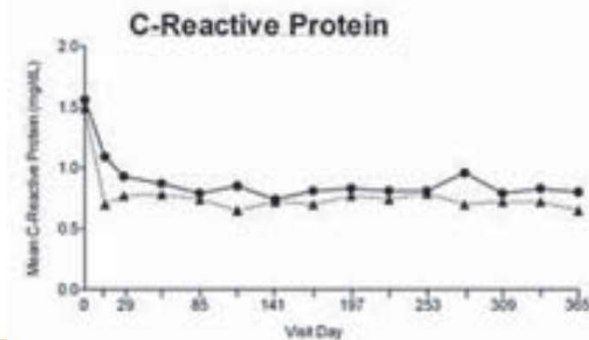
- **Méthodes** : AMPLE est une étude en cours de phase IIIb, randomisée de 24 mois avec une analyse à 12 mois de l'efficacité et de la tolérance. Les patients PR naïfs aux biologiques avec une réponse insuffisante au MTX ont été randomisés pour recevoir 125 mg ABA par semaine ou 40 mg ADA tous les 15 jours en combinaison au MTX. L'objectif principal était une efficacité non inférieure basée sur l' ACR 20 à 12 mois
Les objectifs secondaires étaient la non-progression radiologique, la tolérance, les réactions au site d'injection et le taux de poursuite thérapeutique
- 646 patients ont été inclus ; 86.2 % des pts sous ABA et 82.0 % sous ADA ont continués le traitement pendant 12 mois. Les caractéristiques des populations étaient similaires (DAS28-CRP moyen de 5.5 et durée de maladie 1.8 an)



Adjusted Mean Change in Subject Pain Assessment From Baseline (%)



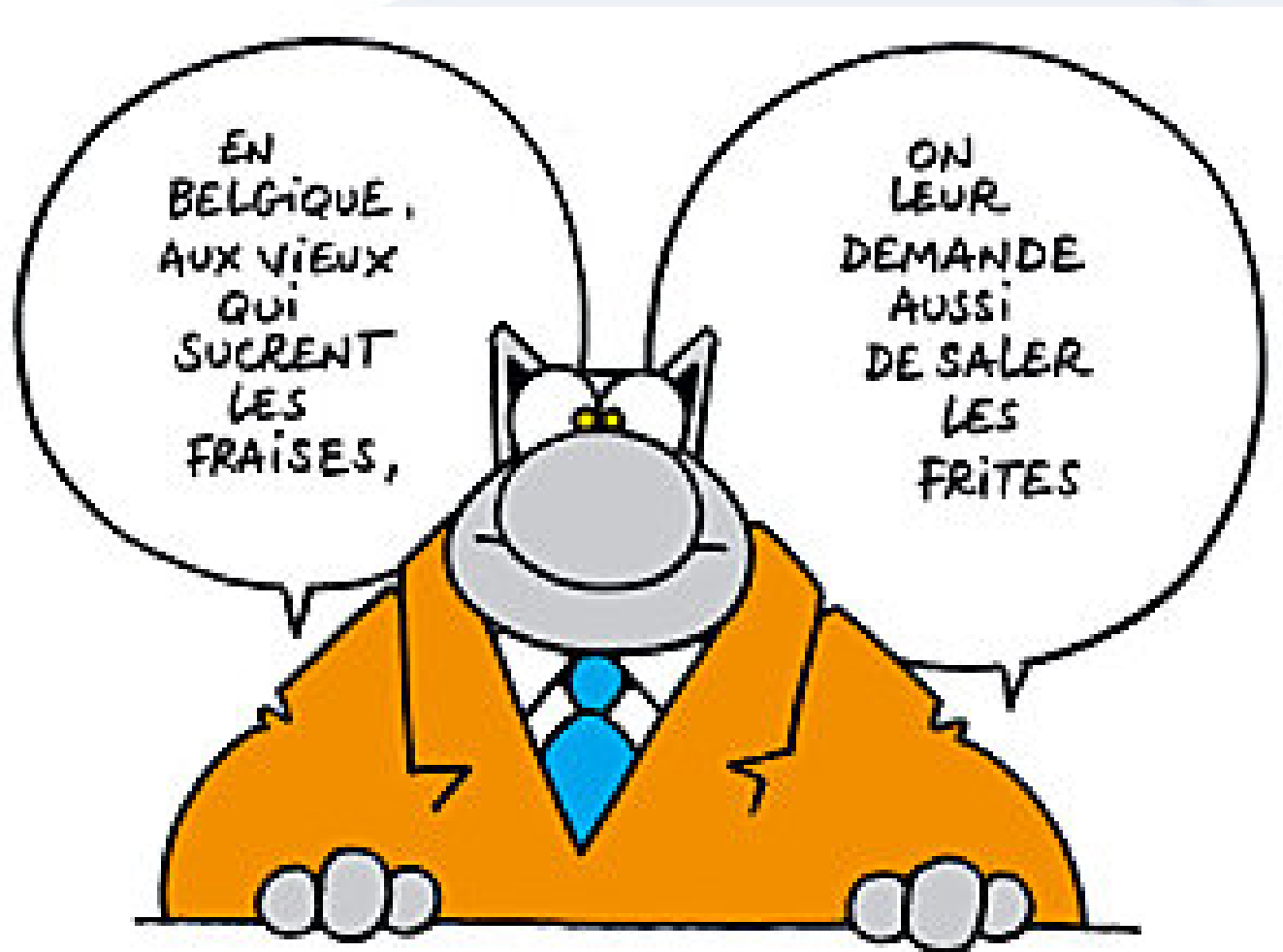
Adjusted Mean Change in HAQ-DI From Baseline (%)



Résultats

- A 1 an, 64.8 % des patients sous ABA et 63.4 % sous ADA ont observé une réponse ACR20, avec une différence entre les 2 groupes (95 % CI) de 1.8 (-5.6, 9.2) démontrant une non infériorité de l'ABA par rapport à l'ADA. La cinétique de la réponse selon les scores ACR était comparable avec un score ACR50 de 46.2 % et 46 %, un ACR70 de 29.2% et 26.2% pour ABA et ADA, à un an
- A un an, le taux de non-progresseur radiologique était comparable avec un changement moyen du score de van der Heijde-modified total Sharp (0.58 vs. 0.38, pour ABA vs. ADA)
- Les taux d'effets secondaires, sérieux et de cancer étaient similaires
- Le taux d'abandon était moindre sous ABA suite à des effets indésirables (3.5 % vs. 6.1 %) et suite à des infections (0 % vs. 1.5 %)
- Les réactions au site d'injection ont été moins souvent observées chez les patients traités par ABA (3.8 % vs. 9.1 % [p=0.006])

Biologiques, suivi et sécurité au long cours...



La sécurité des biologiques au long cours....

Le rituximab : 10 ans de follow-up des études cliniques

- **Méthodes** : analyse des données de sécurité des patients atteints de PR traités par RTXMTX
- **Résultats** : 3 595 pts ont reçu 19 cycles de RTX sur les 10 ans d'observation (14 008 pt-année)

Les réactions immunoallergiques étaient l'effet secondaire le plus fréquent, souvent de grade 1 ou 2, rarement sévère et généralement après le premier cycle de traitement (789/3595 pts ; 22 %)

Les taux d'effets secondaires, sérieux et les infections étaient comparables parmi les populations et restaient stables au cours des prochains cycles (Table)

Les pneumonies étaient l'effet secondaire sérieux le plus fréquent (2 %). Il n'y a pas eu de cas de réactivation d'hépatite B et 2 cas de tuberculose ont été rapportés

Les infections opportunistes étaient rares (0.05/100 pt-année sous RTX vs 0.09/100 pt-année sous placebo)

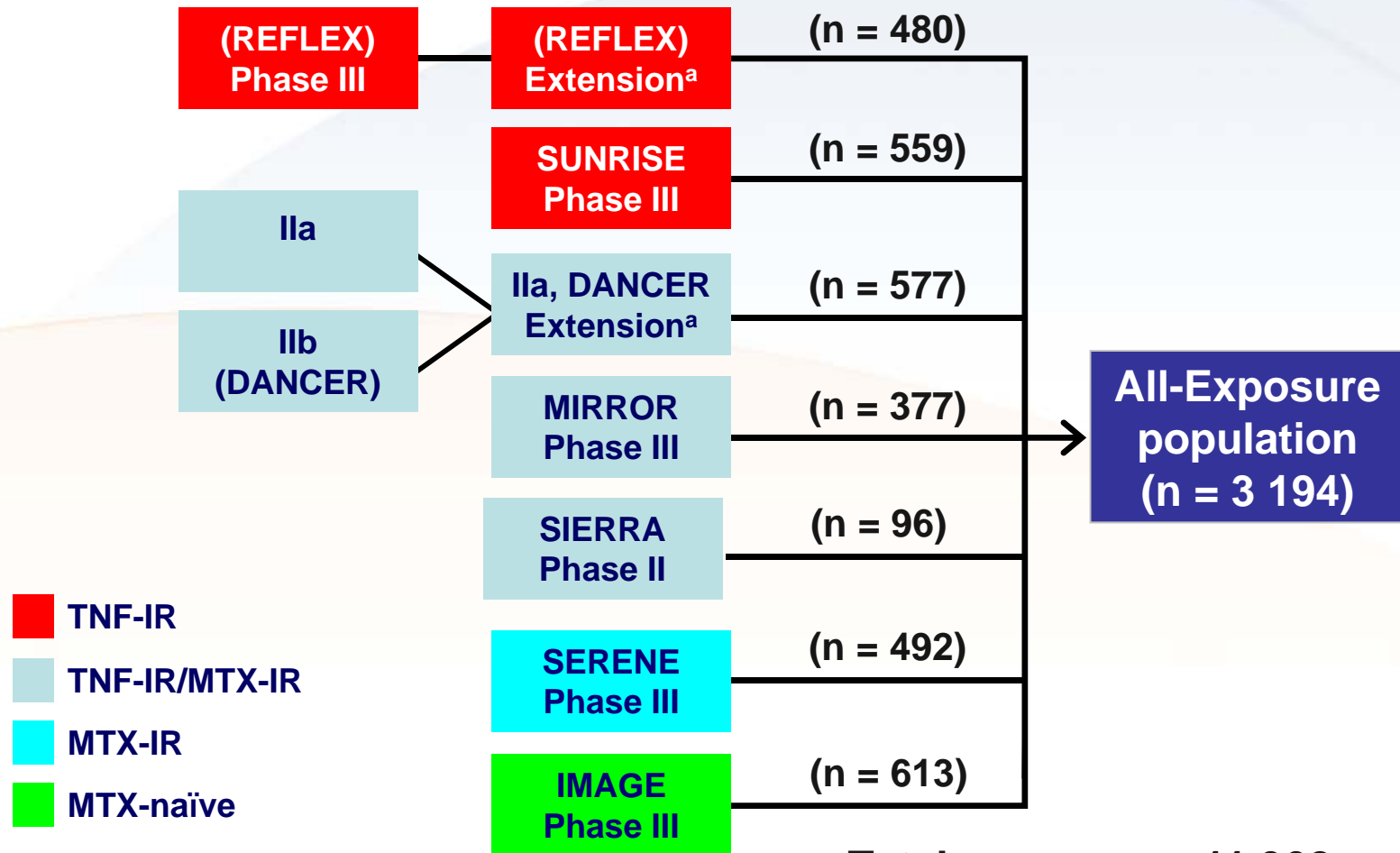
Dans le follow-up, il n'y a pas eu d'autres cas d'encéphalite multifocale progressive

Pas d'augmentation de l'incidence des cancers et des infarctus du myocarde (0.40/100 pt-année) par rapport à la population générale (0.48–0.59/100 pt-année)

Résultats

AE rates per 100 pt-yrs (95% CI)			
	RTX All-Exposure (n=3595) 14008 pt-yrs	RTX Long-term (>5 yrs) (n=1145) 7716 pt-yrs	Pooled placebo (n=818) 1107 pt-yrs
AEs	249.34 (246.74–251.97)	237.25 (233.83–240.71)	315.43 (305.14–326.06)
SAEs	14.03 (13.42–14.66)	12.25 (11.49–13.05)	13.82 (11.79–16.19)
Infections	78.60 (77.14–80.08)	75.10 (73.19–77.06)	90.39 (84.96–96.17)
Serious infections	3.80 (3.50–4.14)	2.76 (2.41–3.16)	3.79 (2.80–5.13)

Risque infectieux chez les patients avec hypogammaglobulinémie sous RTX



Total exposure = 11 962 patient-years

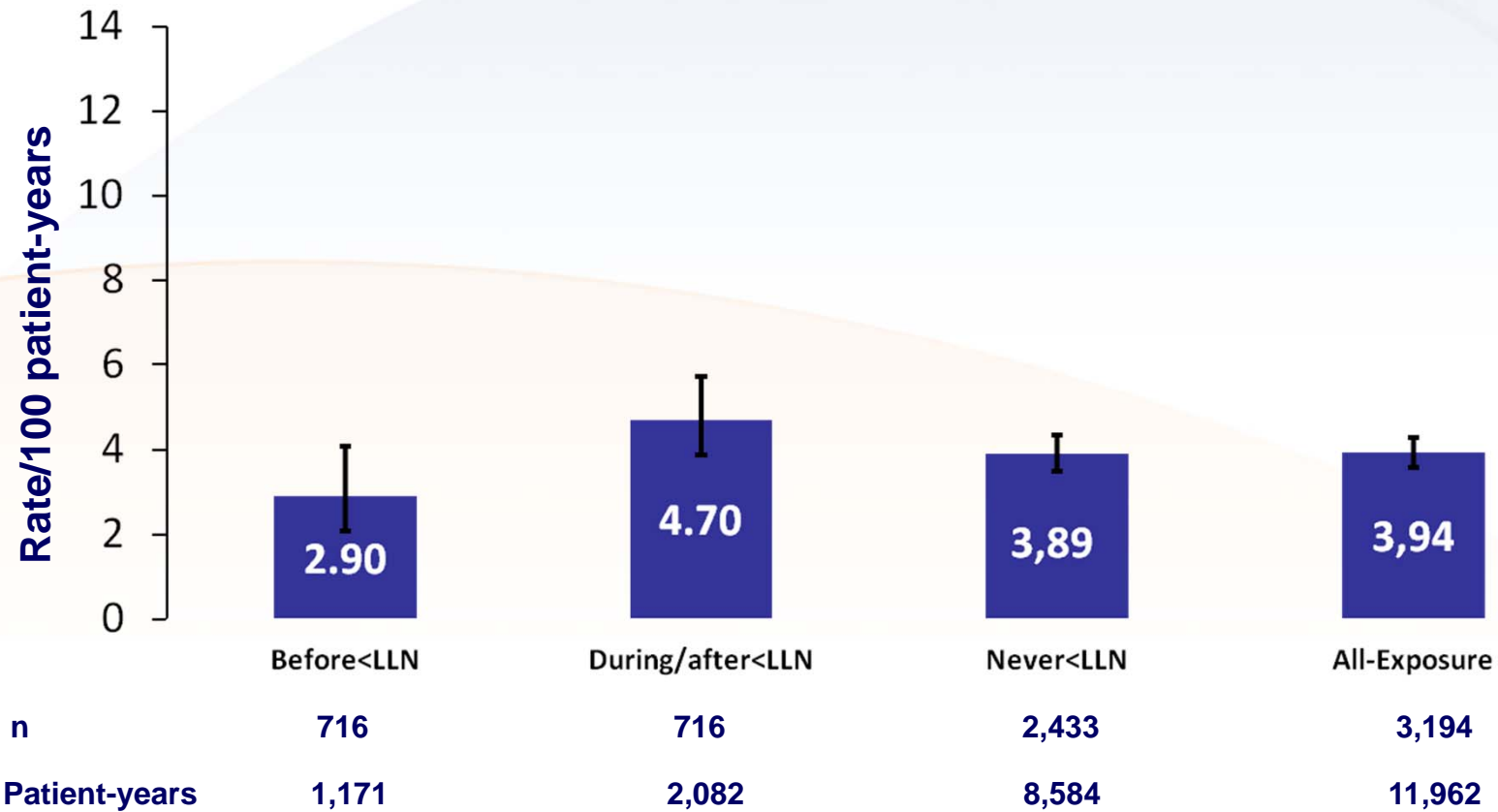
Data cut September 201

^aPatients received rituximab or placebo in original study (Phase IIa, DANCER, REFLEX), followed by rituximab as rescue therapy or as part of the open-label extension study

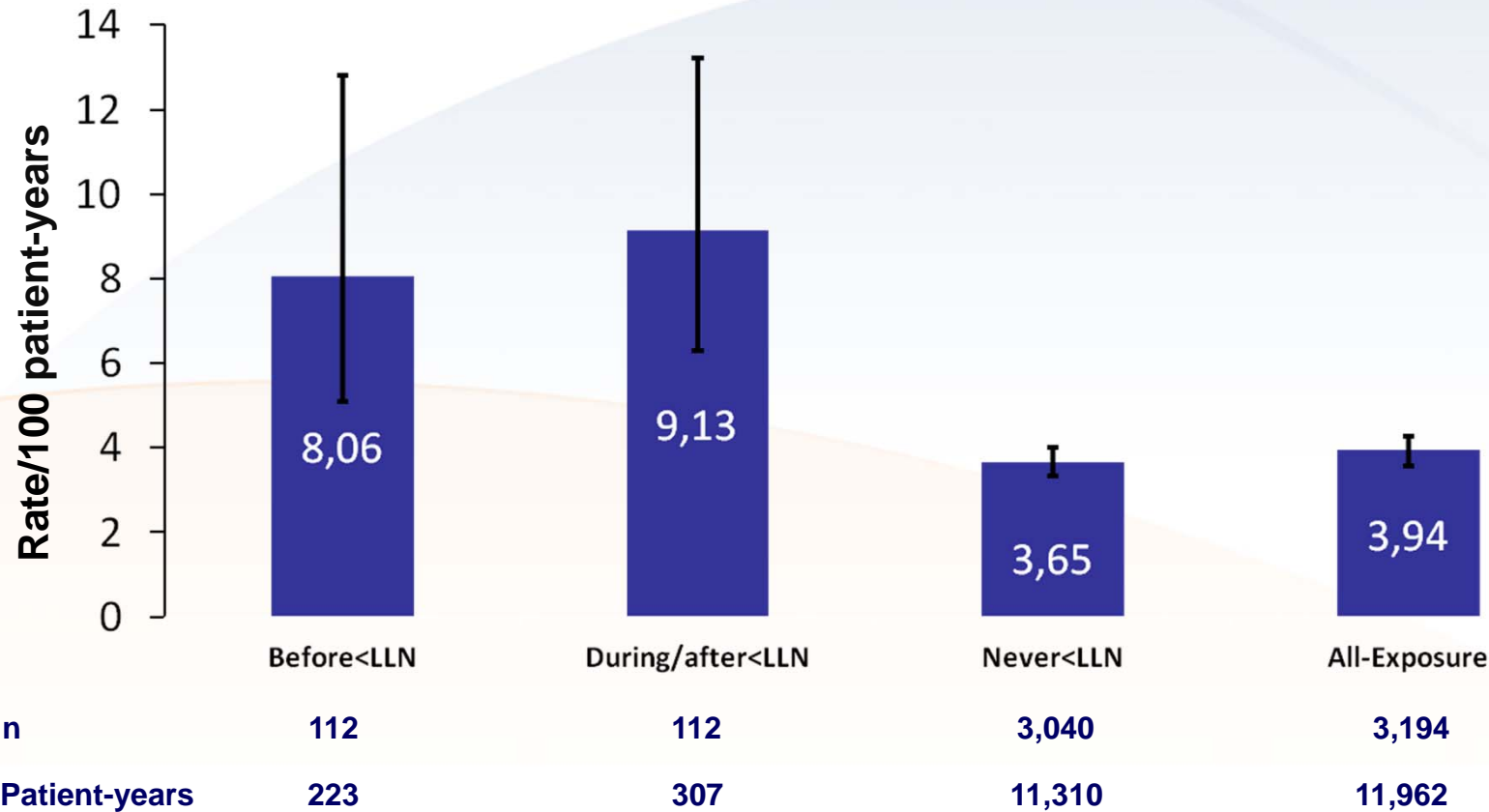
MTX-IR = methotrexate inadequate responder; TNF-IR = TNF inhibitor inadequate responder

Van Vollenhoven et al, ACR2012

Nombre d'infections et taux d'IgM



Nombre d'infections et taux IgG



Sous Rituximab, un taux bas d'Ig (surtout IgM; moins souvent IgG) peut être observé

Pas de risque accru d'infections chez les patients avec hypolIgM

Pour toutes les classes d'Ig, les taux d'infections sévères sont identiques chez les patients qui ont un taux bas avant et après le traitement

Complications des prothèses dans la PR vs Arthrose

- La plupart des données publiées dans l'arthrose
- **Méthodes** : méta-analyses entre 1990 et 2011 des articles de plus de 200 prothèses
- 40 études
- PR OR descellement 2.16
- Pas de différence infection, révision, complication, mortalité, TVP...
- 3 études spécifiques PR et seulement 11 études ont analysé les ajustements à l'âge et aux comorbidités

PR au long cours, n'oublions pas nos artères...



Et le cœur

Risque des accidents cardiovasculaires dans une cohorte nationale de patients PR traités par agents biologiques

- **Méthodes** : au Danemark, les patients PR sous biologiques sont enregistrés dans le registre DANBIO.
Tous ces patients pendant la période 2001–2009 ont été comparés avec 10 individus.
De la population générale selon l'âge et le sexe.
A travers différents registres, les participants étaient caractérisés selon la comorbidité, les traitements et le statuts socioéconomique.
Ils étaient suivis et monitorés pour tout incident cardiovasculaire (infarctus, AVC et FA)
- **Résultats** : un total de 3 872 PR et 3 8720 contrôles ont été inclus. Les participants étaient principalement des femmes (74 %) d'âge moyen de 56 ans. Les caractéristiques cardiovasculaires et de la PR sont résumées dans la table 1. La cohorte a été suivie pendant une durée moyenne de 4.5 ans durant laquelle 639 infarctus, 867 AVC et 804 cas de FA ont été observés.
Le risque de ces incidents était plus fréquent dans la PR traitée par biologiques avec une augmentation de 95 % du risque d'infarctus, de 31 % pour l'AVC et 5 % pour la FA (Table 2)

Table 1. Caractéristiques de la population

	Biologically treated RA patients (n = 3 872)	Controls (n = 38 720)
Age	56 (13) years	56 (13) years
Females	2861 (74%)	28610 (74%)
Follow-up	4.5 years	4.5 years
Pharmacological treatment		
Aspirin	403 (10.4%)	3604 (9.3%)
Beta blockers	462 (11.9%)	3574 (9.2%)
RAS inhibitors	554 (14.3%)	5057 (13.1%)
Lipid-lowering drugs	333 (8.6%)	3917 (10.1%)
NSAIDs	2710 (70.0%)	8691 (22.4%)
DMARDs	2944 (76.0%)	0 (0.0%)
Charlson co-morbidity index	0.06 (0.36)	0.06 (0.39)
Previous CV disease		
Myocardial infarction	107 (2.8%)	704 (1.8%)
Stroke	68 (1.8%)	795 (2.1%)
Atrial fibrillation	103 (2.7%)	777 (2.0%)
Socioeconomic status (1low to 4high)	2.51 (1.04)	2.51 (1.04)
RA-specific characteristics		
RA duration	8 (3–16) years	
HAQ score	1.25 (0.73–1.75)	
DAS28crp score	5.1 (4.1–5.9)	
CRP	14 (7–32) mg/l	

Table 2. Risque d'évènements cardiovasculaires chez les PR traitées par biologiques versus contrôles (référence)

	Myocardial infarction		Stroke		Atrial Fibrillation	
	RA	Controls	RA	Controls	RA	Controls
Events (n)	106	533	98	769	103	701
Incidence rate (events per 1000 py)	5.7	2.8	5.2	4.1	5.7	3.9
Risk models	Hazard ratios (95% CI)					
Unadjusted	1.98 (1.60–2.44)		1.31 (1.06–1.62)		1.41 (1.14–1.73)	
As above co-morbidity and socioeconomic status	2.02 (1.63–2.49)		1.33 (1.08–1.65)		1.42 (1.15–1.75)	
As above CV medication and previous CV disease*	1.95 (1.57–2.43)		1.31 (1.05–1.63)		1.35 (1.09–1.68)	

Et les biomarqueurs....

Les gènes de signature Interferon et de lymphocytes B contribuent au diagnostic de la PR préclinique

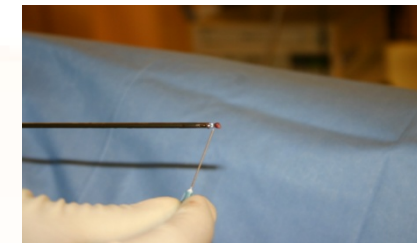
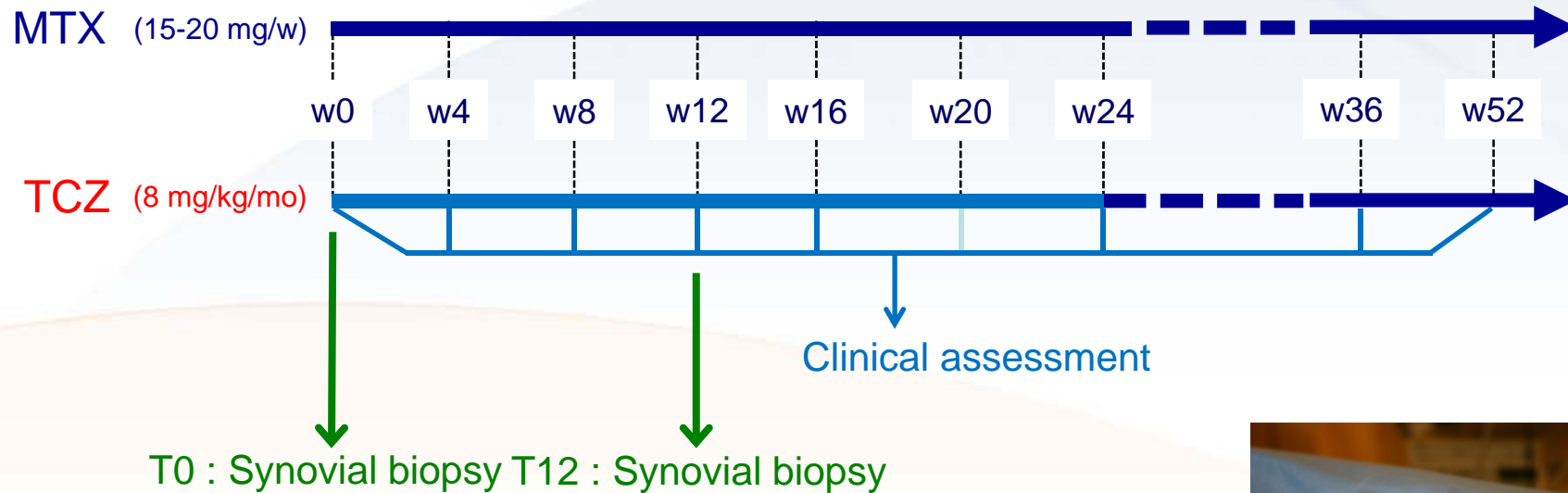
- **Méthodes** : sang périphérique (Paxgene) a été prélevé chez 115 ACPA/RF patients qui présentaient des arthralgies. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 23 mois (IQR = 12–30). 44 patients ont développé une PR endéans 8 mois (IQR = 5–13)
- **Résultats** : l'analyse a révélé qu'un score élevé d'IFN était associé avec le développement de l'arthrite et ce indépendamment des ACPA (RR = 2.19, CI = 1.007–4.739, P = 0.048). Un score B-cell élevé combiné à un score bas IFN était prédictif d'une absence de PR (RR = 0.375). Selon l'analyse ROC-curve, ils ont pu établir un diagnostic de pré-PR avec une spécificité de 85 % et une sensibilité de 52 %

Global molecular effects of Tocilizumab therapy in synovial biopsies of early rheumatoid arthritis (RA) patients

J. Ducreux, A. Nzeusseu Toukap, F.A. Houssiau, P. Durez, B.R. Lauwerys

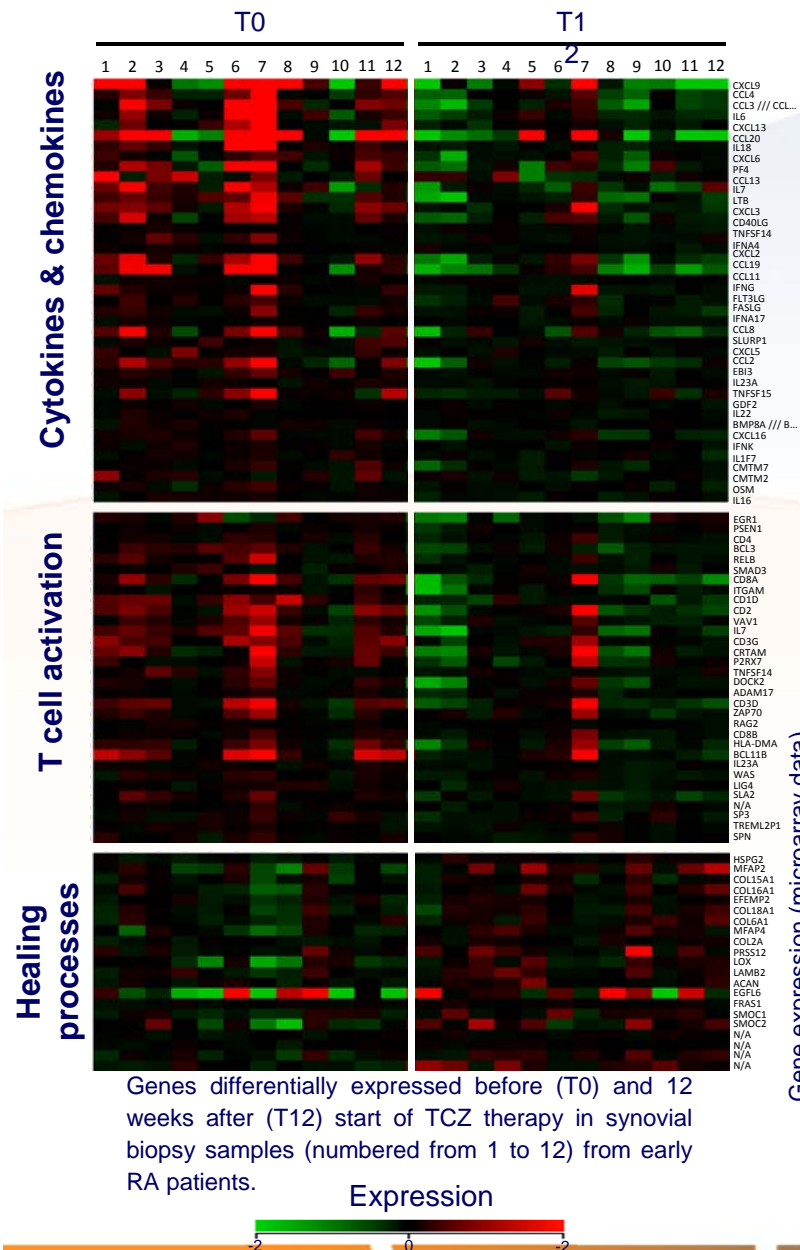
Pôle de Rhumatologie, Université catholique de Louvain & Cliniques Universitaires Saint-Luc
Brussels, Belgium

Etude (TOMERA)



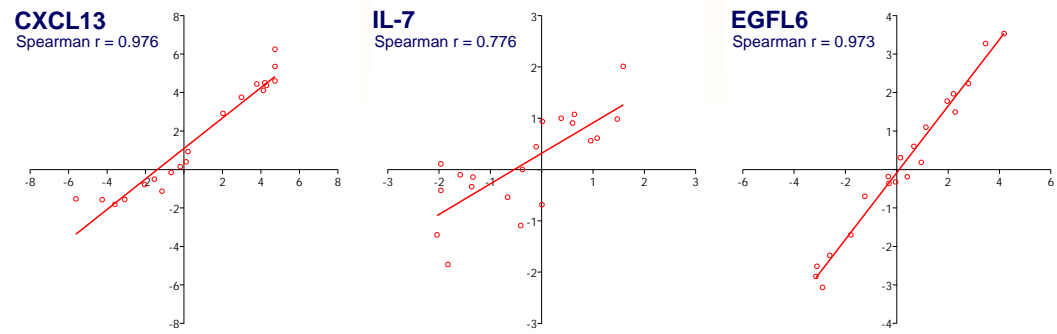
- Global gene expression studies : GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 array
- Confirmatory experiments : Differential expression of selected transcripts (qRT-PCR and IHC)

Résultats : effets moléculaires du TCZ



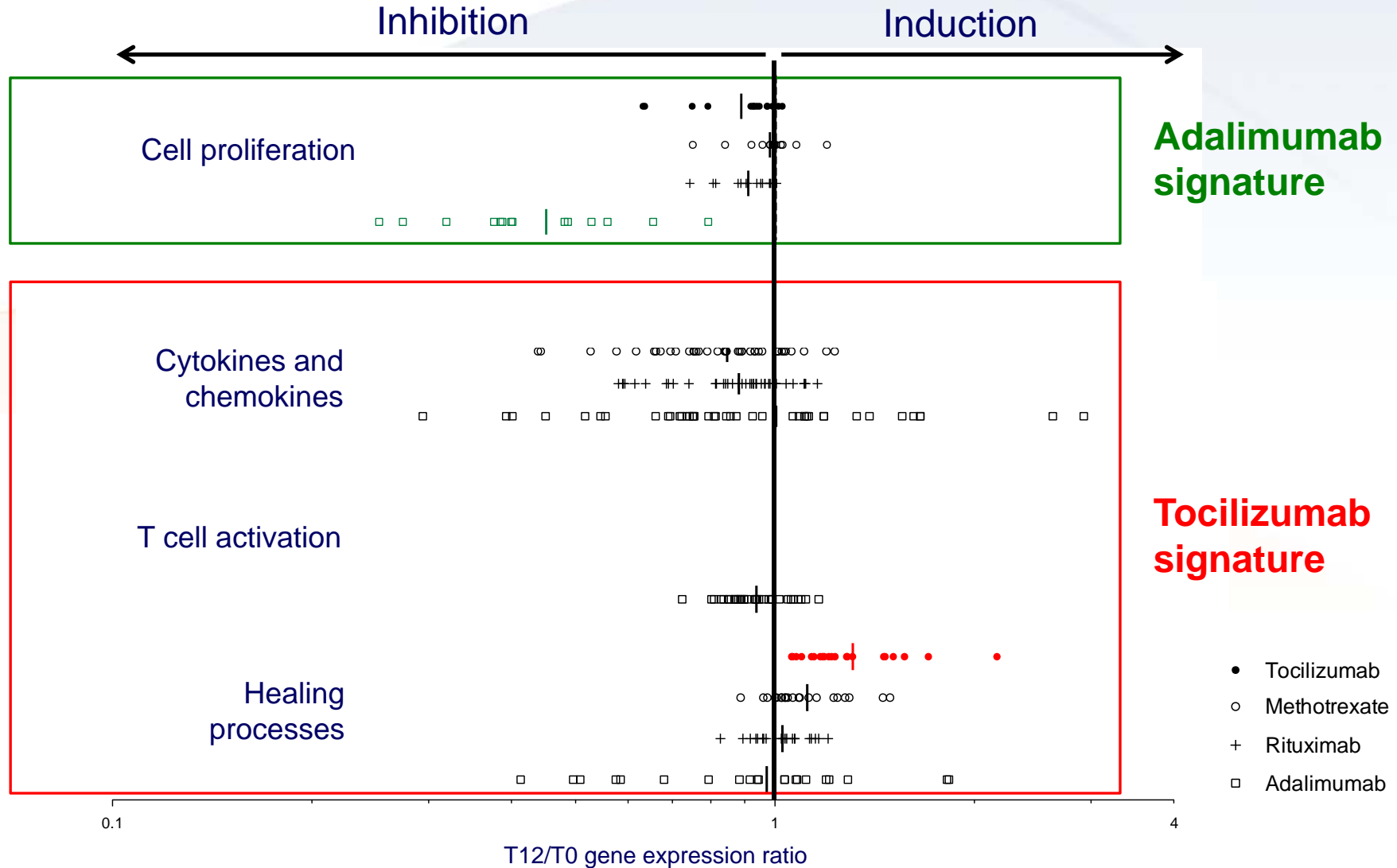
- TCZ induces a significant down-regulation of genes involved in 2 distinct pathways : cytokines & chemokines and T cell activation
- By contrast, TCZ induces a significant up-regulation of genes associated with healing processes

Gene expression (microarray data)



Gene expression (qRT PCR data)

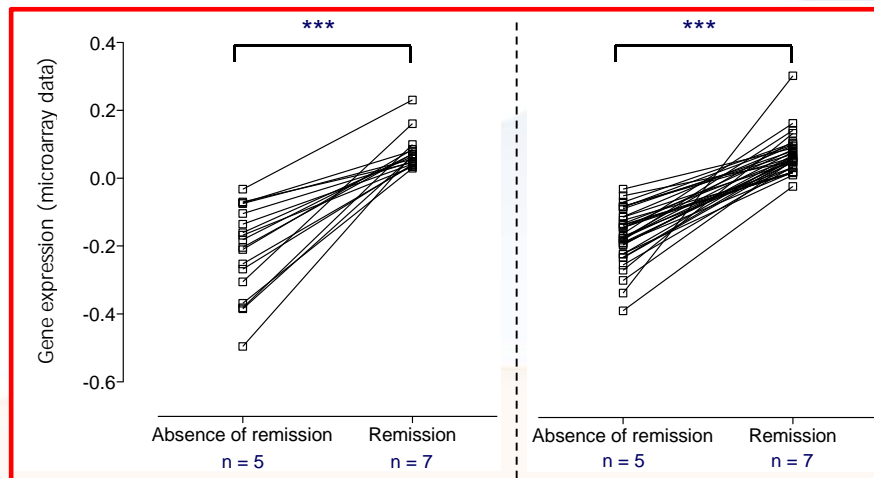
Résultats : effet moléculaire du TCZ



Résultats : marqueurs de la réponse au TCZ et au MTX

Ras protein signal transduction

Cell cycle

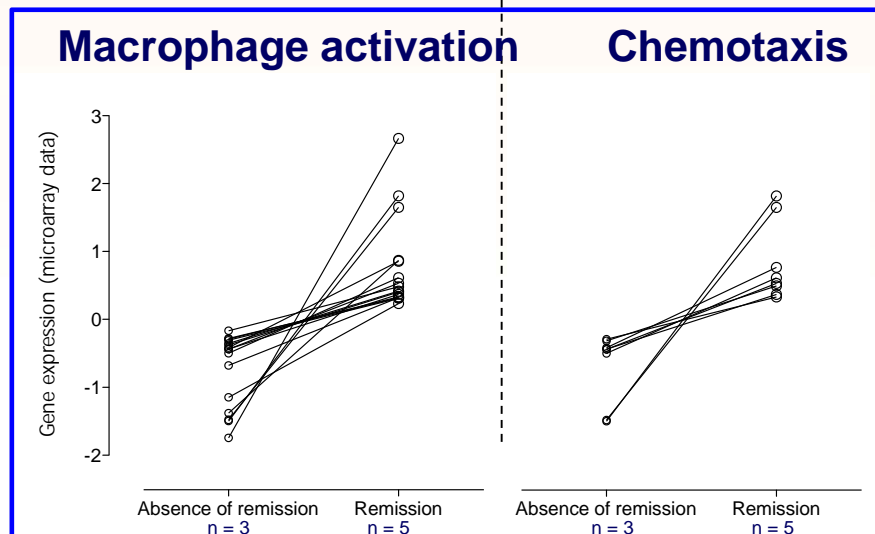


TCZ

- TCZ-treated patients in remission at 6 months show a baseline over-expression of genes involved in Ras-protein signal transduction and cell cycle pathways

Macrophage activation

Chemotaxis



MTX

- MTX-treated patients in remission at 6 months show a baseline over-expression of genes involved in macrophage activation and chemotaxis pathways

Gene expression at baseline according to SDAI remission status at 6 months.

Merci pour votre attention

