

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence.

Mardi 24 mars 2015

Hôpital cantonal de Genève

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par les inhibiteurs des kinases.

Prof. C. Gabay

On évalue la sévérité d'une PR grâce à des scores par exemple le DAS28 (Disease Activity Score), qui évalue les 28 articulations les plus touchées, combine avec les valeurs des CRP (C reactiv protein) et VS (Vitesse de sédimentation) pour obtenir un chiffre (grâce à une équation assez compliquée), entre 1 et 10(1 c'est Byzance et 10 c'est l'Enfer de Dante...ou encore: < de 2,6 on est en rémission, et > 5 la maladie est active).

Il y a d'autres scores: SDAI (simplified disease activity index), et CDAI (clinical disease activity index).

Il y a aussi le HAQ pour Health assesment questionnaire qui s'intéresse plus à ce que vous êtes capable de faire et de ne pas faire...Les scores c'est 1,2 ou 3... 0 c'est normal, 3 c'est grabataire.

Avec la PR on a vu qu'il faut absolument viser la rémission, car même si c'est une «La Palissade» les patients toujours et encore en rémission après 4 ans de traitement ont un pronostic bien meilleur que ceux qui ne le sont pas...

Pour mettre un patient en rémission il existe les Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs ou DMARDs, qui sont le:

- Methotrexate (MTX) ou Sulfasalazine ou l'Arava® (Leflunomide)
- Les biologiques qui sont des «anticytokines» anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion le plus souvent
- Les inhibiteurs de signalisation (signaling inhibitors) dont on parlera après...

Quand est-ce qu'on passe du MTX à la classe suivante?

S'il y a des autoanticorps, s'il y a une activité élevée, s'il y a des érosions osseuses radiographiques...

Dans la PR, si j'ai bien compris, c'est souvent les antiTNF, le Tocilizumab (qui est antiIL6), et l'Abatacept qui est une protéine de fusion empêchant l'activation du lymphocyte T, si jamais les antiTNF ne marchent pas...

En effet, on commence à comprendre que certaines cytokines sont plus actives dans certaines maladies, et que certains «biologiques» sont plus efficaces que d'autres dans certains patterns (pattern= modèle, motif, patron, schéma...)

I ♥ PATTERNS

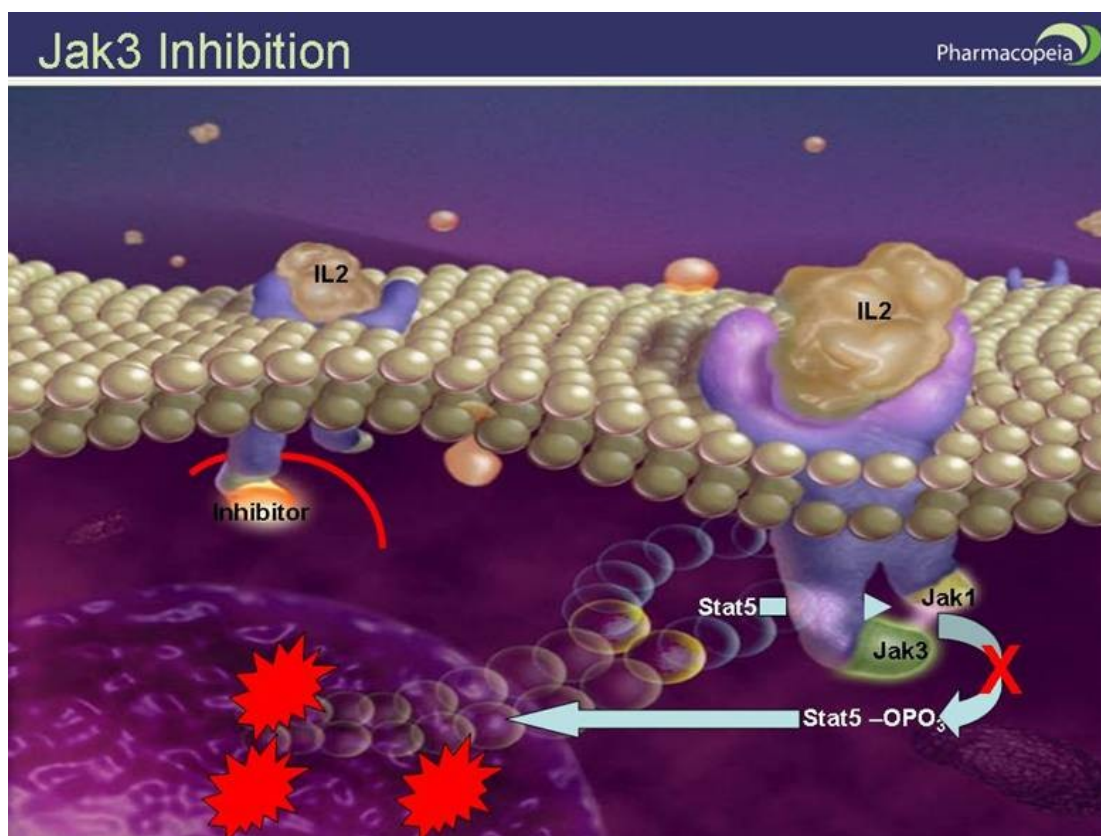
Par exemple pour la PR c'est plutôt l'IL6, le TNF et l'IL1, alors que pour la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique c'est plutôt le TNF, l'IL23 et l'IL17; et pour les arthropathies cristallines c'est plutôt l'IL1, et pour la maladie de Still, l'IL6 et l'IL1...

Il faut se dire que ces éléments solubles que sont les cytokines sont des protéines, qui vont s'accrocher aux récepteurs membranaires pour ensuite activer des kinases qui sont des transférases catalysant des réactions de phosphorylation en rajoutant un ion phosphate à une molécule

Il y a différentes kinases qui sont impliquées...SYK, BTK, PDE4, JAK etc...

Par exemple, JAK c'est une famille de protéines associée au récepteur de façon hétérochimérique...et que l'activation de JAK entraîne l'activation de STAT qui va permettre l'activation de certains gènes dans le noyau...

Et la nouveauté, c'est qu'il existe un inhibiteur de l'activation de JAK (en réalité seulement de JAK 1 et JAK 3) et que cet inhibiteur c'est le **Tofacitinib**...



Le dessin je vous le met surtout parce que ça met un peu de couleur, et que ça ne peut pas faire de mal ...(comme la lecture...dixit Guillaume Galienne ...que je vous recommande en passant le samedi à 18.10h sur France Inter <http://www.franceinter.fr/emission-ca-peut-pas-faire-de-mal-2>).

Donc le Tofacitinib, qui est sujet du colloque d'aujourd'hui, à la propriété de pouvoir être administré oralement, d'avoir une $\frac{1}{2}$ vie de 3 hres, d'avoir une clearance surtout hépatique et un peu rénale, d'être métabolisé par les cytochromes, et d'avoir des interactions avec certains antifongiques azolés et certains antibiotiques (rifampicine).

Une étude a comparé 2 dosages différents de Tofacitinib (2x5mg, ou 2x10mg/j), avec de l'Adalimumab (Humira®=anti TNF) et au placebo, chez des patients sous MTX pour une PR. (Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis Ronald F. van Vollenhoven, N Engl J Med 2012; 367:508-519).

Le Tofacitinib s'est montré supérieur au MTX seul, et équivalent à l' antiTNF. Dans l'évaluation au moyen du DAS28 (cf ci dessus) 10mg de Tofacitinib 2x/j s'est même montré supérieur à l'antiTNF.

Autre article... (Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study.[van der Heijde D](#), [Arthritis Rheum](#). 2013 Mar;65(3):559-70) qui montre que le pourcentage de patients sans progression radiologique est plus élevé sous Tofacitinib que sous MTX seul, et que 10mg 2x/j c'est mieux que 5mg 2x/j qui est mieux que le placebo...

Donc ce médicament a un avenir...et il a été accepté par la FDA aux USA, en Russie aussi, mais pas en Europe...son efficacité n'est pas encore considérée comme suffisante et ses effets secondaires potentiellement suspects...

On estime les effets secondaires à +ou- 10%

Pour ce qui est des infections c'est légèrement plus élevé que le MTX seul ou les antiTNF...

C'est toujours la tuberculose qui fait peur...12 patients à ce jour...3 avec 5mg 2x/j, 9 avec 10mg 2x/j...

Aussi les zosters (4% des patients versus 1,5% avec placebo), mais surtout en Asie...

Anécdotiquement on peut citer les candidoses oesophagiennes, les infections à CMV, les pneumocystoses, les cryptococcose, les mycobactériose atypiques...(pas le temps de noter le reste..)

Ça modifie aussi les lipides sanguins avec une augmentation aussi bien du LDL que du HDL...ça se passe pendant les 6 premières semaines ensuite ça se stabilise et c'est réversible...

Il semble que ce soit une conséquence directe de l'effet sur l'IL6 car quand on donne de l'IL6 on fait plonger le cholestérol (LDL et HDL).

On peut aussi avoir une augmentation des CK...rien de grave...

On peut avoir une neutropénie modérée...à surveiller

Et une anémie...malgré l'effet anti-inflammatoire...

Evidemment il y a d'autres inhibiteurs de kinases dans le pipeline...

Le Baricitimib qui est un inhibiteur de JAK 1-3 et le VX509...

Donc d'un côté on a les «biologiques» qui ont:

- une grosse dimension (protéines)
- une cible spécifique: cytokine, récepteur cellulaire
- qui sont des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion
- dont les effets secondaires sont directement liés à la fonction de la cible
- qui peuvent être allergènes et immunogènes
- qui peuvent entraîner la formation d'anticorps inactivant leur action
- qui sont co administrés avec un traitement de fond
- qui sont administrés par voie s/c

et de l'autre on a:

- de petites molécules
- dont la cible est beaucoup plus large: nombreuses voies de signalisation intracellulaires
- des effets hors cibles et donc...
- plus d'effets secondaires
- mais dont l'administration peut être orale
- sans immunogénicité
- pouvant être donnés en monothérapie

Pas d'hyponatrémie avec les antikinases...mais il faut bien que trouve une image...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch