

Médecine de précision/Thérapeutiques ciblées

Polyarthrite rhumatoïde

Pr Benoit Le Goff, PU-PH

Dr Frédéric Blanchard, DR INSERM



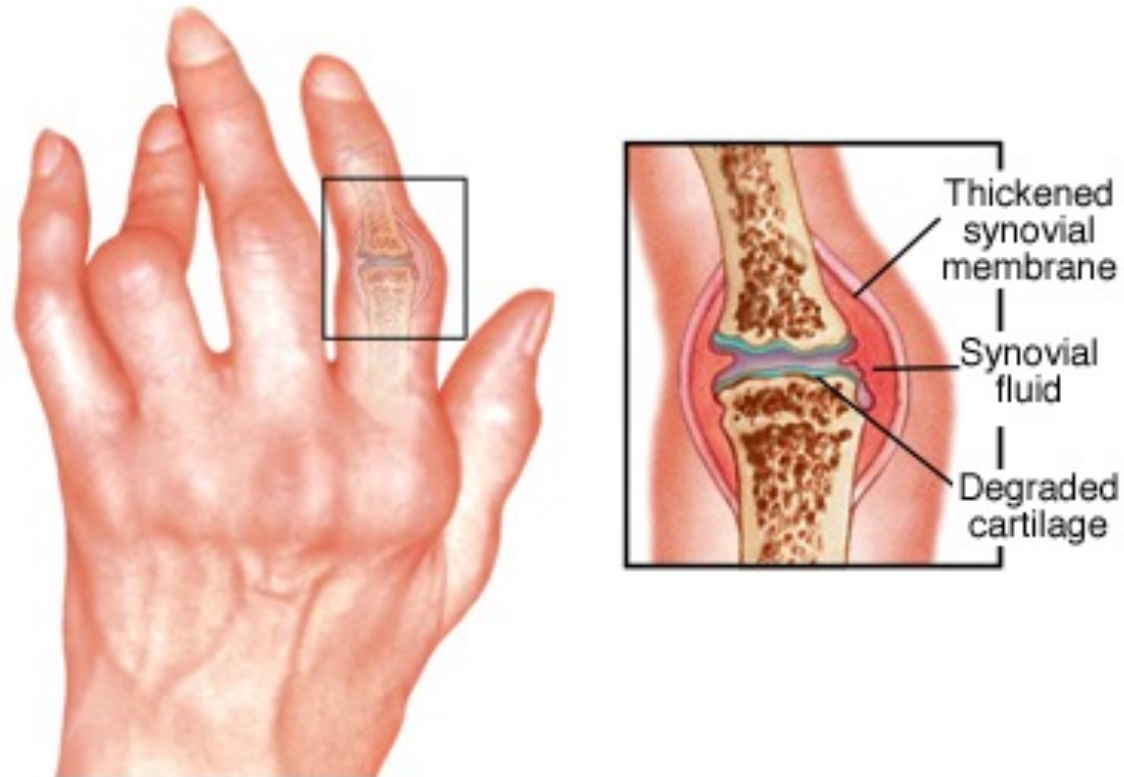
Qu'est ce qu'une polyarthrite rhumatoïde?

- Atteinte inflammatoire des articulations : « arthrite »
- Chronique > 3 mois
- D'origine auto-immune
- Présence d'auto-anticorps : Facteur Rhumatoïde, anti-CCP
- Destruction articulaire
- Possible manifestations systémiques : pulmonaire, cutanée, hémato
...



0.5 – 1% de la population

L'arthrite, élément clé de la maladie

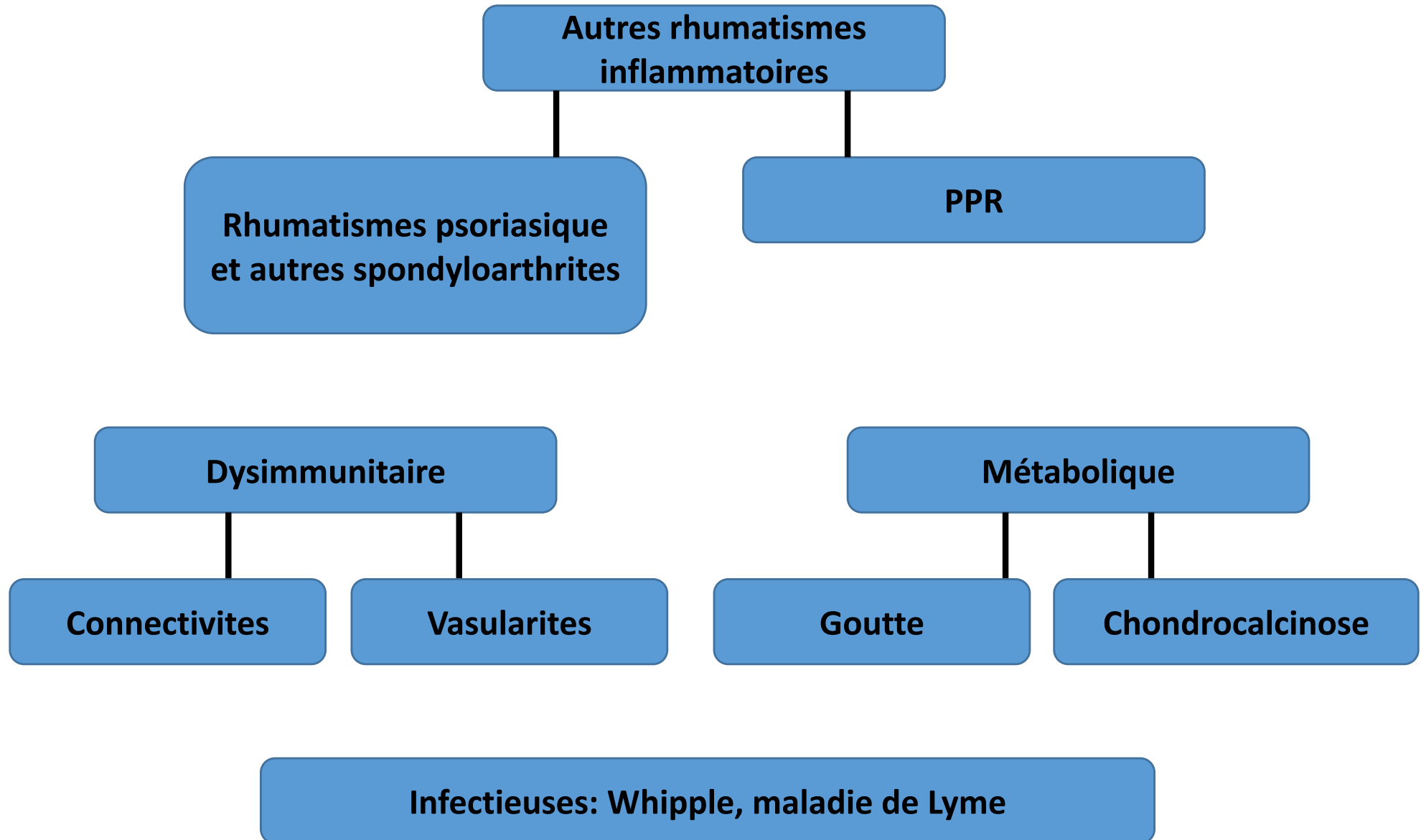


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Critères de classification ACR 2010

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling) * with the synovitis not better explained by another disease	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) †	
A. Joint involvement § 1 large joint ¶ 2-10 large joints 1-3 small joints (with or without involvement of large joints) # 4-10 small joints (with or without involvement of large joints) >10 joints (at least 1 small joint)**	0 1 2 3 5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification) †† Negative RF and negative ACPA Low-positive RF or low-positive ACPA High-positive RF or high-positive ACPA	0 2 3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification) †† Normal CRP and normal ESR Abnormal CRP or abnormal ESR	0 1
D. Duration of symptoms §§ <6 weeks ≥ 6 weeks	0 1

Diagnostiques différentiels



Maladie de système: manifestations extra-articulaires

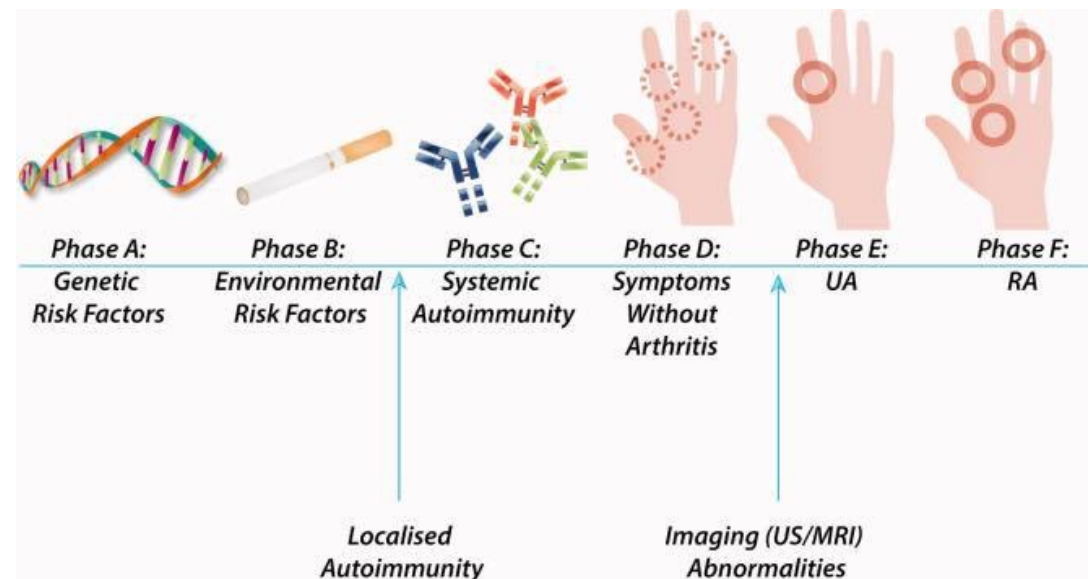
- Nodules rhumatoïdes : **30%** (0.7% d'atteinte extra-cutanée)
 - Syndrome sec : **12-20%**
 - Syndrome sec oculaire > buccal
 - Diagnostic de Sjögren : **9%**
 - Fibrose pulmonaire : **6%**
 - Pleurésie
 - Péricardite
 - Neuropathie périphérique
- } 1.2 %

1/3 des patients ont plusieurs manifestations extra-articulaires

PR, hypothèses physiopathologiques actuelles

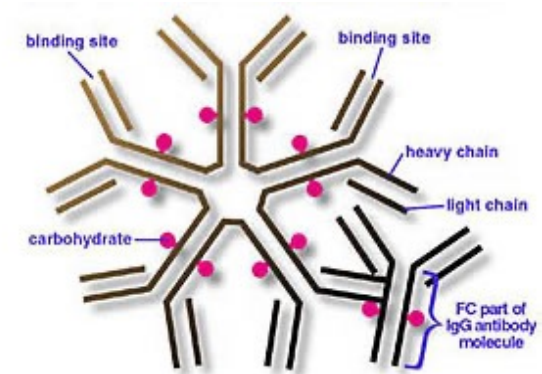
- Causes exactes de la PR inconnues
- Gènes de prédisposition liés à l'immunité : HLA-DRB1, CD28...
- Gènes de prédisposition liés à la citrullination : PADI4
- Facteurs environnementaux : fumeurs, microbiome...

Maladie auto-immune :
- Facteur Rhumatoïde FR
- Anti-Citrullinated Protein Antibody ACPA



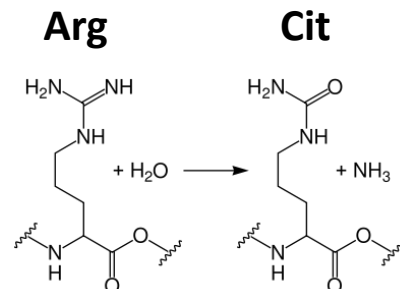
Conséquences : Développement d'auto-anticorps

- **Facteur rhumatoïde**
 - Non spécifique
 - Ac dirigé contre le fragment Fc des IgG



- Anticorps anti-peptides citrullinés ou **anti-CCP**

Peptidylarginine deiminase (PAD)



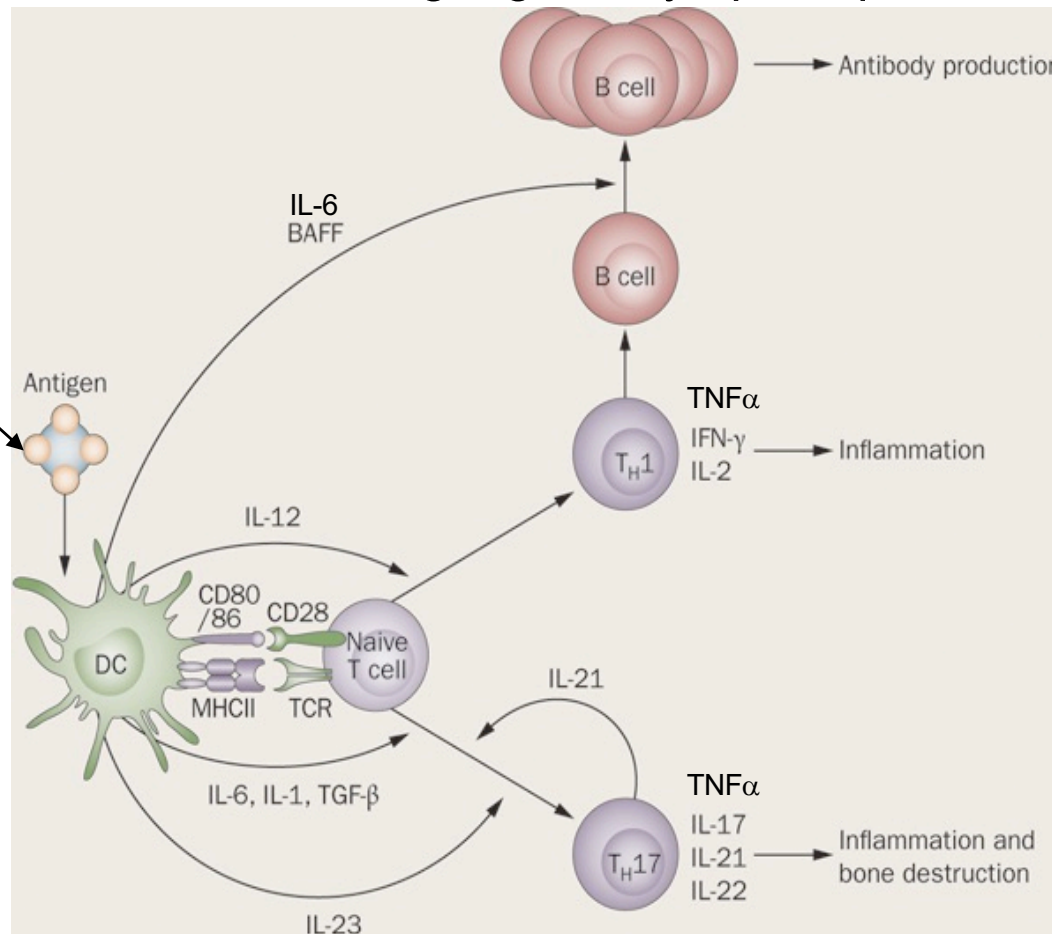
Phase préclinique de la PR

Dans les poumons,
système digestif,
gencives

Citrullinated fibrinogen,
Histone etc
IgG

Dans les ganglions lymphatiques

Dans le sang



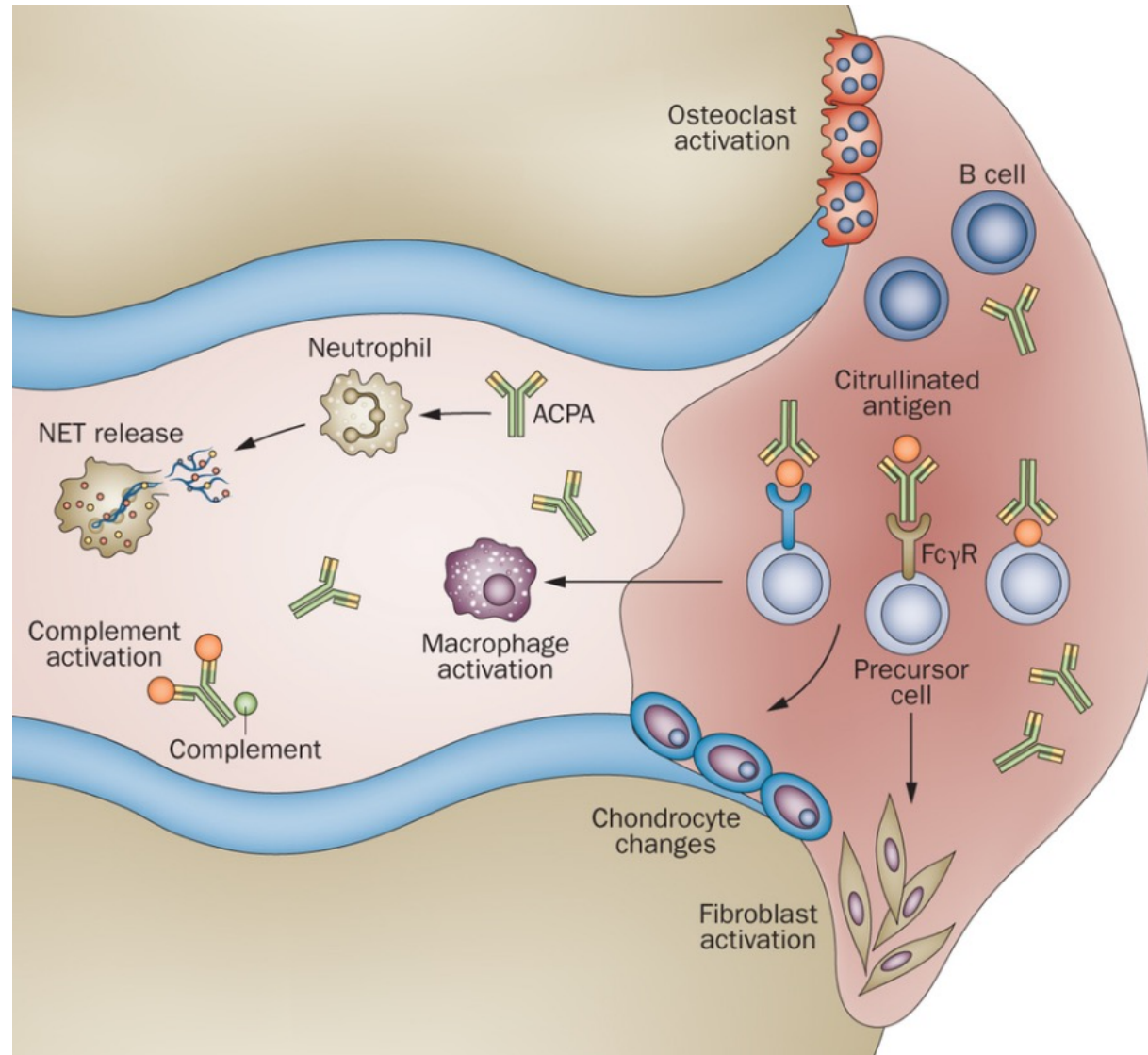
Antibody production : FR, ACPA

Inflammation

Inflammation and
bone destruction

PR, hypothèses physiopathologiques actuelles

Dans l'articulation



Principes de la prise en charge

- **Objectifs:** éviter les douleurs, le handicap et à long terme les destructions ostéo-articulaires
- **Moyens**
 - *Traitements systémiques*
 - Corticothérapie
 - Immunosuppresseurs
 - Thérapies ciblées
 - *Traitements locaux*
 - Injections intra-articulaires de corticoïdes



Arthrodèse dans l'arrière-pied.

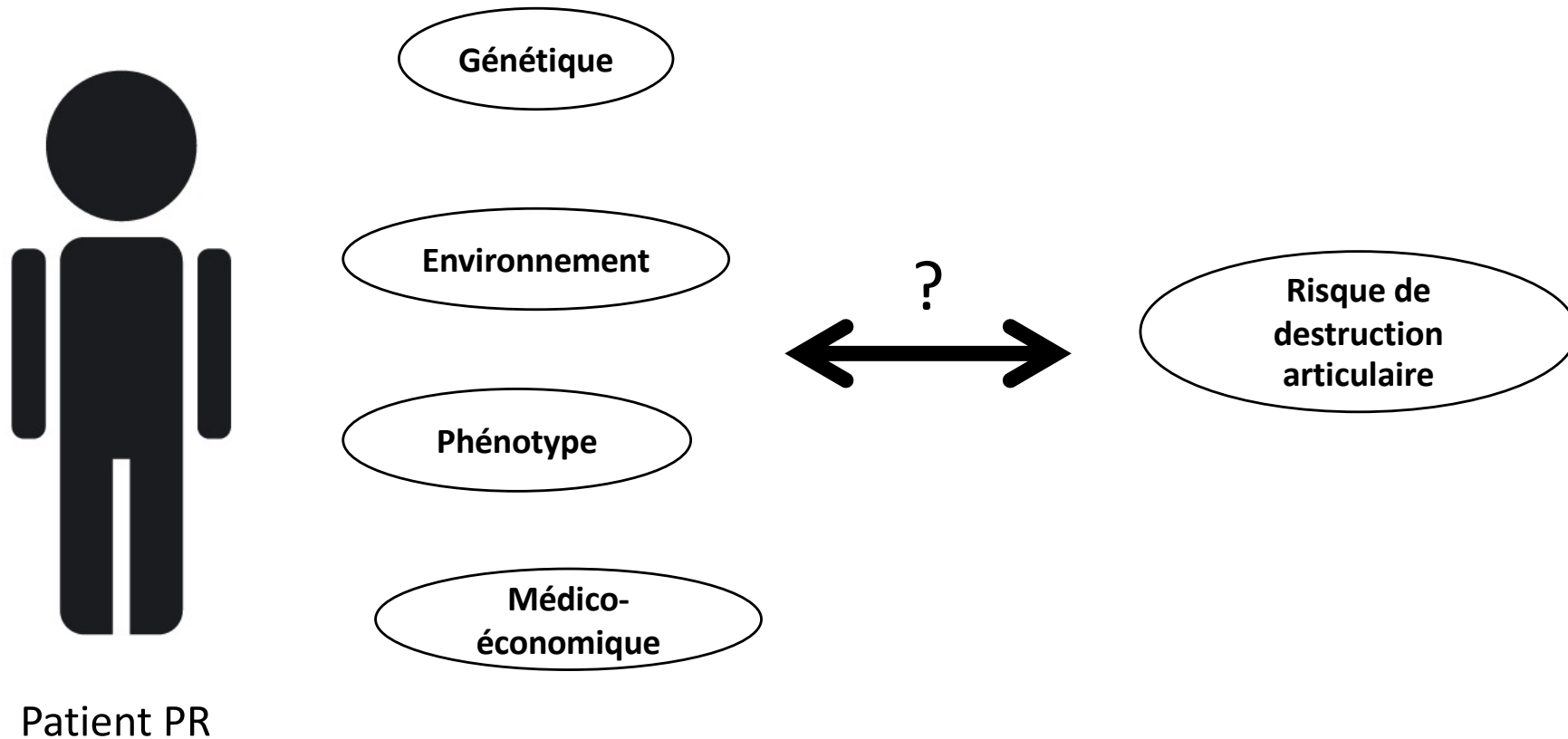
2 problématiques de médecine de précision

1. Quels sont les patients à risque de destruction articulaire ?
2. Comment faire le choix thérapeutique le plus adapté ?



Enjeu de la **médecine de précision** au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Quels sont les patients à risque de destruction articulaire ?



Définition du « structural »

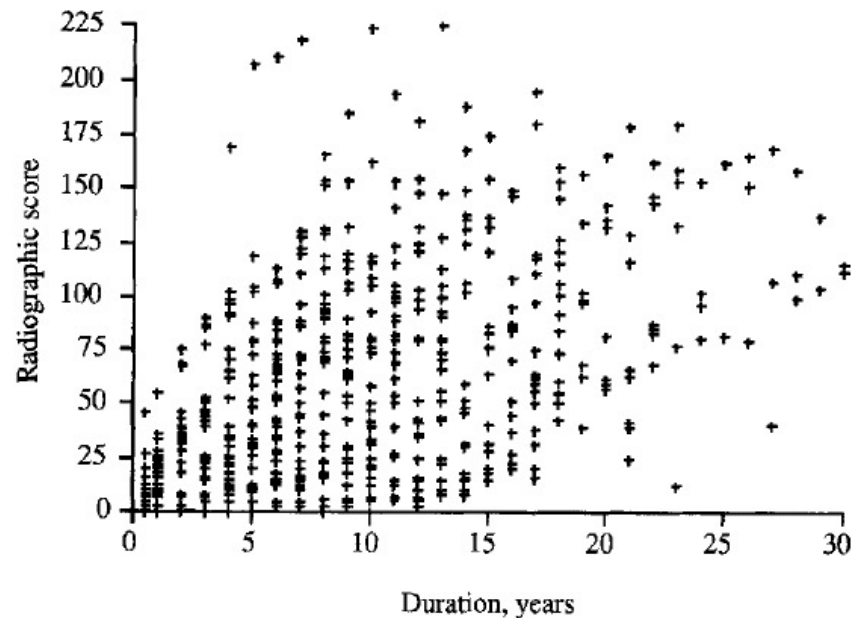
- Toute lésions **irréversibles** des tissus **articulaires** et **péri-articulaires**

- **Os** : érosions
- **Cartilage** : pincement articulaire
- **Tendons** : déficit, déformations
- **Capsule** : luxations

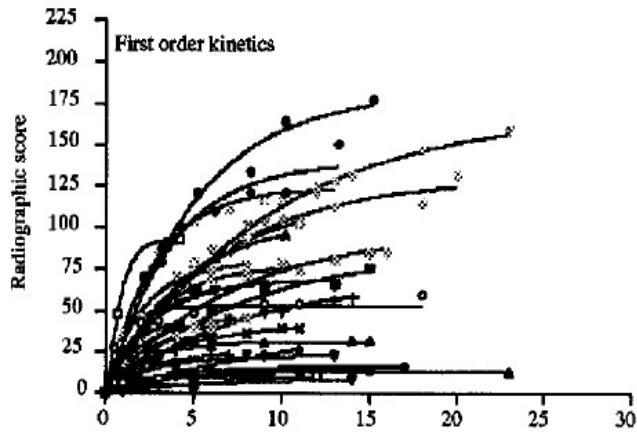


Quelle est l'évolution naturelle des destructions articulaires au cours des PR?

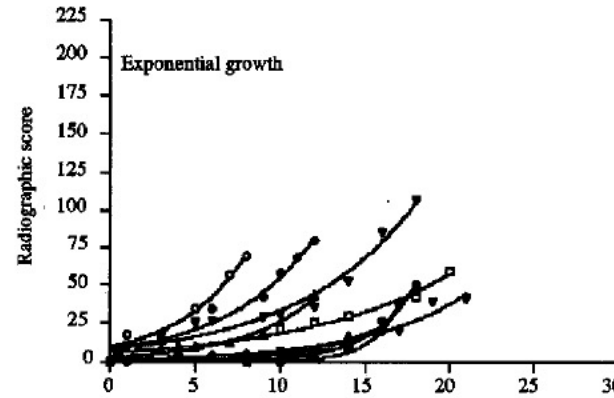
- **Non linéaire** : plus importante les **premières années** de la maladie
- **En fait variable** selon les patients +++
- Détection des « **progressseurs rapides** »



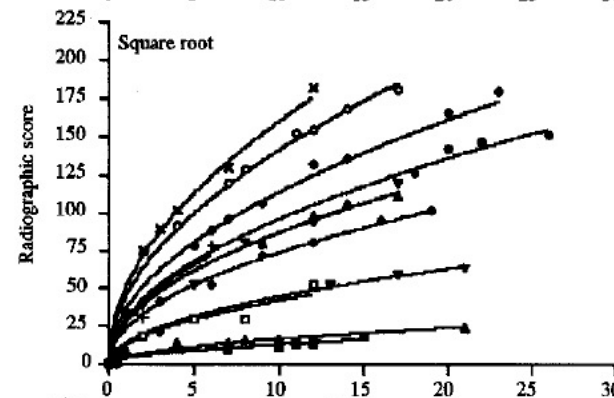
En fait encore plus complexe ...



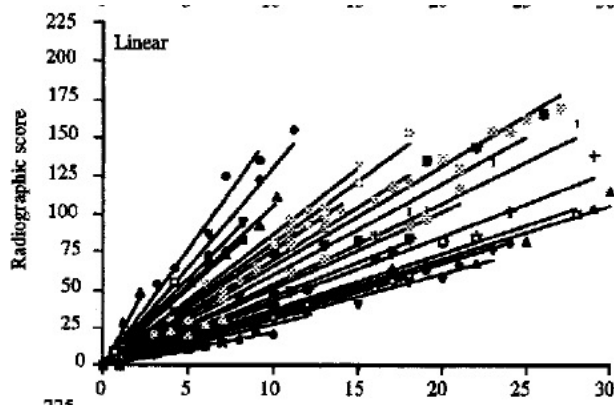
30%



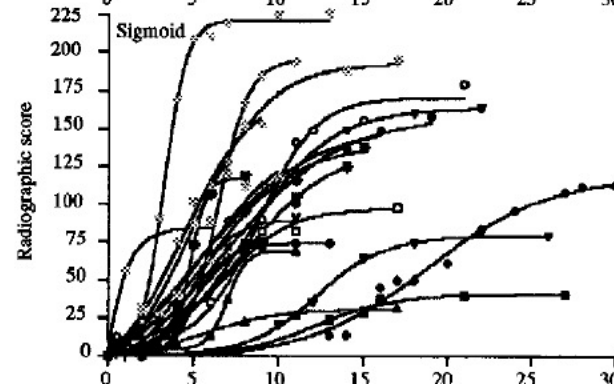
10%



10%

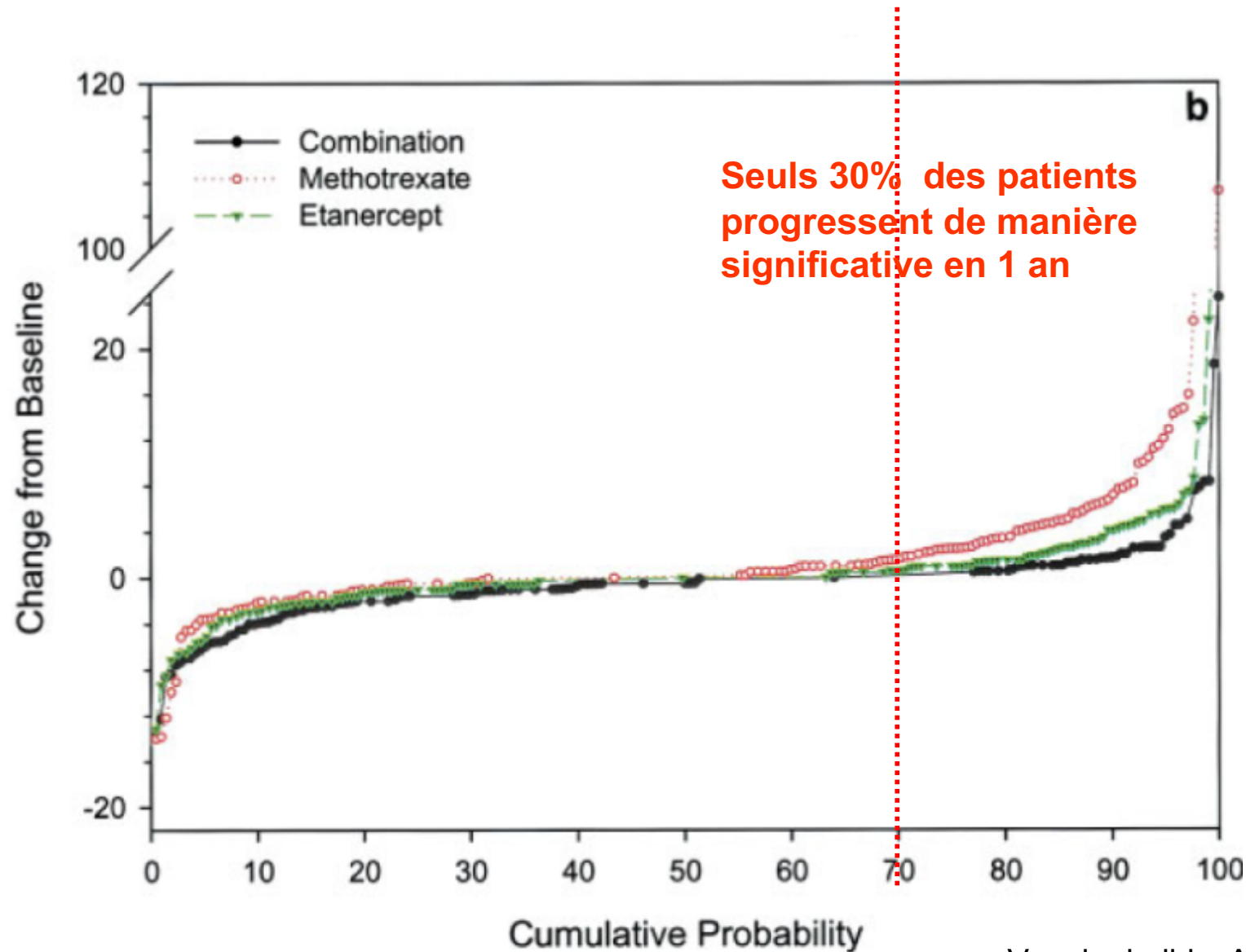


30%

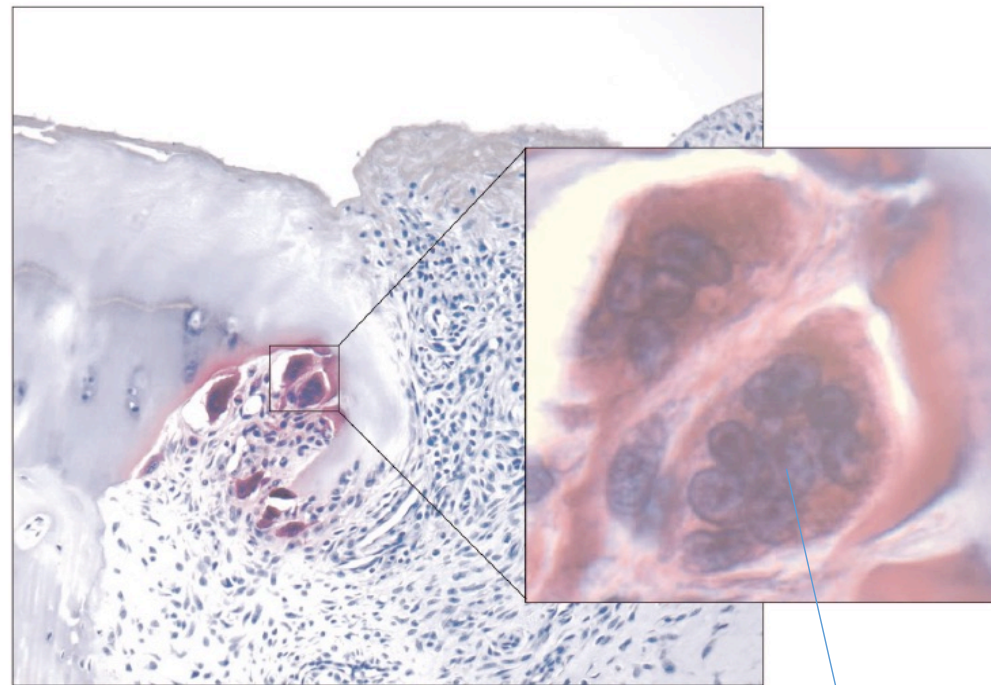


20%

Importance de l'utilisation des **probability plots** pour illustrer les résultats des études



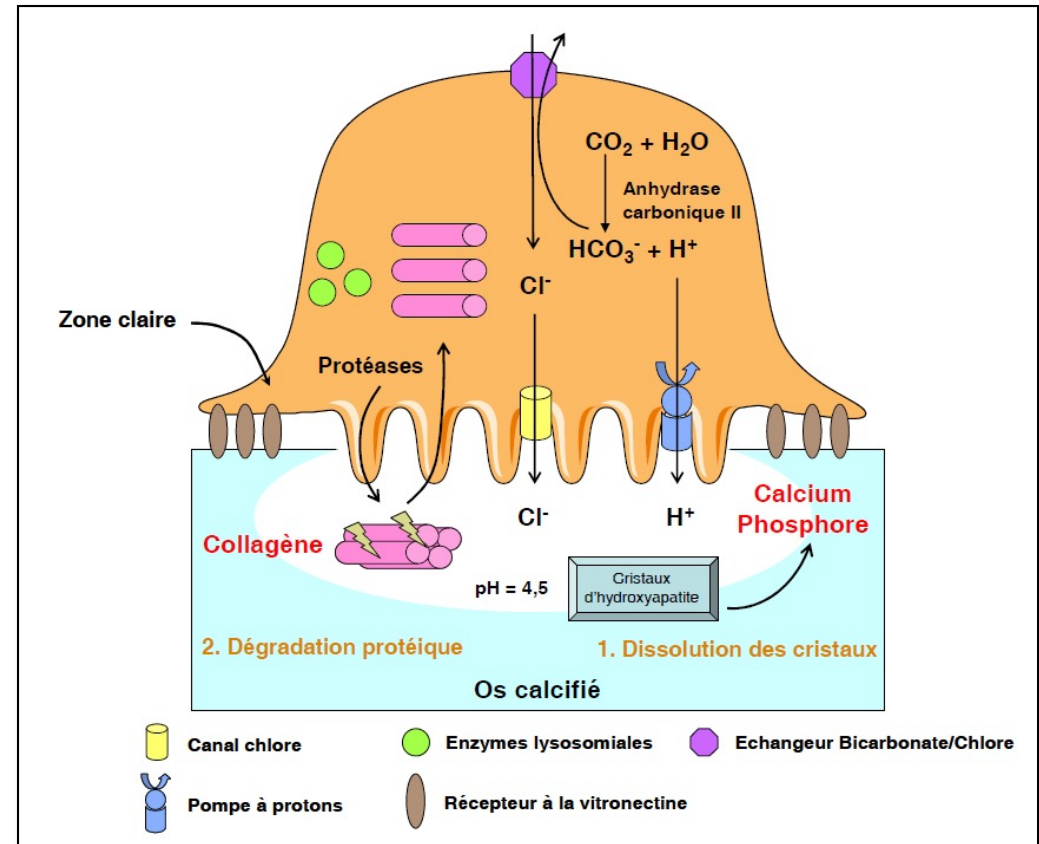
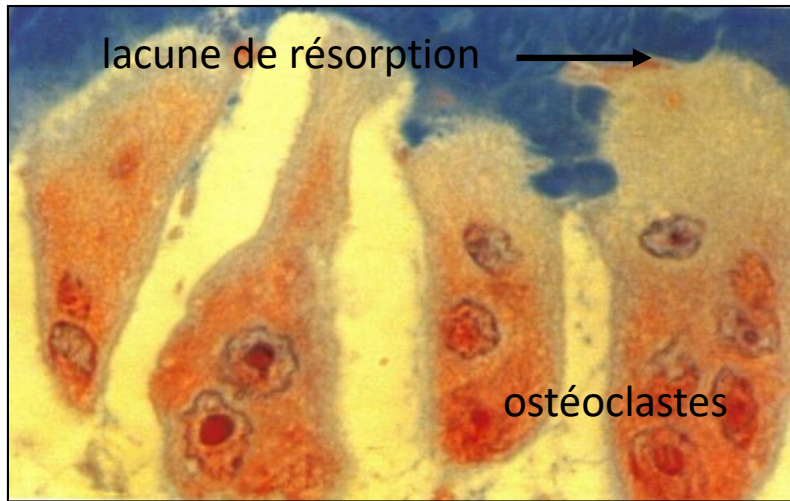
Conséquence sur le long terme des arthrites = destruction articulaire



ostéoclaste

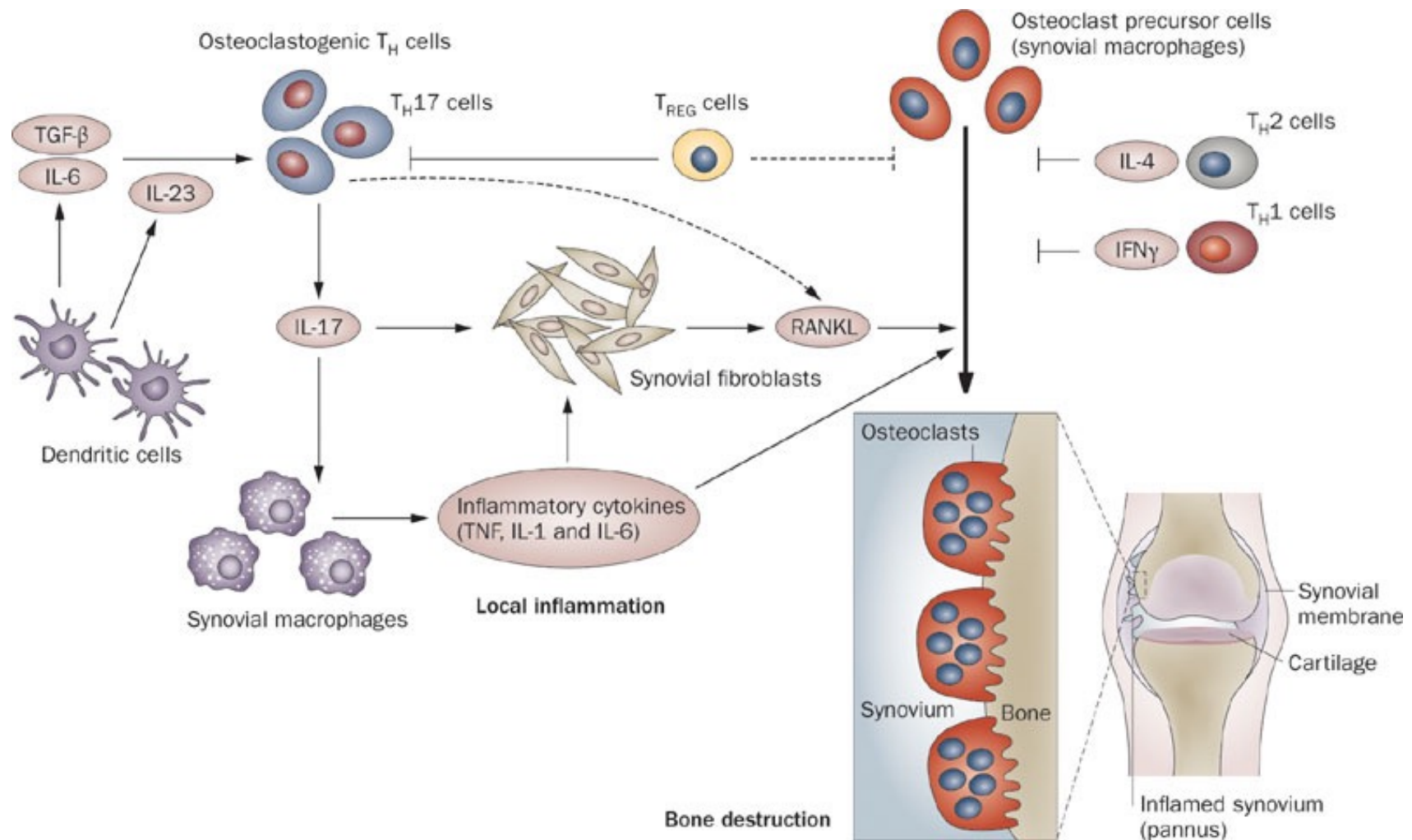
LES OSTEOCLASTES

- Les ostéoclastes: cellules de la résorption osseuse



- origine : moelle osseuse, sang
cellules hématopoïétiques monocytaires
- marqueurs : TRAP5b, cathepsine K, CTX...

Mécanismes de destructions dans la PR



Comment déterminer les facteurs associés au risque de destructions articulaires chez les patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde?

Méthodologie

1. Trouver une **cohorte** de patient
2. Suivi **longitudinal**
3. Définir un critère d'étude (**outcome**) bien défini avant l'étude
4. Collection des **caractéristiques initiales**
5. Collection des **facteurs confondants** +++
6. A l'issu du suivi, **comparaison** des groupes en fonction de l'outcome
7. Modèles **d'analyse multivariées** pour éviter les facteurs confondants
8. **Force de l'association** pour l'inclure dans le quotidien

Trouver une cohorte de patient

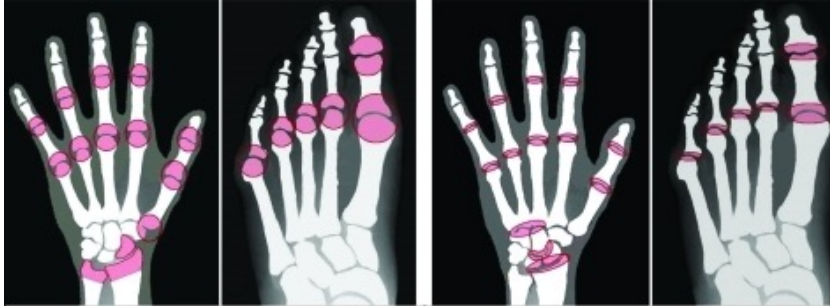
Suivi longitudinal

	SD-treated patients (number = 370)
Age, years	49.4 ± 11.4 (51.5)
Female sex	271 (73.2%)
Disease duration, weeks	15.2 ± 15.4 (57.7)
Swollen joint count in 28 joints	7.9 ± 5.4 (7)
Tender joint count in 28 joints	8.7 ± 6.9 (7)
ESR, mm/1 st hour	32.7 ± 25 (26)
CRP, mg/L	24.8 ± 37.7 (11)
<u>DAS28(ESR)-4v</u>	5.4 ± 1.2 (5.2)
IgM RF positivity	204 (55.1%)
ACPA positivity	185 (50%)
Typical erosion on radiographs	66 (17.8%)
vSHS score	6.02 ± 9.7 [54]
ACR/EULAR 2010 criteria	316 (85.4%)
HAQ score	1.03 ± 0.7 (1)
First-line agent:	
- No DMARDs	n.a.
- DMARDs without structural effect	n.a.
- Methotrexate or leflunomide	370 (100%)
- Other DMARDs with structural effect	n.a.
- Tumor necrosis factor blockers alone or in combination	n.a.

Cohorte de 370 patients suivis sur 1 an
Caractéristiques à l'inclusion

Définition du critère de jugement principal (outcome)

- Choix de définition des « progressseurs rapides »
- Score radiologique de destruction des articulations



The image displays four hand radiographs arranged in a 2x2 grid. The left column shows the dorsal view of the hand, and the right column shows the lateral view. The top row illustrates the sites for the Erosion score, with pink circles marking 14 sites on the hand and 6 sites on the foot. The bottom row illustrates the sites for the JSN score, with pink circles marking 13 sites on the hand and 6 sites on the foot.

Erosion score	JSN score
(14 sites/hand×2) (6 sites/foot×2)	(13 sites/hand×2) (6 sites/foot×2)
8-point scale = 0–3.5	9-point scale = 0–4.0
Maximum score: 3.5×40 = 140 → 145	Maximum score: 4×38 = 152 → 145
Total score (maximum normalised erosion and JSN score = 290)	

- RRP was defined as change in **vSHS** (Δ vSHS) ≥ 5 at 1 year

A l'issu du suivi, comparaison des groupes en fonction de leur progression radiologique

	With RRP (number = 41)	Without RRP (number = 329)	<i>P</i> value ^a
Age, years	49.8 ± 12 (52.7)	49.3 ± 11.5 (7)	0.6
Sex	31 (75.6%)	240 (73%)	0.85
Disease duration, weeks	18.6 ± 8.4 (18.6)	14.7 ± 8.1 (13)	0.007
SJC in 28 joints	8.6 ± 6.1 (8)	7.8 ± 5.3 (7)	0.5
< 14	31 (75.6)	285 (86.6)	
14 to 20	6 (14.6)	32 (9.7)	0.08
≥ 20	4 (12.2)	12 (3.6)	
TJC in 28 joints	8.3 ± 6.3 (7)	8.7 ± 6.9 (7)	0.97
ESR, mm/1 hr	32.6 ± 21.3 (30)	32.7 ± 25.4 (25)	0.5
CRP, mg/L	26.2 ± 27.9 (14)	24.6 ± 38.7 (11)	0.12
< 4	4 (9.7)	89 (27.1)	
4 to 35	25 (61)	168 (51.1)	0.04
≥ 35	12 (29.3.8)	72 (21.9)	
Elevated ESR or CRP level	38 (90.3)	289 (87.8)	0.45
DAS28(ESR)-4v	5.3 ± 1.2 (5.4)	5.3 ± 1.2 (5.2)	0.8
RF positivity	29 (70.7)	175 (53.2)	0.04
ACPA positivity	31 (75.6)	154 (46.8)	0.0008
RF or ACPA positivity	32 (78)	190 (57.8)	0.01
HAQ score	0.95 ± 0.6 (1)	1.04 ± 0.7 (1)	0.5
Typical RA erosion	18 (44)	48 (14.6)	< 0.0001
Prednisone ≥ 7.5 mg/d	2 (4.9)	35 (10.6)	0.4
≥ 5 mg/d	7 (17.7)	91 (27.7)	0.19
Delay before 1st DMARD initiation ≥ 6 months after RA onset	22 (53.7)	147 (44.7)	0.32
Satisfaction of 2010 ACR/EULAR criteria	38 (92.7)	278 (84.5)	0.24

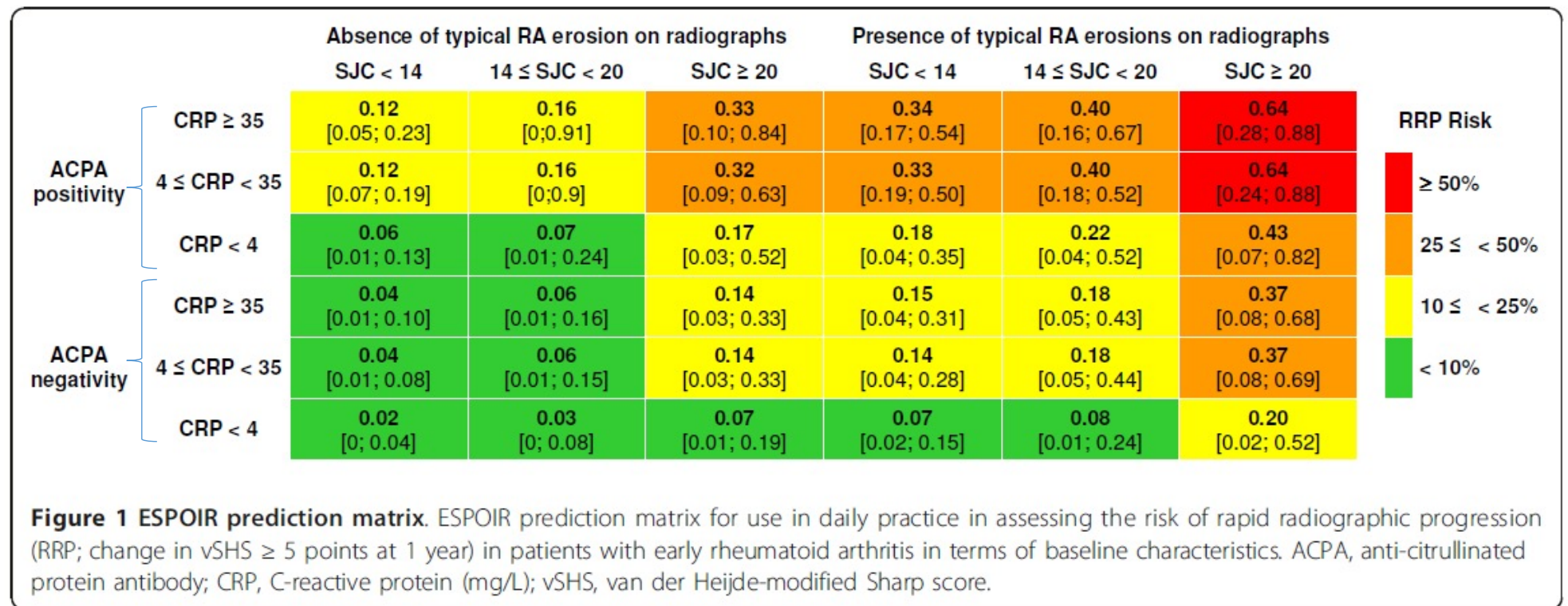
Analyse multivariée

	Estimate	Standard Error	z value	P value
Swollen joint count 14 to 20	0.27	0.53	0.52	0.60
Swollen joint count ≥ 20	1.25	0.68	1.84	0.06
CRP 4 to 35 mg/L	0.83	0.57	1.45	0.15
CRP ≥ 35 mg/L	0.86	0.63	1.36	0.17
ACPA status	1.11	0.40	2.75	0.006
Typical RA erosion	1.31	0.63	3.53	0.0004
Intercept	-3.94	0.58	-6.74	1.62e-11

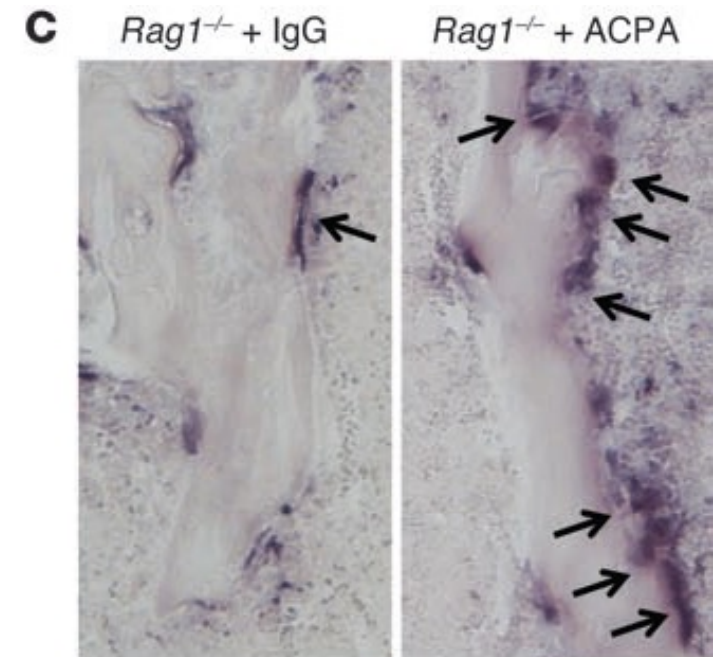
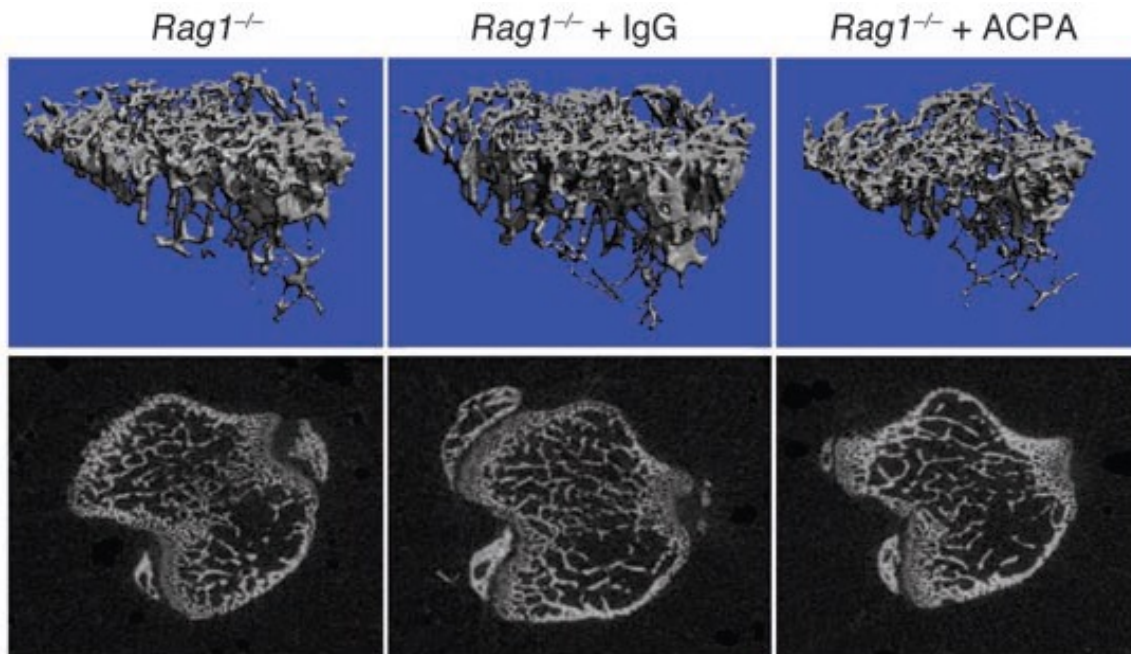
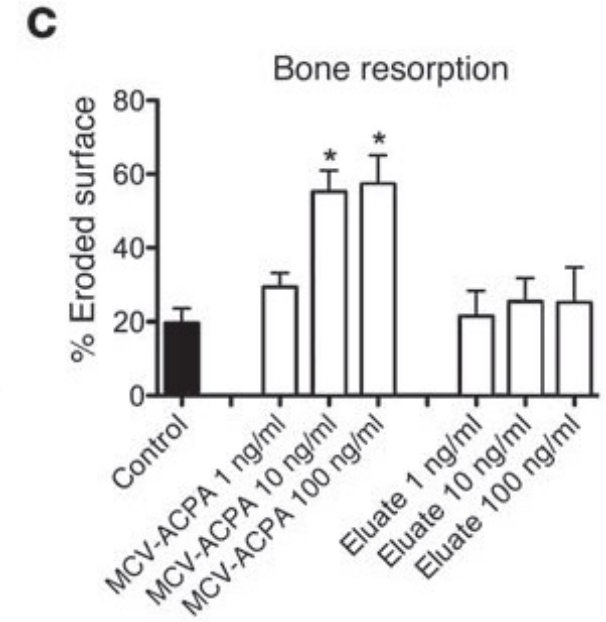
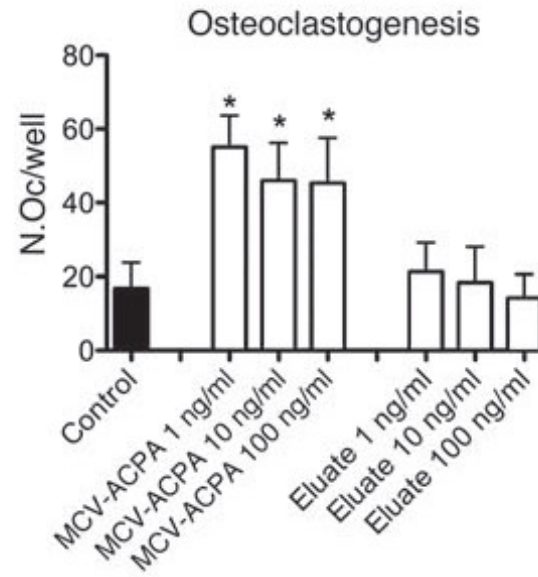
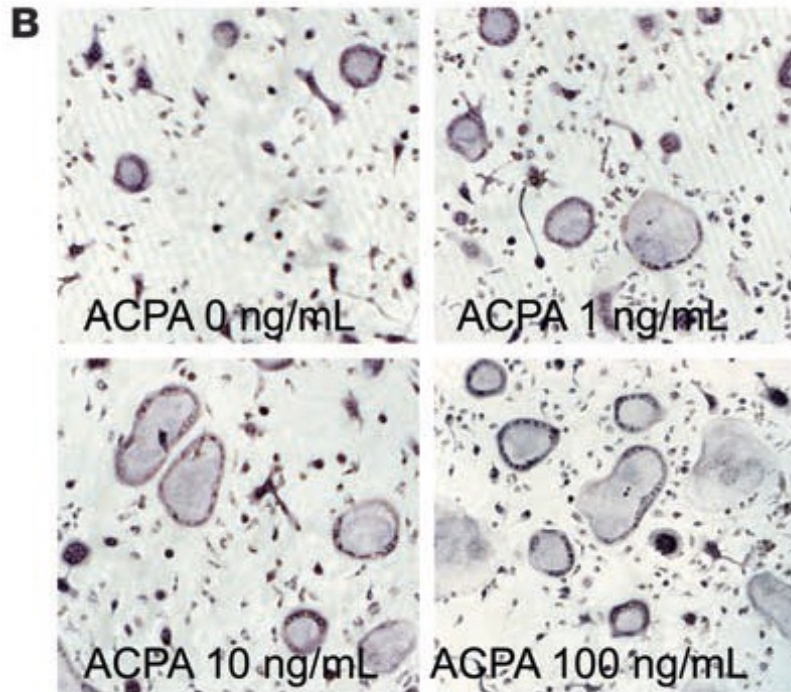
Facteurs associés au risque de progression radiologique rapide

- Formes polyarticulaires
- Début aigu et brutal
- CRP élevée
- Présence d'ACPA
- Survenue de destruction précoce

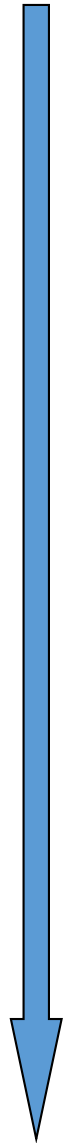
Proposition d'une matrice de prédiction



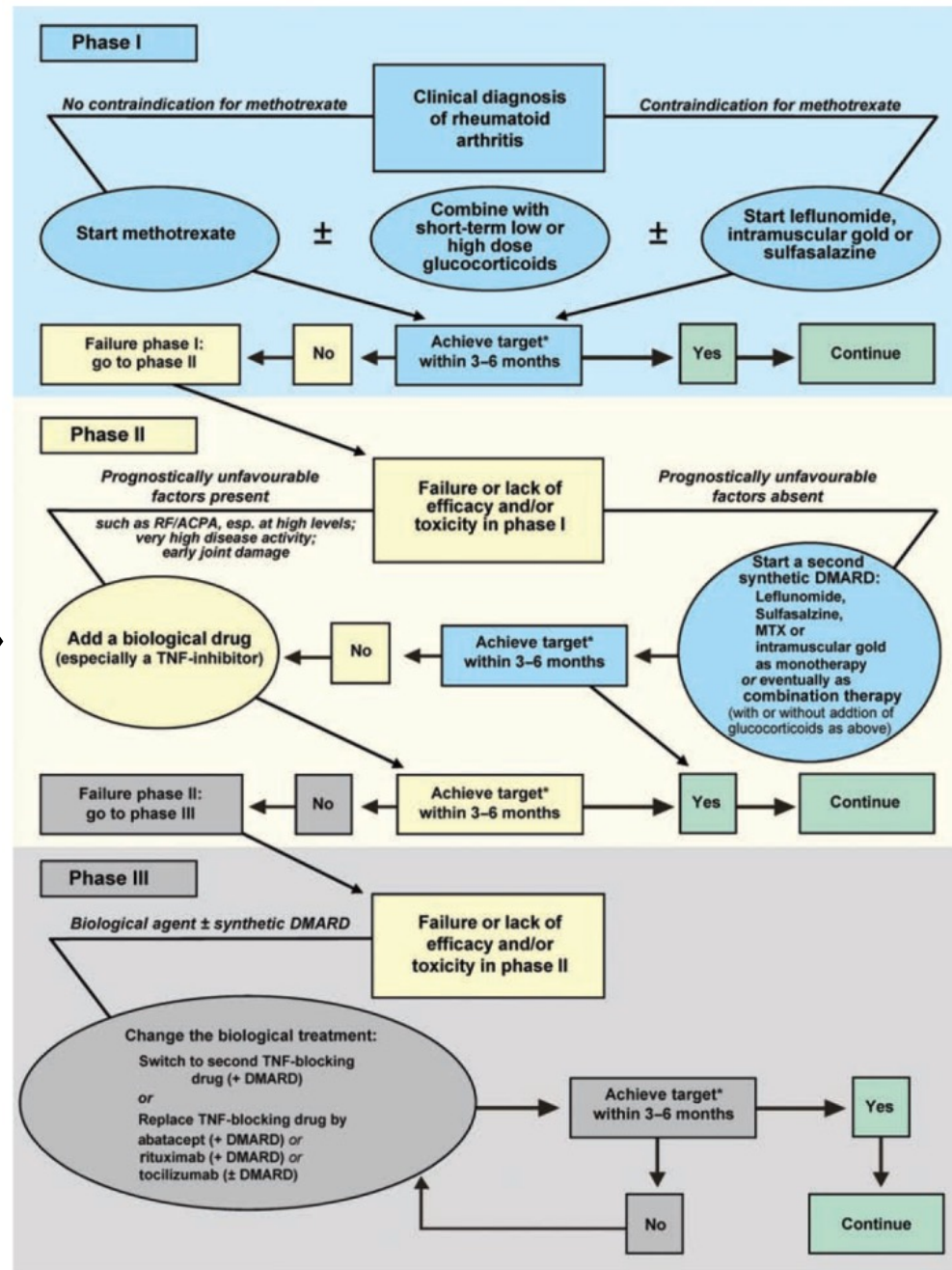
Les ACPA induisent l'ostéoclastogenèse



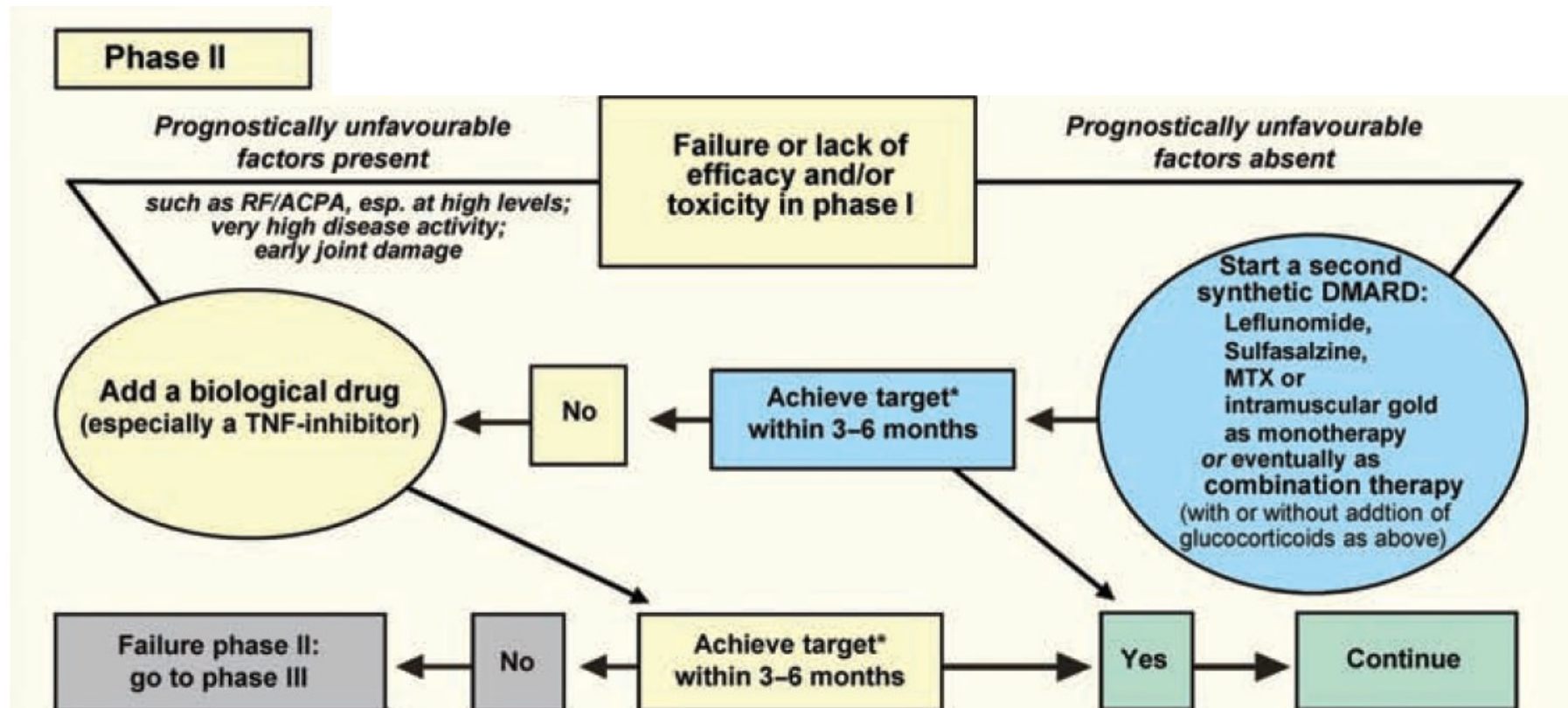
Prise en charge par « étape »



« Intensification »



* The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity



Passage aux biothérapies en fonction de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostics

Conclusion

- Existence de biomarqueurs de mauvais pronostics actuellement utilisés en clinique pour guider le traitement des patients

2 problématiques de médecine personnalisée

1. *Quels sont les patients à risque de destruction articulaire ?*

2. **Comment faire le choix thérapeutique le plus adapté?**

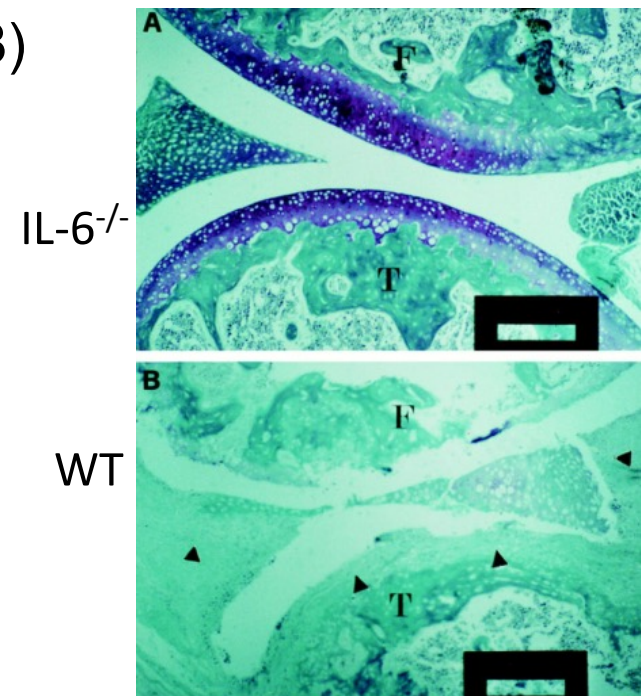
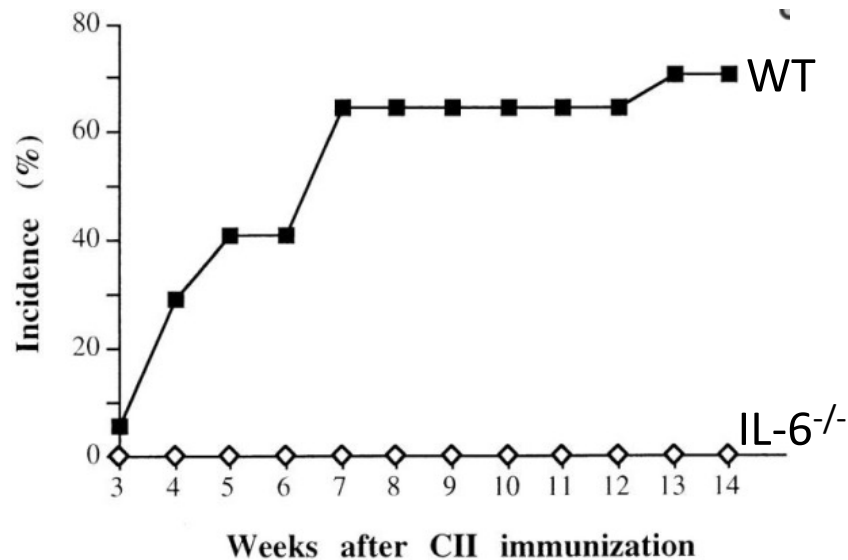


Enjeu de la **médecine de précision** au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Thérapeutiques ciblées en rhumatologie

Stratégie de développement des thérapeutiques ciblées

- Du fondamental à l'application clinique
- Découverte de cibles thérapeutiques
- Exemple IL-6R :
 - Gène de l'IL-6 découvert début années 80
 - Pléiotrope : macrophage, hépatocyte, cellule B...
 - Augmenté dans la PR (1988)
 - Souris IL-6^{-/-} protégées de l'arthrite (1998)



Thérapeutiques ciblées actuellement utilisée en rhumatologie

Cibles



Cytokine

- **TNF** = infliximab (Ac chimérique)
= adalimumab (Ac humanisé)
= Golimumab (Ac humanisé)
= Certolizumab (Ac humanisé Pegylé)
= Etanercept (Protéine recombinante)
- **IL-6R** = Tocilizumab (Ac humanisé)
- **IL-1** = Anakinra (Protéine recombinante)

Cellule

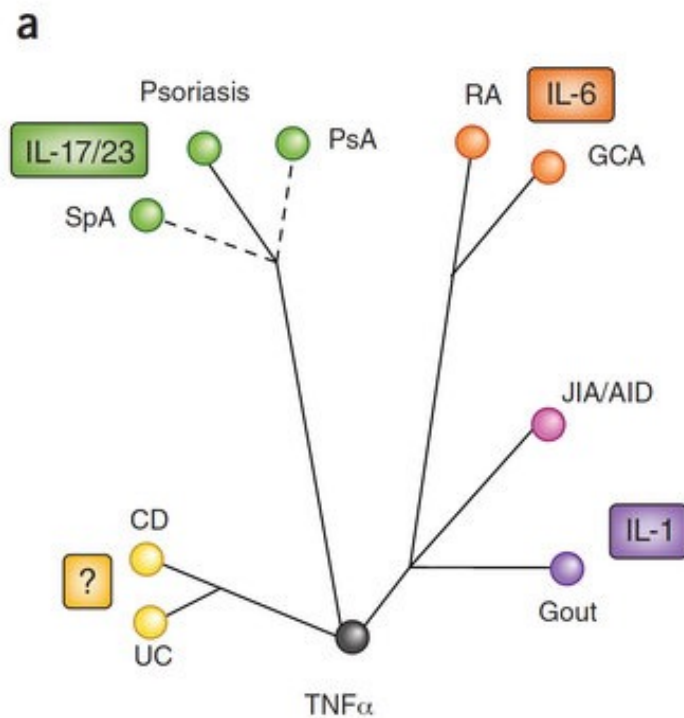
Lymphocyte B

- Anti-CD20: rituximab (IV)
(Ac chimérique)

Lymphocyte T

- CTLA4Ig = abatacept (IV)
(Protéine recombinante)

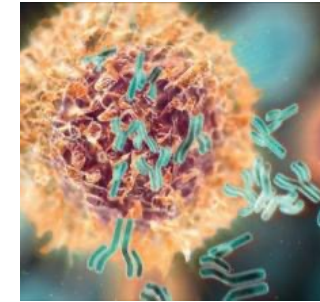
Options thérapeutiques actuelles dans la polyarthrite rhumatoïde



b

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Light Green	Grey
Psoriasis	Green	Grey	Grey	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Ankylosing spondylitis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secucinumab*

Biothérapies ciblées



Notions de thérapie ciblée :

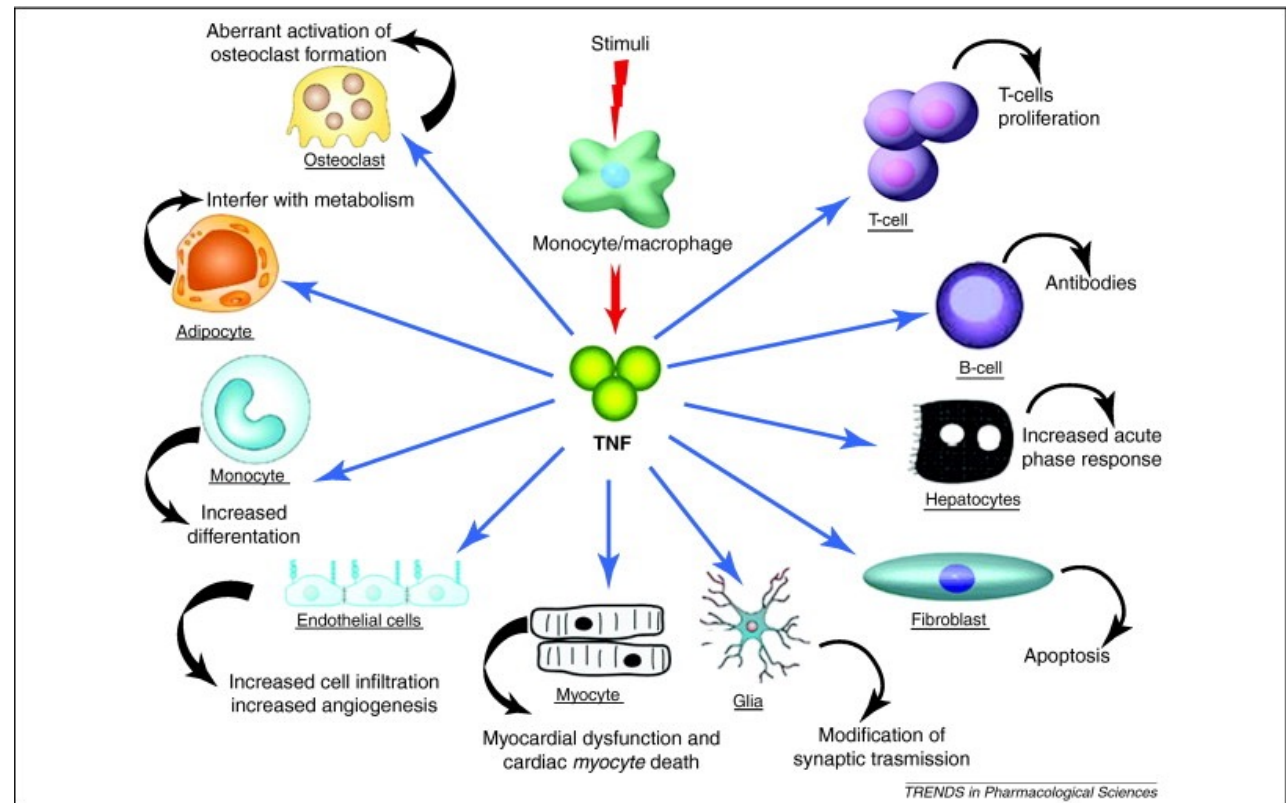
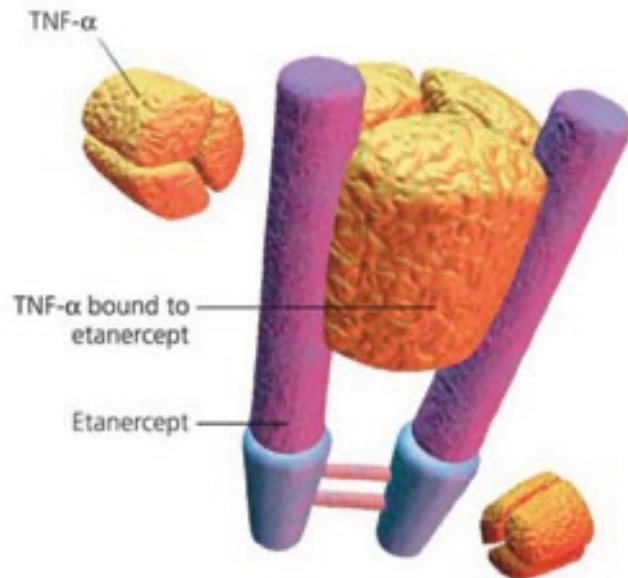
Sur une molécule soluble, ex TNF α . Mais effets systémiques multiples !

Sur un récepteur membranaire, ex IL-6R. Mais nombreuses cellules l'expriment !

Sur une cellule, ex CD20 du lymphocyte B.

- **Anti-TNF alpha :**

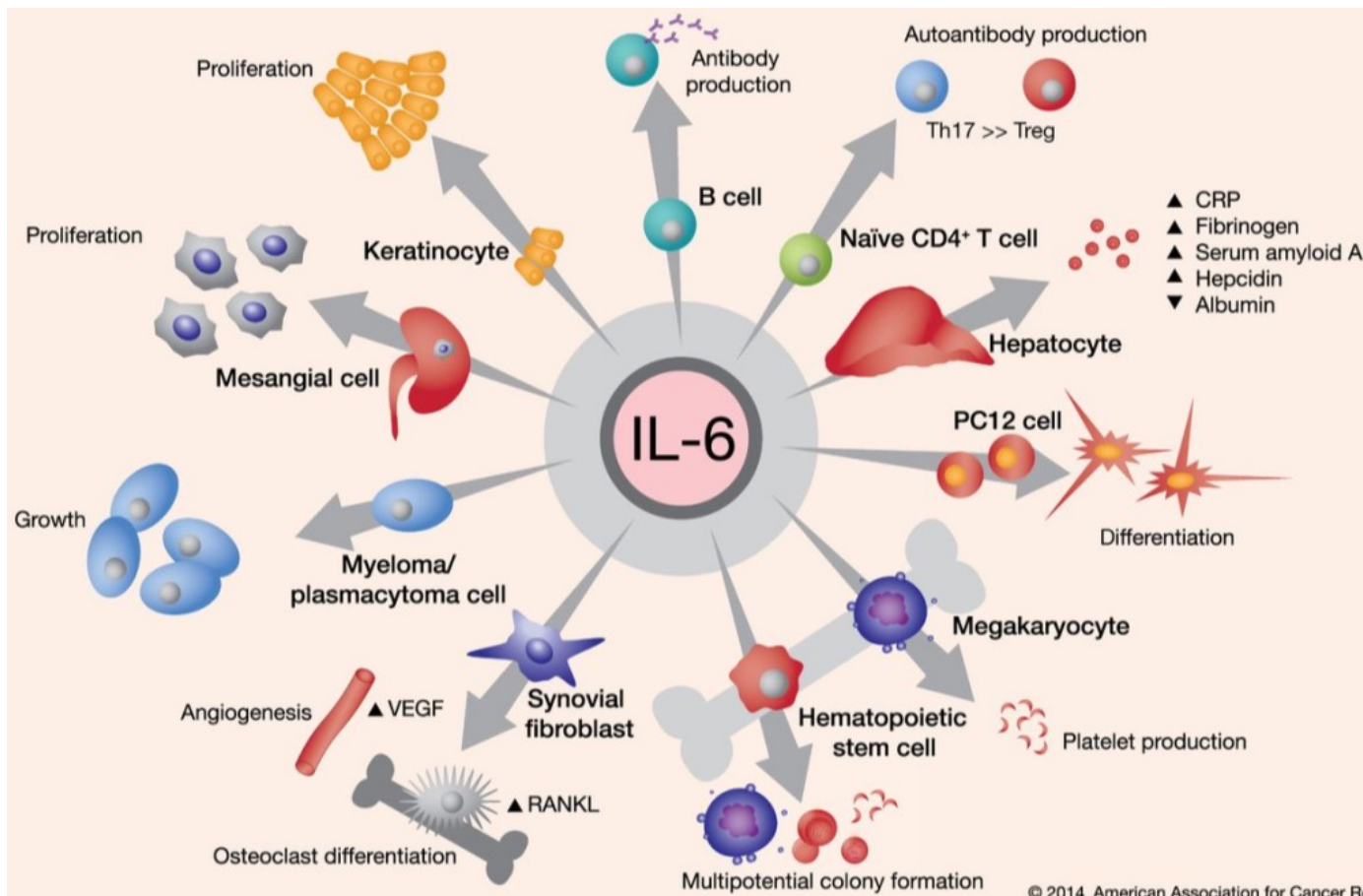
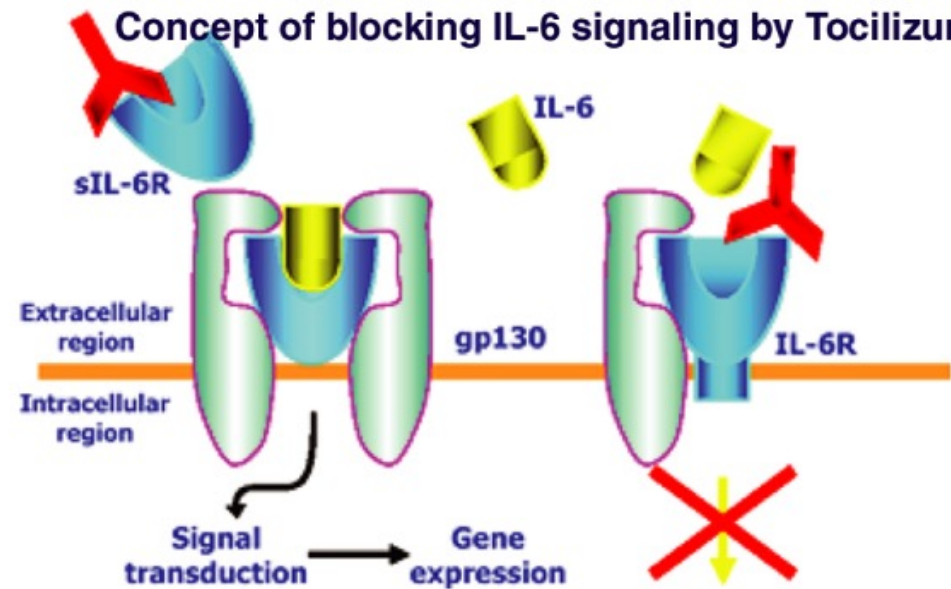
- Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab
- Etanercept



Biothérapies ciblées

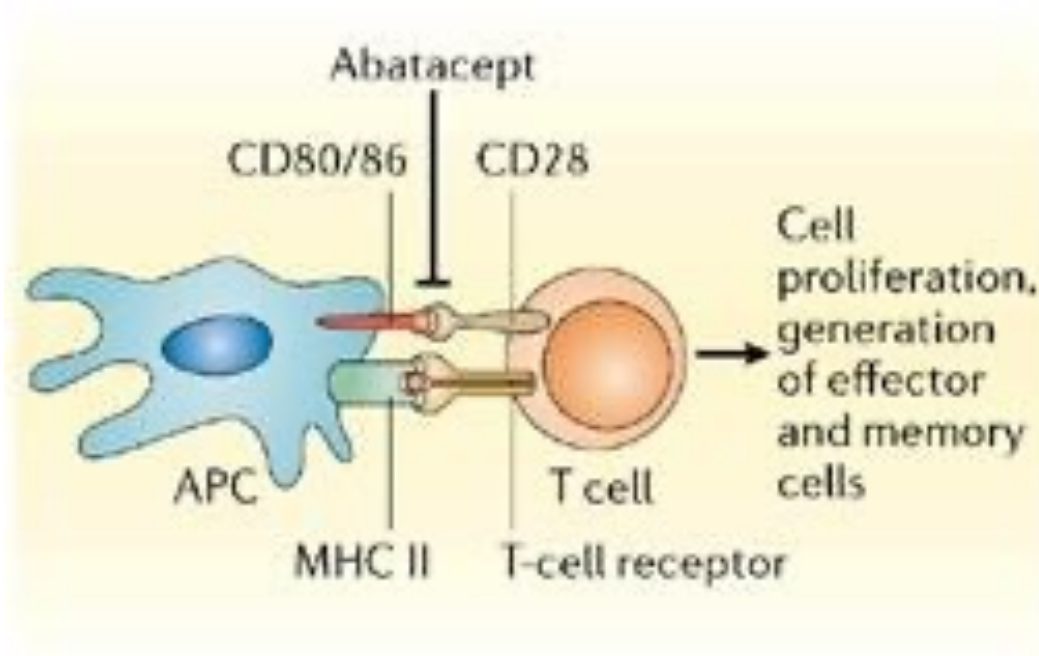
- Tocilizumab : anti IL-6R

Concept of blocking IL-6 signaling by Tocilizumab

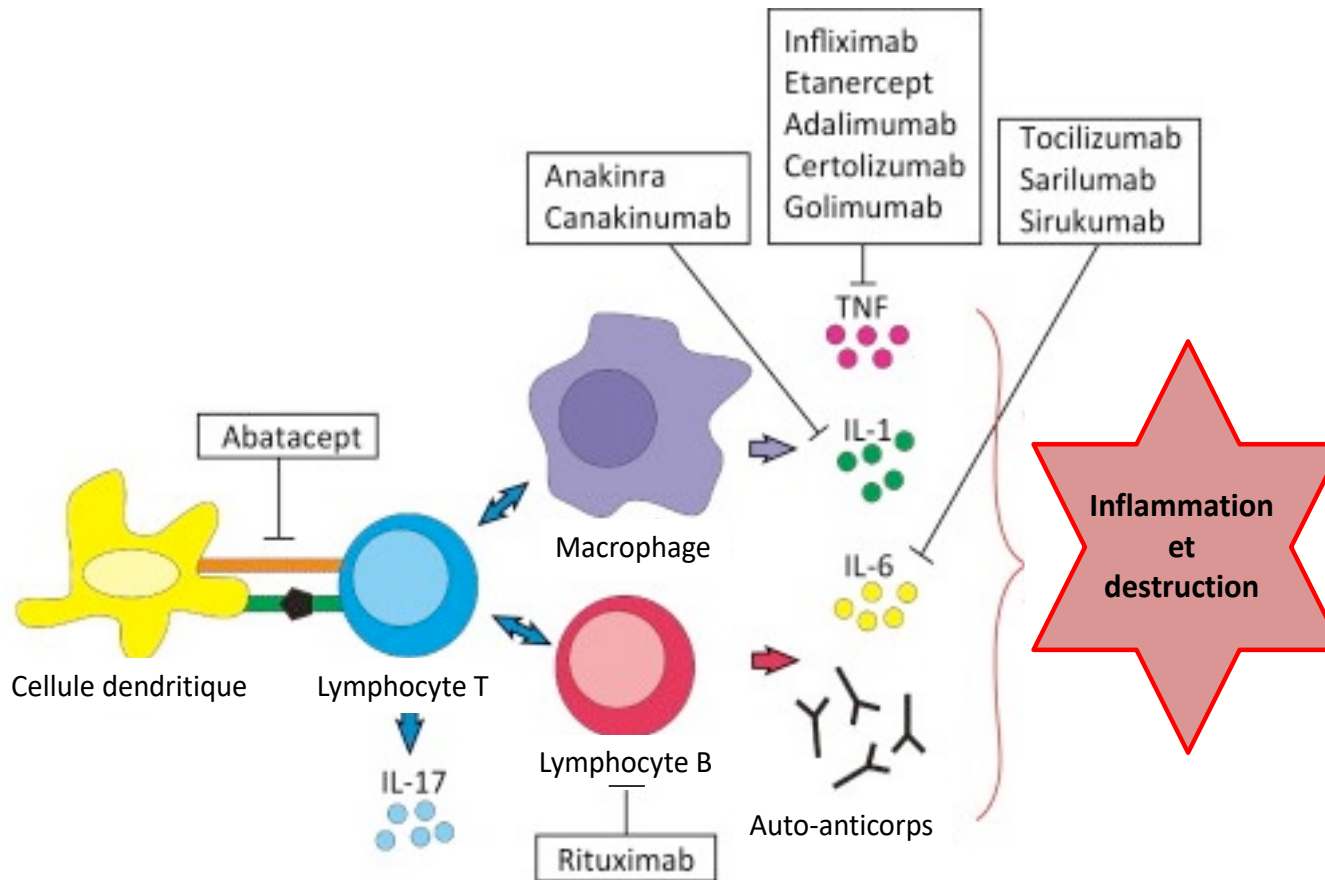


Biothérapies ciblées

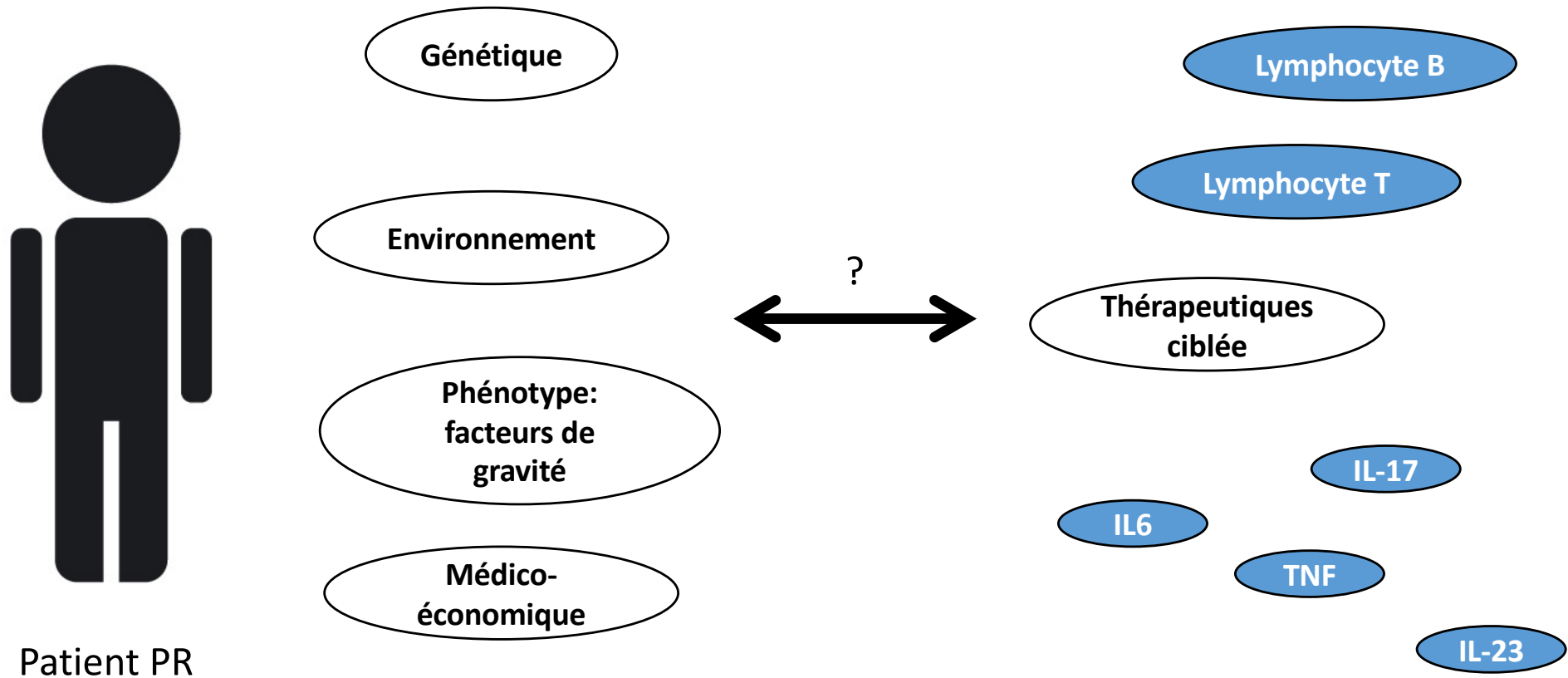
- **CTLA4 Ig : abatacept**
 - Inhibiteur du signal de co-stimulation entre CD80/CD68 et CD28
 - Impossibilité d'activation des lymphocytes T



Biothérapies ciblées



Comment prédire la meilleure stratégie?



Nécessité de bons biomarqueurs

- **Génétique**
- **Tissu synovial**
 - Histologie
 - Expression génique
- **Liquide articulaire**
- **Sang périphérique**
 - Sérum
 - Cellules
 - Expression génétique
 - Dosage du médicaments et des anticorps anti-médicaments
- **Biomarqueurs « classiques »** : CRP, activité de la maladie ..

Exemple des maladies monogéniques

- Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (DIRA) -> Anakinra
- Deficiency of Interleukin-36-Receptor Antagonist (DITRA) -> IL-36RA
- Etc

- ***efficacité assez spectaculaire des traitements ciblés dans les maladies monogéniques***

Exemple de la polyarthrite rhumatoïde : polygénique

Table 1. Genetic variants in candidate genes studied for their association with anti-TNF response.			
Gene	Reference SNP number*	(Possible) functional role of the genetic variant	References
<i>AFF3</i>	rs10865035	Role in RA susceptibility	(19)
	rs1160542	Role in RA susceptibility	(19)
<i>BAT2</i>	Microsatellite	Unknown	(16)
<i>BLK</i>	rs2736340	Role in RA susceptibility	(17)
<i>CCL21</i>	rs2812378	Role in RA susceptibility	(19)
<i>CD28</i>	rs1980422	Role in RA susceptibility	(17)
<i>CD40</i>	rs4810485	Role in RA susceptibility	(19)
<i>CD58</i>	rs11586238	Role in RA susceptibility	(17)
<i>CD226</i>	rs763361	Role in RA susceptibility	(19)
<i>CHUK</i>	rs2230804	NF-κB induction and subsequent TNF induction	(18)
	rs11595324	NF-κB induction and subsequent TNF induction	(18)
	rs11591741	NF-κB induction and subsequent TNF induction	(18)
<i>CTLA4</i>	rs3087243	Role in RA susceptibility	(19)
	rs231775	Role in RA susceptibility	(19)
<i>D6S222</i>	Microsatellite	Unknown	(16)

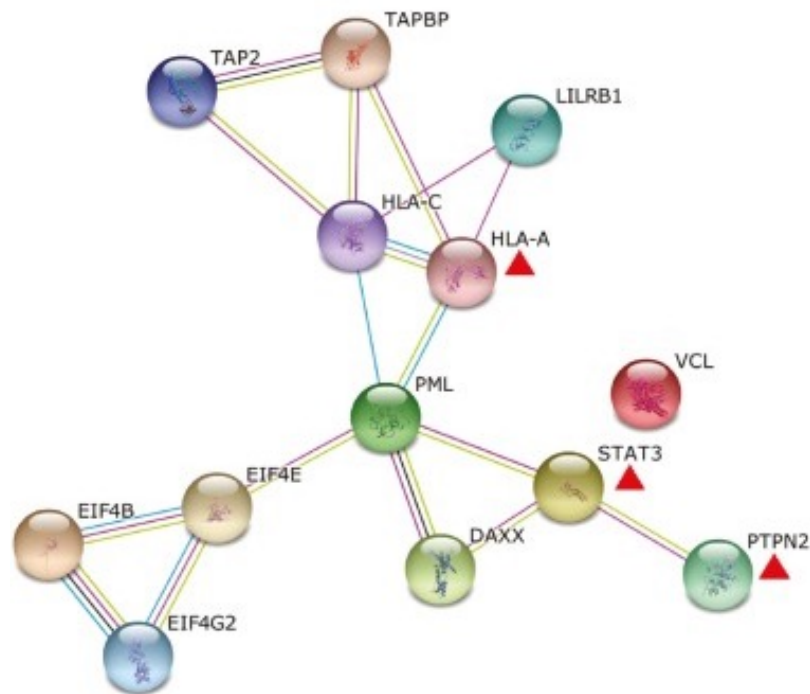
Gene	Reference SNP number*	(Possible) functional role of the genetic variant	References
<i>D6S273</i>	Microsatellite	Unknown	(16)
<i>FCGR2A</i>	rs1801274	Effect on the affinity for the binding of human IgG	(6 and 39)
<i>FCGR3A</i>	rs396991	Effect on the affinity for the binding of human IgG	(6, 7, 9, 39 and 40)
<i>HLA region</i>	Shared epitope	Associated with RA susceptibility and severity and MTX response	(6, 16, 25, 41 and 42)
<i>IKKB</i>	rs10958713	Inhibitor of NF- κ B and subsequent TNF induction	(18)
	rs11986055	Inhibitor of NF- κ B and subsequent TNF induction	(18)
<i>IL1B</i>	rs16944	Increased IL-1B production	(43)
	rs1143634	Possibly associated with IL-1 beta production	(25 and 43)
<i>IL2</i>	rs6822844	Regulation of immune responses, role in RA susceptibility	(19)
<i>IL2RA</i>	rs2104286	Role in RA susceptibility	(17)
<i>IL2RB</i>	rs3218253	Role in RA susceptibility	(17)
<i>IL10</i>	rs1800896	Associated with IL-10 production	(1)
	Microsatellites IL10.R and IL10.G	Associated with IL-10 secretion	(11 and 44)
<i>IL1RN</i>	VNTR in intron 2	Associated with enhanced IL-1 beta production	(1 and 43)
	rs419598	Unknown	(25)
<i>IRAK3</i>	rs11541076	Negative regulator of Toll-like receptor signalling, role in RA susceptibility	(18)
<i>KIF5A</i>	rs1678542	Role in RA susceptibility	(19)
<i>LST-1</i>	rs1052248	Unknown	(3)
	rs2256965	Unknown	(3)
<i>LTA</i>	rs909253	LTA haplotype effect on <i>in vitro</i> TNF- α production	(3 and 6)
	rs746868	LTA haplotype effect on <i>in vitro</i> TNF- α production	(5 and 6)
	rs2229094	LTA haplotype effect on <i>in vitro</i> TNF- α production	(3, 5 and 6)
	rs1041981	LTA haplotype effect on <i>in vitro</i> TNF- α production	(3, 5 and 6)
	rs2239704	LTA haplotype effect on <i>in vitro</i> TNF- α production	(3)
<i>MICA</i>	Microsatellite	Unknown	(16)
<i>MyD88</i>	rs7744	Regulator of Toll-like receptor signalling, role in RA susceptibility	(18)
<i>NFkB2</i>	rs11574851	NF- κ B signalling, role in RA susceptibility	(18)
<i>NFkBIA</i>	rs2233407	NF- κ B signalling, role in RA susceptibility	(18)
<i>PRDM1</i>	rs548234	Role in RA susceptibility	(17)
<i>PRKCQ</i>	rs4750316	Role in RA susceptibility	(19)
<i>PTPN22</i>	rs2476601	Role in RA susceptibility	(17)
<i>PTPRC</i>	rs10919563	Regulator of T-cell and B-cell antigen receptor signalling, role in RA susceptibility	(45)
<i>REL</i>	rs13031237	Role in RA susceptibility	(17)
<i>STAT4</i>	rs7574865	Role in RA susceptibility	(19)
	rs101816566	Role in RA susceptibility	(19)
<i>sIL-6R</i>	rs8192284	Increased IL-6 signalling	(20)
<i>TAGAP</i>	rs394581	Role in RA susceptibility	(17)

Gene	Reference SNP number*	(Possible) functional role of the genetic variant	References
<i>TGFB1</i>	rs1800471	Influence on TGF- β 1 production	(1 and 46)
<i>TLR2</i>	rs5743704	Pathogen recognition and activation of innate immunity, role in RA susceptibility	(18)
	rs11935252	Pathogen recognition and activation of innate immunity, role in RA susceptibility	(18)
<i>TLR4</i>	rs7045953	Pathogen recognition and activation of innate immunity, role in RA susceptibility	(18)
<i>TNFA</i>	rs1800630	Possible influence on TNF- α production	(3 and 5)
	rs1799964	Possible influence on TNF- α production	(3 and 5)
	rs1799724	Affects the transcription efficiency of TNF- α	(5 and 10)
	rs1800629	Influence on TNF- α production	(1, 3-6, 10, 12-15, 22, 23, 25, 41, 42, 47 and 48)
	rs361525	Possible influence on TNF- α production	(3, 5, 6, 10, 13, 25, 39 and 41)
	rs1800610	Unknown	(6, 10 and 41)
	TNF haplotypes	Linked to TNF- α -308G>A	(6 and 16)
<i>TNFAIP3</i>	rs13207033	Involved in TNF-mediated immune and inflammatory responses	(19)
	rs13192841	Involved in TNF-mediated immune and inflammatory responses	(19)
	rs6920220	Involved in TNF-mediated immune and inflammatory responses	(19)
	rs5029937	Involved in TNF-mediated immune and inflammatory responses	(19)
<i>TNFRSF1A</i>	rs4149570	Unknown	(6)
	rs4149621	Unknown	(6)
	rs2234649	Unknown	(6)
	rs1139417	Unknown	(10)
<i>TNFRSF1B</i>	rs1064622	Effect on apoptosis	(2, 6, 10, 40 and 47)
<i>TRAF1</i>	rs10760130	Role in RA susceptibility	(19)
	rs2900180	Role in RA susceptibility	(19)
<i>TRAF1-C5</i>	rs3761847	Role in RA susceptibility	(17)
<i>TRAF6</i>	rs540386	Role in RA susceptibility	(17)
<i>TRAILR1</i>	rs20575	Member of the TNF-receptor superfamily, role in RA susceptibility	(21)

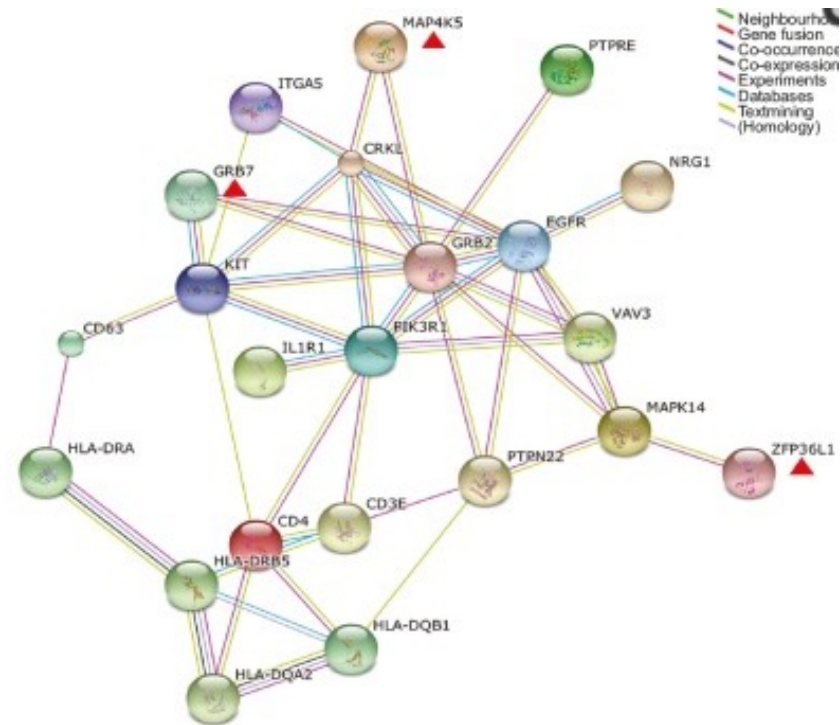
...

Exemple de la polyarthrite rhumatoïde : polygénique

Membrane synoviale PR



PBMC PR



- Neighbourhood
- Gene fusion
- Co-occurrence
- Co-expression
- Experiments
- Databases
- Textmining
- (Homology)

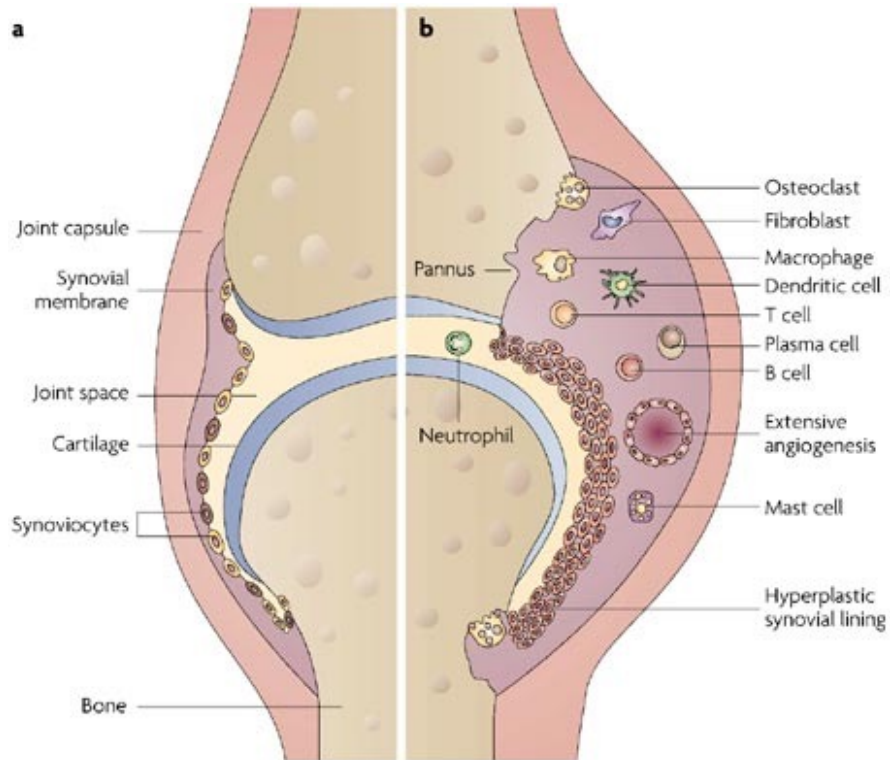
single-nucleotide polymorphisms (SNP)

Conclusion

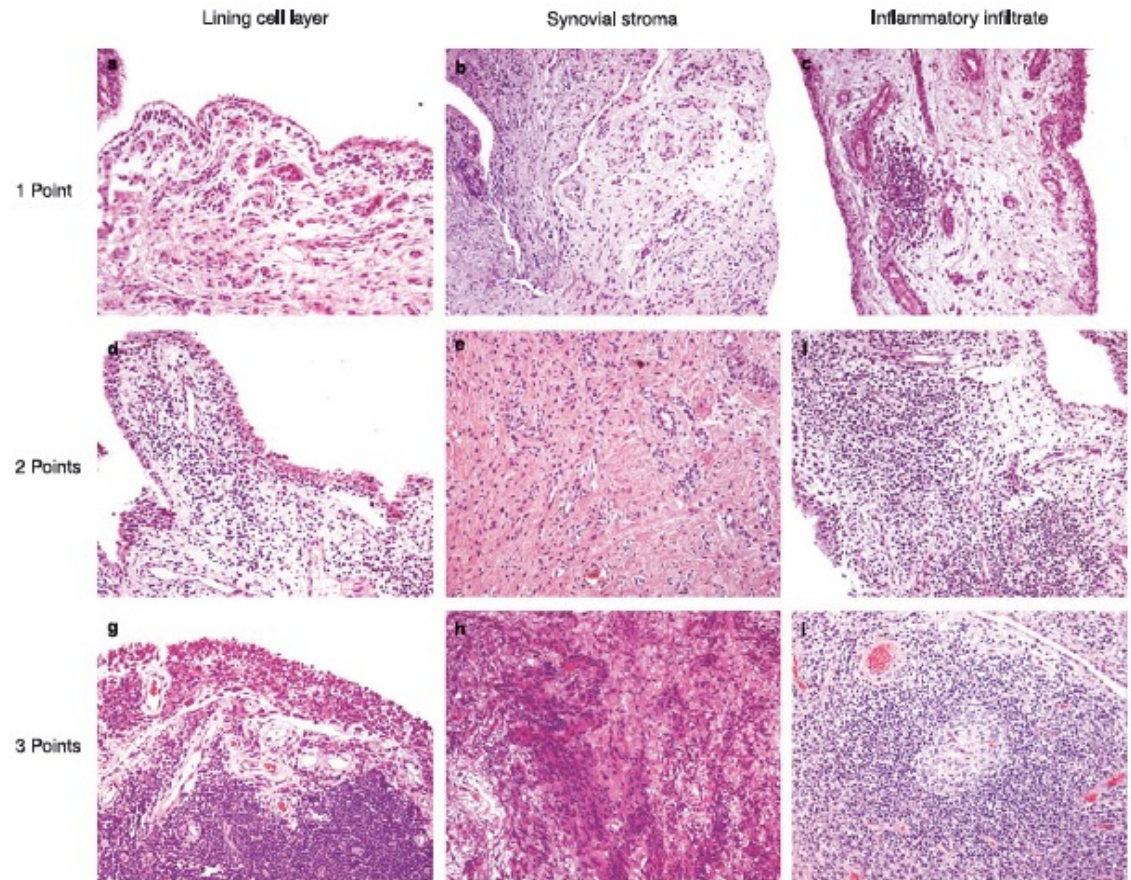
- Although progress has been made in the search for genetic polymorphisms related to anti TNF response, it has to be concluded that **no marker with high sensitivity and specificity has been identified so far ...**

Toonen EJM. Predicting response to anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients: what has genetics taught us so far? OA Arthritis 2013 Feb 02;1(1):3.

Etude du tissu cible : la synoviale

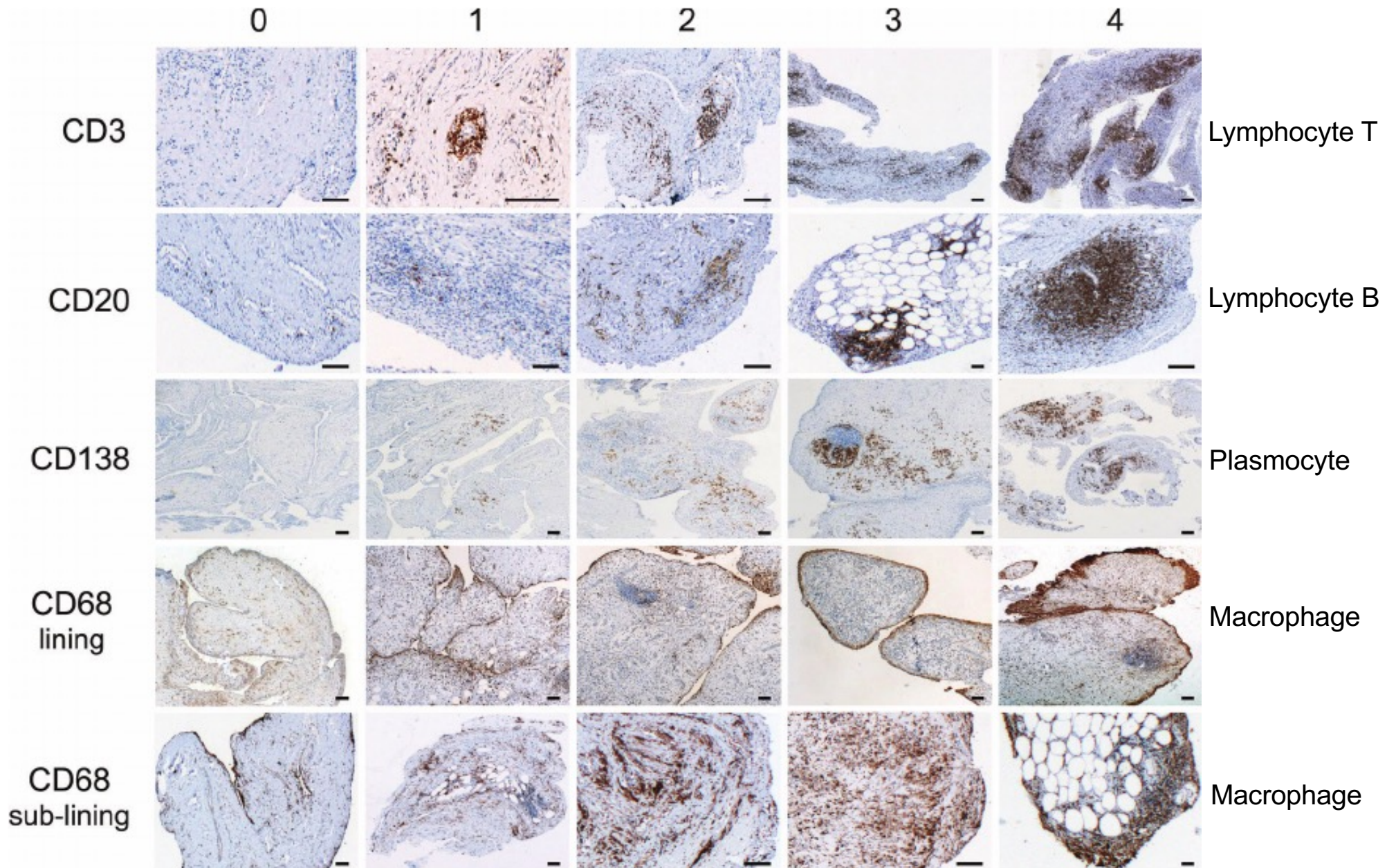


Nature Reviews | Drug Discovery



Score de Krenn

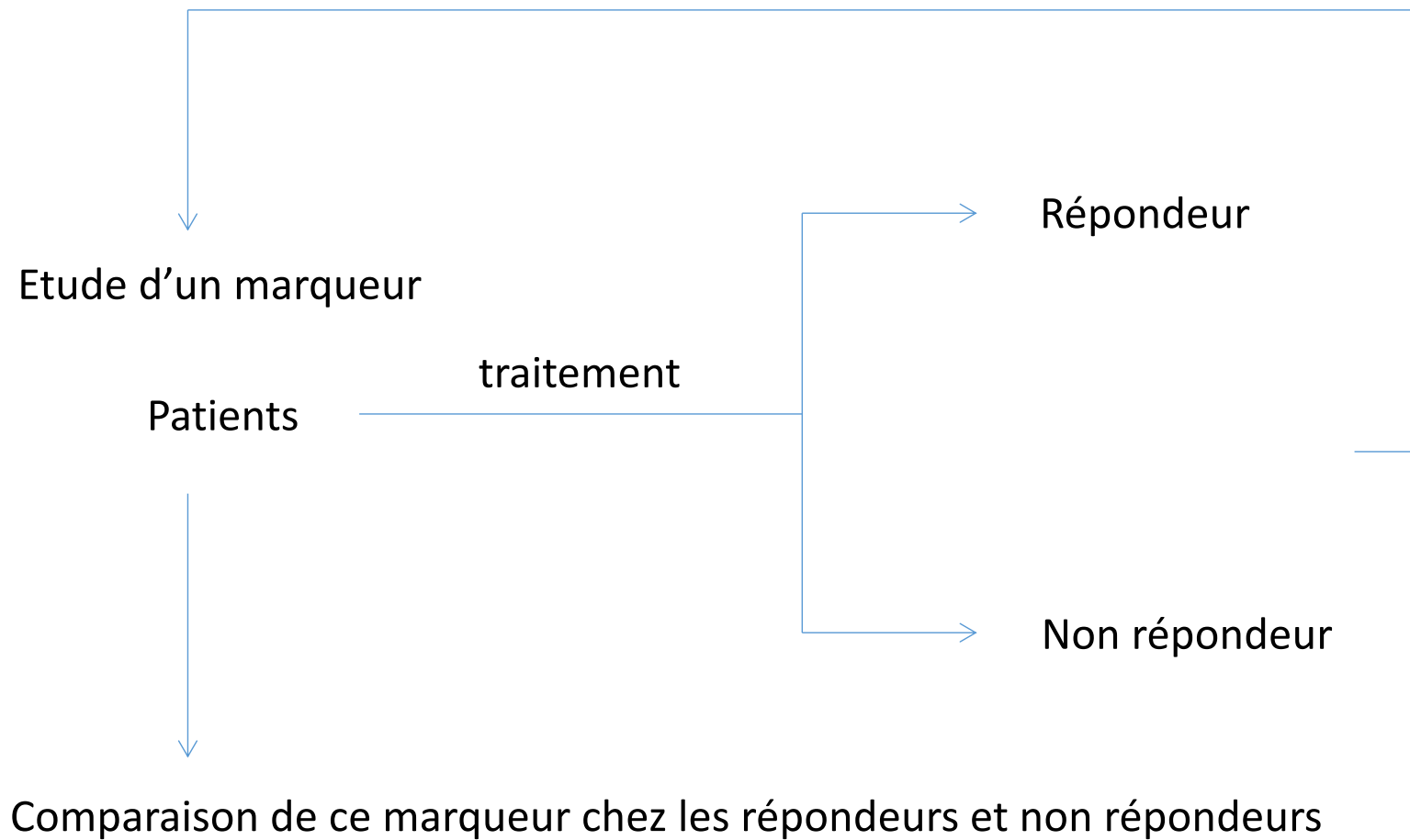
Notion de pathotype synovial



Pitzalis

Comment prouver que le type d'infiltrat synovial peut prédire la réponse à une biothérapie?

Design rétrospectif ou post-hoc

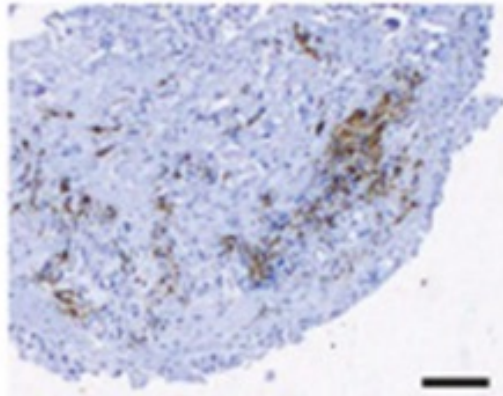


Hypothèse

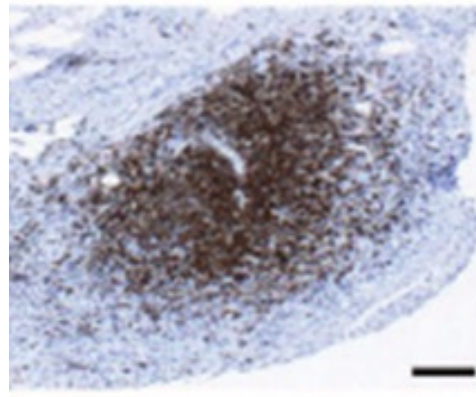
- La présence de cellules B dans le tissu synovial est prédictif d'une réponse au Rituximab
- Etude préliminaire
 - 36 patients inclus
 - Résistant au méthotrexate
 - Traitement par Rituximab
 - Biopsie synoviale avant le traitement
- Répondeur : amélioration de 1,2 du DAS28

Analyse de la synoviale

- Classification IHC pour la présence de CD20 (Gradation semi-quantitative de 0 à 4)



- Recherche de CD21 (follicular dendritic cell (FDC)) pour détecter les centres germinatifs



Résultats

	Répondeurs	Non répondeurs	
Riches en B cells	6	5	11
Pauvre en B cell	5	19	24
	11	24	35

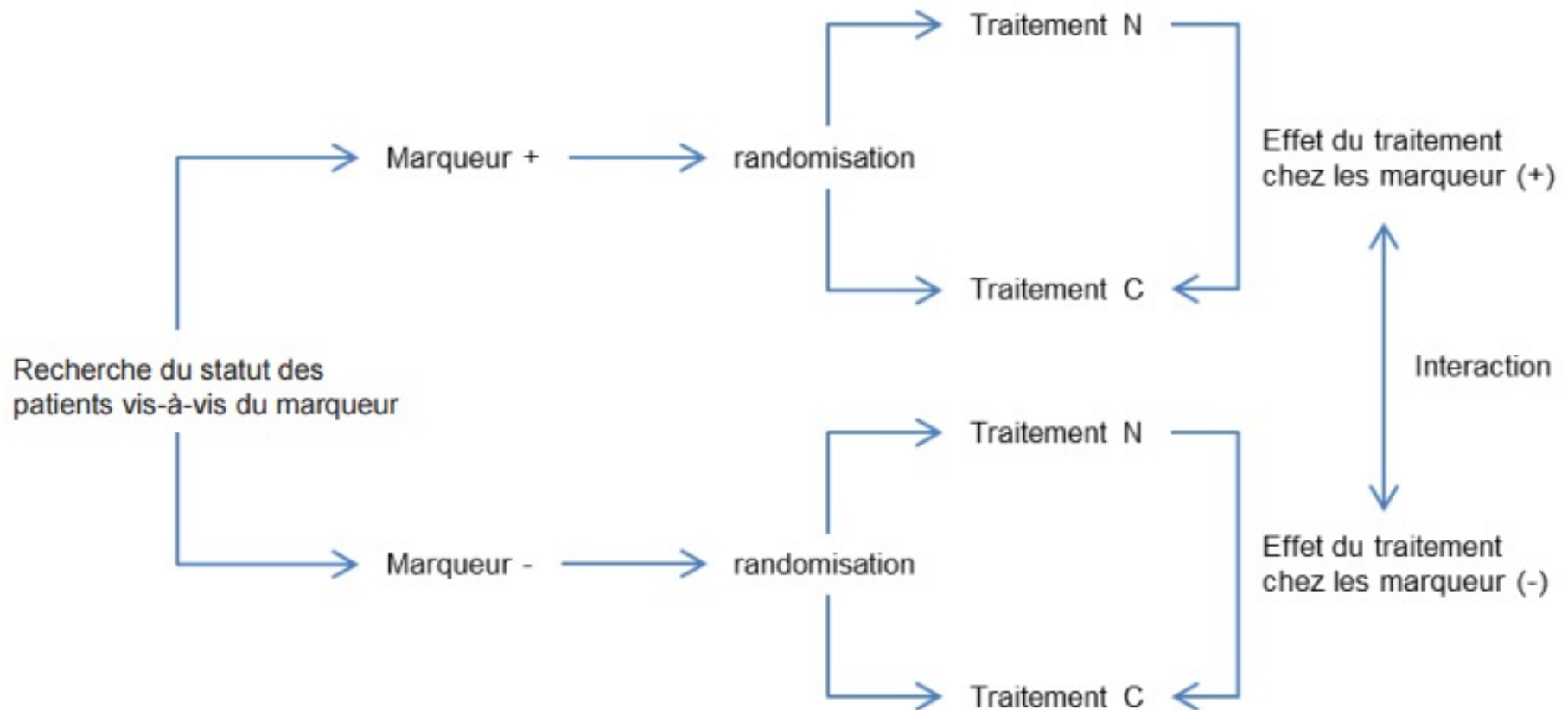
- La valeur prédictive positive de la présence de cellules B dans la synoviale pour prédire la réponse à un anti-B est de **54%**
- La valeur prédictive négative est de **79%**

Limites de cette méthode

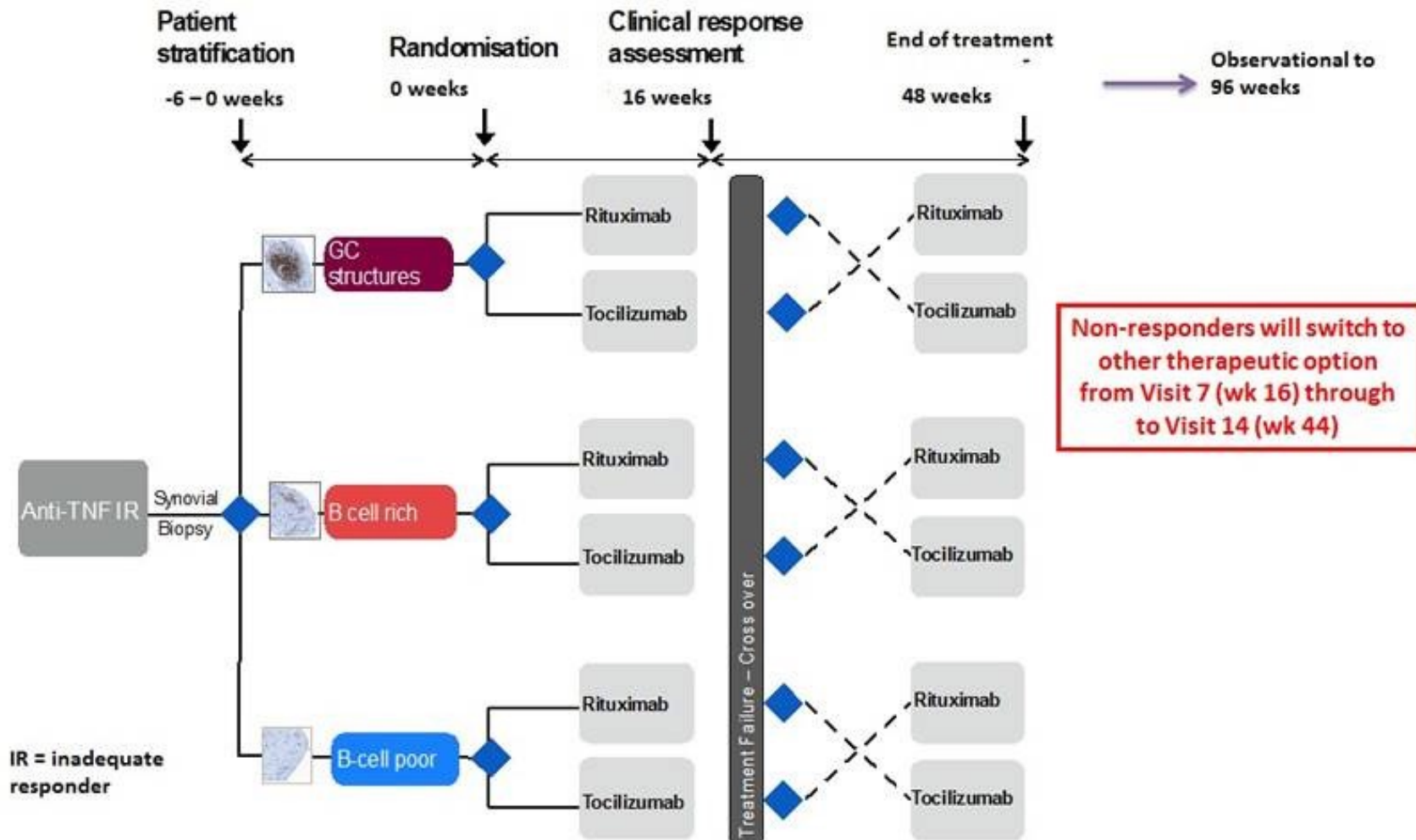
- Analyse rétrospective, risque de biais +++
- Pas de randomisation initiale
- Risque +++ de facteurs confondants
- Multiples tests statistiques si test de nombreux facteurs
- Souvent pas d'analyse multivariée

Quelle est la seule manière de prouver qu'un biomarqueur a une valeur prédictive dans la réponse à un traitement ?

Méthodologie: comment valider de manière rigoureuse l'intérêt d'un biomarqueur



Etudes randomisées contrôlées en cours



Etude transcriptomique synoviale



- ➔ Analyse de biopsie synoviale, 350 gènes
Aide diagnostique: polyarthrite, spondyloarthrite et arthrose

Résultats

Differential diagnosis Nov 27, 2015

Kit n° b5uq-hmg6 Assigned on Nov 07, 2015

Clinical Observations

Hand Arthritis YES

Skin Psoriasis NO

Rheumatoid Factors YES

Notes

[Change my clinical observations](#)

Probable Diagnosis

Rheumatoid arthritis

2.0.20141026

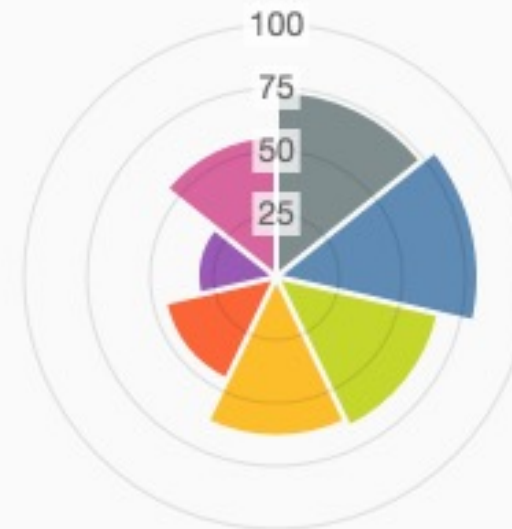
Résultats

Pathways analysis Mar 20, 2015

Kit n° 7w51-mnr4 Assigned on Mar 20, 2015

Pathways

T and B cell activation	73.92 %
Tumor Necrosis Factor	80.43 %
Type I interferon	66.31 %
Extracellular matrix	63.63 %
RAS-GTPase activation	45.55 %
Chromatin remodeling	31.49 %
Hypervascularity	56.14 %



1.0.20150305

Prédiction par des cytokines

J Rheumatol. 2013 Jul;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389. Epub 2013 May 1.

Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis.

Shimamoto K¹, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, Son Y, Inaba M, Nomura S.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVE: Biologic treatments including the humanized anti-interleukin 6 (anti-IL-6) receptor antibody tocilizumab (TCZ) provide therapeutic options for patients with rheumatoid arthritis (RA). We investigated useful biomarkers to predict the responsiveness to TCZ by measurement of serum proinflammatory cytokine concentrations.

METHODS: Serum samples were collected from 61 patients with RA before biologic treatment and at 4 weeks after initial administration of either TCZ (n = 32) or infliximab (IFX; n = 29) and from 13 healthy serum donor controls. Disease Activity Score of 28 joints (DAS28) was determined at baseline and after treatment.

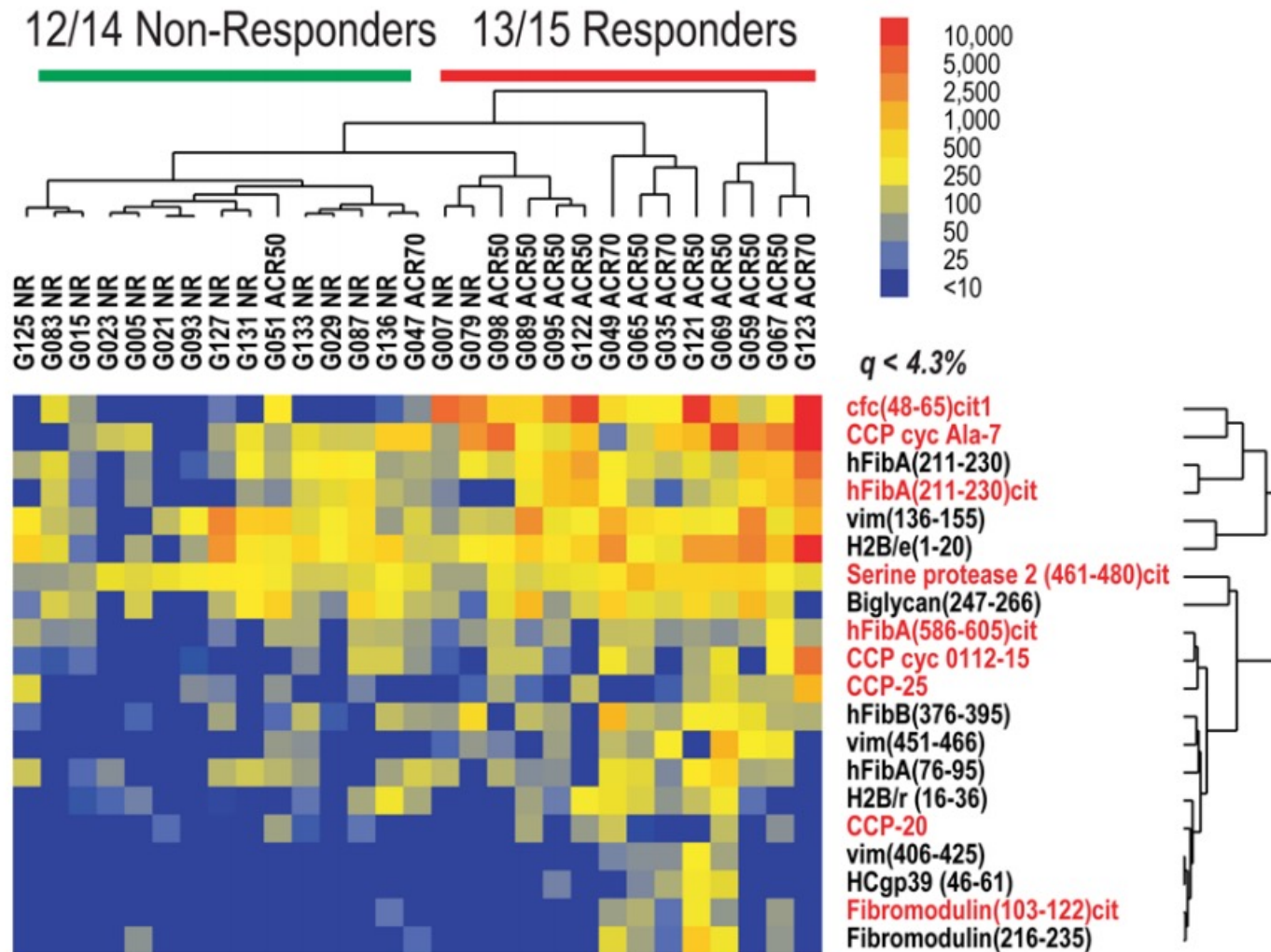
RESULTS: Although IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-17F, interferon- α , and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were all increased in sera from patients with RA compared with controls, only the IL-6 level was significantly correlated with DAS28 before treatment. The IL-6 level before treatment was positively correlated with DAS28 after TCZ treatment, and was significantly lower in TCZ-responsive patients (as judged by a post-treatment DAS28 < 3.2) than in TCZ-resistant patients (post-treatment DAS28 \geq 3.2). DAS28 after TCZ was significantly lower than after administration of IFX in patients with low pretreatment IL-6 (< 51.5 pg/ml, the mean baseline value of IL-6 in all RA patients), but not in those with high pretreatment IL-6. These results indicate that low serum IL-6 is associated with a favorable response to TCZ.

CONCLUSION: Although both TNF- α and IL-6 are major targets of therapeutic intervention in RA, baseline serum IL-6 but not baseline TNF- α level is a potential biomarker reflecting disease activity. Measurement of serum IL-6 in RA before treatment may be useful to estimate residual disease activity after TCZ treatment and to predict responsiveness to TCZ treatment.

Le paradoxe du TNF-alpha

- La présence d'un taux élevé de TNF alpha est facteur prédictif de mauvaise réponse aux anti-TNF
- Pourquoi ?
- *“Higher TNF- α production in an individual may also result in poorer response, simply due to a subtherapeutic drug dose.”*

Prédiction par des combinaisons de facteurs solubles



24-parameter autoantibody and soluble biomarker

Prédiction par les miRNA

Castro-Villegas et al. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:49
DOI 10.1186/s13075-015-0555-z



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α

Prédiction par les miRNA

- miRNAs are small, noncoding RNA molecules constituting about 1–2% of the whole genome and tightly regulated biological processes through modulation of protein expression at the posttranscriptional level
- Recent studies have demonstrated that epigenetic anomalies are emerging as major pathogenic features of rheumatoid arthritis, and miRNAs are new pharmacogenomics biomarkers for anti-rheumatic drugs

Expression génique des cellules périphériques

Nakamura *et al. Arthritis Research & Therapy* (2016) 18:159
DOI 10.1186/s13075-016-1052-8

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study

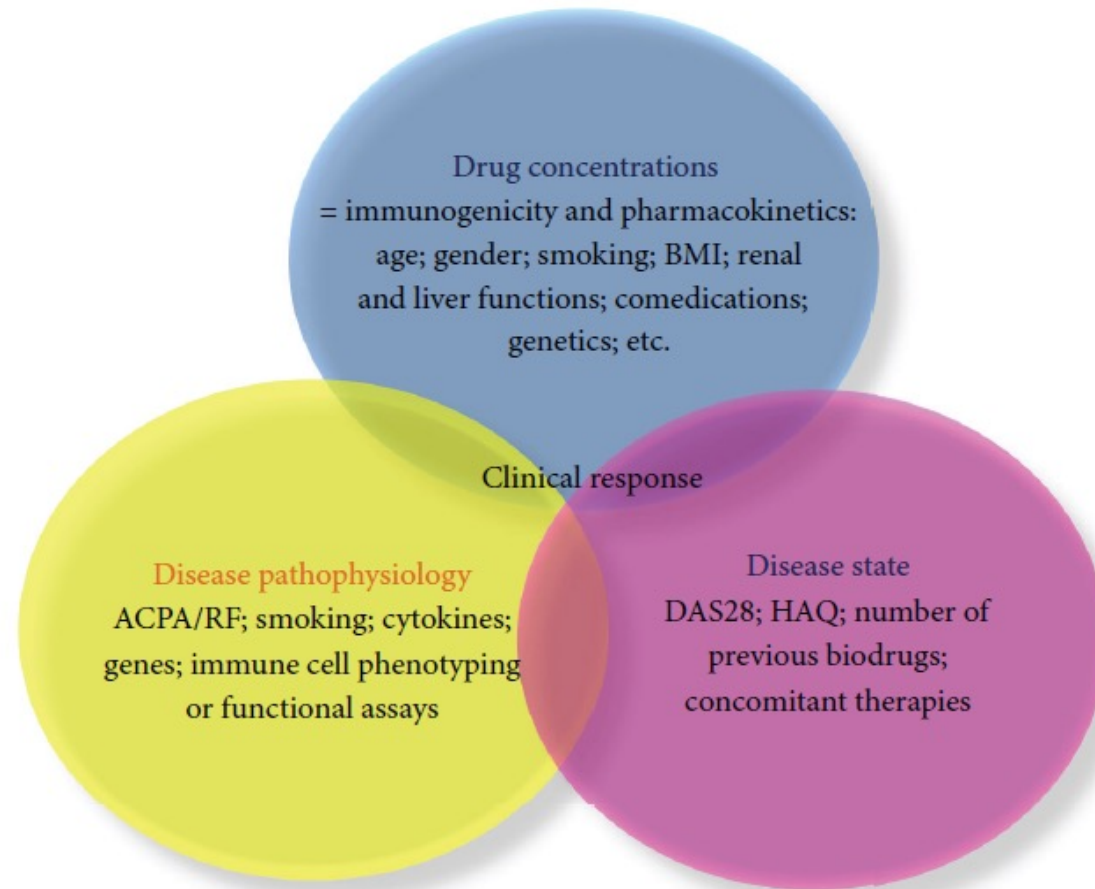
Seiji Nakamura^{1*}, Katsuya Suzuki², Hiroshi Iijima¹, Yuko Hata¹, Chun Ren Lim¹, Yohei Ishizawa¹, Hideto Kameda³, Koichi Amano⁴, Kenichi Matsubara¹, Ryo Matoba¹ and Tsutomu Takeuchi²

Faire avec ce que l'on a ...

Biomarqueurs « classiques »

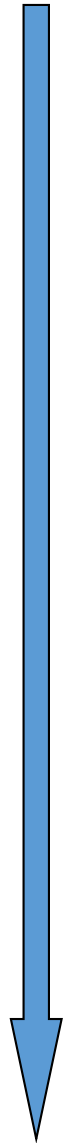
- Facteurs prédictifs de bonne réponse aux traitements
 - Activités inflammatoire importante de la maladie
 - CRP, inflammation biologique
 - Présence d'anticorps: ACPA
 - Pas de traitement préalable par des biothérapies
- Facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux traitements
 - BMI élevé, fumeur, femme
- Ces facteurs sont vrai **quelques soit la biothérapie ...**
- Facteurs pronostiques plus que prédictifs

La recherche de biomarqueurs de réponse est donc difficile dans la polyarthrite rhumatoïde

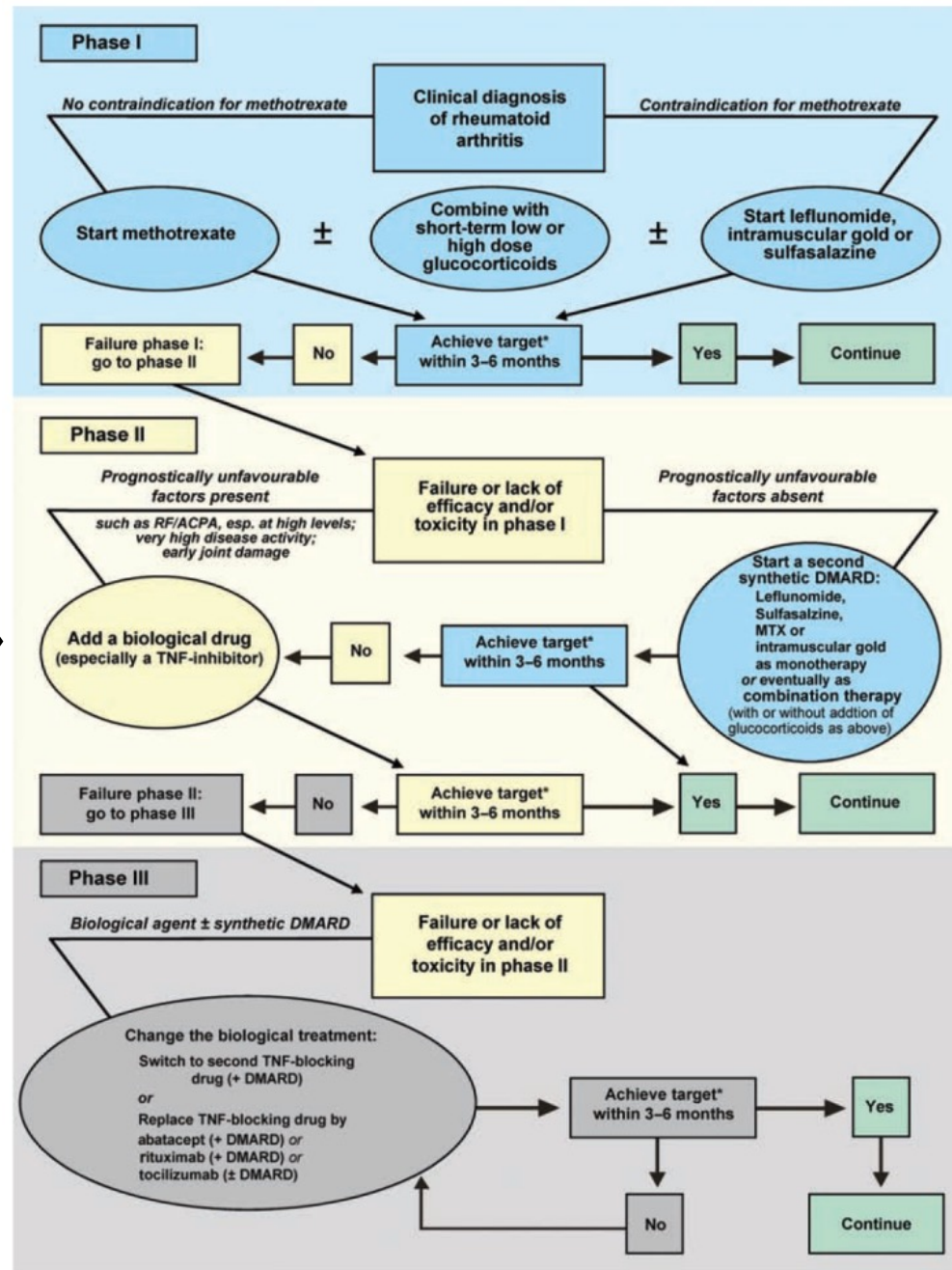


➔ De nombreux facteurs influencent la réponse au traitement

Prise en charge par « étape »



« Intensification »



* The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity

Choix des biothérapies en pratique

- Seul le rituximab (anti-CD20) n'a pas l'AMM en échec du MTX
- Le traitement anti-TNF alpha est donné en première intention en l'absence de contre-indication
- En cas d'échec total à un anti-TNF alpha, on change de mode d'action : autres classe de biothérapie
- En cas d'échappement à un premier anti-TNF, on peut switcher pour un 2ème anti-TNF

Conclusion

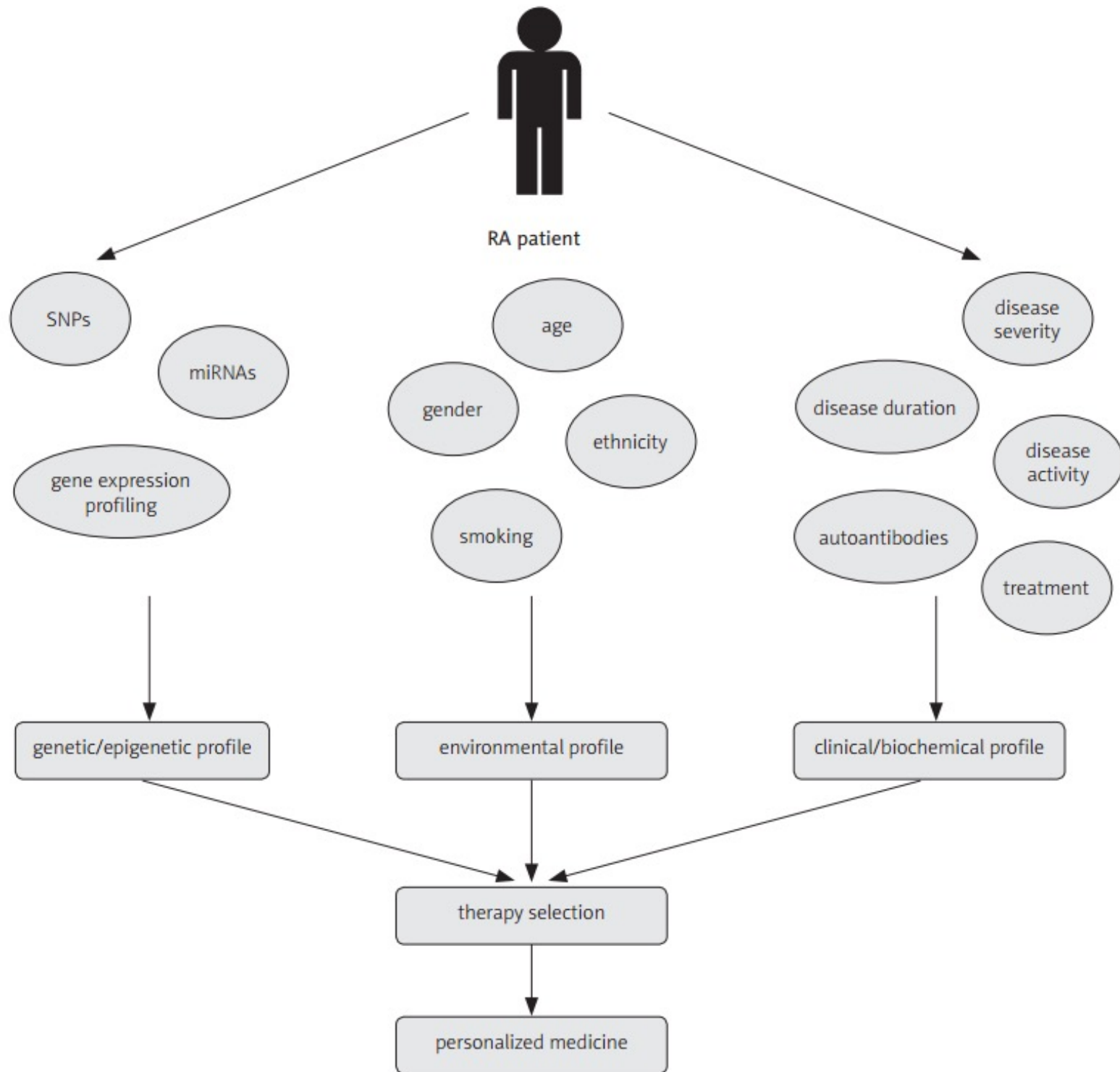
- Personnaliser la médecine améliore la prise en charge du patient
- Exemple de la polyarthrite rhumatoïde: maladie complexe, multifactorielle, multigénique
- Pas d'application clinique actuelle des méthodes décrites
- Critiques:
 - Apport de chaque marqueurs les uns par rapport aux autres ?
 - 1 à 5 facteurs principaux pourrait suffire pour prédire de manière adéquate la réponse à un traitement

Back-up

Place de la médecine de précision dans la PR

- **Avant la maladie:** une prévention possible?
- **Au diagnostic:** mieux cerner le phénotype pour une meilleure prise en charge
- **Éléments pronostiques :** risque de destructions ostéo-articulaires
- **Éléments de choix de la thérapeutique ciblée :** choix de la cible thérapeutique approprié à chaque patient

Immunosuppresseur avant le début
des symptômes stratégie acceptable?



Thérapeutiques ciblées actuellement utilisée en rhumatologie

