

O.119

Facteurs prédictifs de réponse au rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire ou intolérante aux anti-TNF : données de l'étude SMART

[J. Sellam](#)¹, [Y. Taoufik](#)², [S. Rouanet](#)³, [H. Chavez](#)², [P. Chrétien](#)², [B. Combe](#)⁴,
[X. Le Loët](#)⁵, [J. Tebib](#)⁶, [J. Sibilia](#)⁷, [M. Dougados](#)⁸, [X. Mariette](#)⁹

¹Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Université Paris 6, Paris

²Immunologie Biologique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Sud 11, Kremlin Bicêtre

³Roche, Neuilly/Seine

⁴Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier

⁵Rhumatologie, CHU de Rouen, Rouen

⁶Rhumatologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite

⁷Rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

⁸Rhumatologie B, Cochin Hospital, APHP, Paris V University

⁹Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Sud 11, Le Kremlin Bicêtre

Lymphocytes B et PR

Les LB ont un rôle central dans la physiopathologie de la PR

Déplétion en LB efficace dans la PR réfractaire aux anti-TNF AMM du Rituximab® ou anti-CD20

Pas de paramètres biologiques qui permettent de dire si efficacité ou échec

**Recherche de marqueurs simples
d'utilisation prédictifs de la réponse au
RTX dans la PR**



LES MARQUEURS SÉRIQUES DE L'ACTIVATION DES LB

- **Présence d'auto anticorps anti CCP ou FR** associés à une meilleure réponse au RTX dans la PR récente (étude IMAGE)
- **Taux des chaînes légères libres** (corrélé au DAS28) dans la PR établie récente (cohorte espoir)
- **Taux sériques des Immunoglobulines G, A, M** (corrélé au DAS28) dans la PR établie récente (cohorte espoir)
- **BAFF circulant** permet la survie et activation des cellules B auto réactives



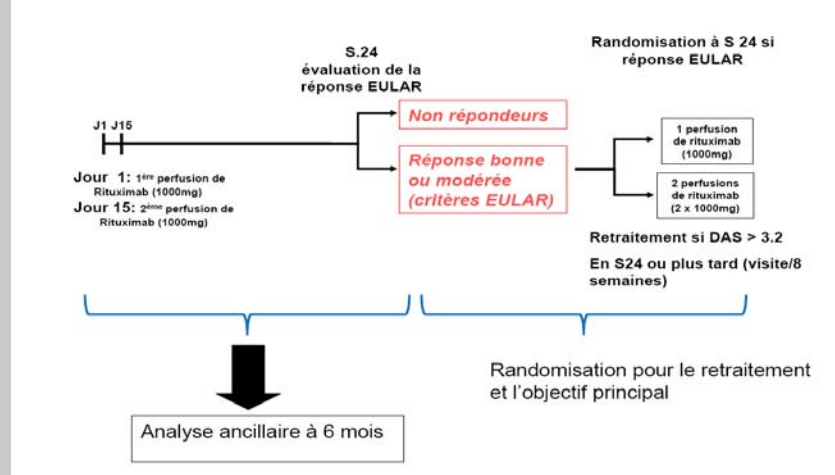
Critères d'inclusion dans l'étude SMART

- Polyarthrite rhumatoïde depuis 6 mois ou plus, satisfaisant aux critères ACR 1987 révisés
- Maladie active : DAS28-CRP > 3.2 et (≥ 6/66 articulations gonflées et ≥ 6/68 articulations douloureuses) ou CRP ≥ 10 mg/L ou VS ≥ 28 mm/h
- Réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication aux anti-TNF
- Traitement en cours par méthotrexate (durée ≥ 3 mois, dose ≥ 10 mg, posologie stable depuis au moins 1 mois)
- Critères d'exclusion: Taux d'Ig G < 5 mg/mL et/ou taux d'IgM < 0.4mg/mL

Design de l'étude SMART

SMART : eSsai MAbthera sur la dose de Re-Traitement (NCT 01126541)

Tous les patients ont reçu un cycle de RTX à posologie fixe (1g J1, J15) en association au méthotrexate et ont été évalués à S24 (réponse EULAR).



Objectif : Identifier les bio marqueurs prédictifs de la réponse clinique après un premier cycle de rituximab

OBJECTIF: LES MARQUEURS BIOLOGIQUES D'ACTIVATION DES LB PEUVENT ILS PREDIRE L'ECHEC DU TRAITEMENT AU MABTHERA®



ETUDE SPONSORISEE PAR ROCHE, SUR TOUTE LA
France , INVESTIGATEUR PRICIPAL: X. MARIETTE

1er bilan avant la première injection de Rituximab

2ème bilan 24 semaines après

Paramètres dosés: Ac anti-CCP (Eurodiagnostica),FR (Néphélométrie SIEMENS), Dosages des IgGAM (néphélométrie SIEMENS), Dosage des chaînes légères libres (néphélométrie THE BINDING SITE), Dosage de BAFF Sérique (ELISA R&D Quantikine)

Réalisés au CHU de Bicêtre



RESULTATS

- 208 PR, 194 réponses inadéquates ou en intolérance aux anti-TNF et 14 contre indications aux anti-TNF

Femme	176 (85%)
Durée de la PR* (années)	13 ± 9
FR, fréquence, taux ** (UI/L)	136 (65%) 98.1 [17.0-2430.0]
Anti-CCP, fréquence, taux ** (UI/L)	159 (76%) 740.0 [26.0-17194.0]
DAS28-CRP*	5.8 ± 0.9
HAQ-DI*	1.8 ± 0.6
CRP** (mg/L)	11.0 [0.3; 139.0]
VS** (mm/h)	28.0 [2.0; 124.0]
Présence d'érosions Rx, n(%)	184 (89%)
Prednisone (<10 mg/j) , n(%)	165 (79%)
Posologie du MTX* (mg/week)	14.1 ± 3.7
Durée du Tt par MTX* (years)	5.1 ± 4.7
Délai depuis le dernier anti-TNF** (mois)	2.7 [0.6-73.6]

* Moyenne ± écart-type
** Médiane [extrêmes]

208 patients inclus: 194 PR réfractaires
et 14 contre-indications aux anti-TNF

Total	Réponse au tt	Non réponse
208	149(72%) 105(51%) partielle et 21% bonne	59(28%)



Caractéristiques des patients

Caractéristiques		Non répondeurs EULAR n=59	Répondeurs EULAR n=149	Odds-ratio (IC à 95%)	p
Sexe	Homme Femme (Ref)	8 (25%) 51 (29%)	24 (75%) 125 (71%)	1.22 (0.52-2.90)	0.65
Age (moyenne ± ET)		57 ± 11	56 ± 11	0.89 (0.68-1.17)	0.41
Durée de la maladie	< 5 years (Ref) >5 years	16 (35%) 43 (27%)	30 (65%) 118 (73%)	1.46 (0.73-2.95)	0.29
Erosions radiographiques	Oui Non (Ref)	49 (27%) 10 (42%)	135 (73%) 14 (58%)	1.97 (0.82-4.72)	0.13¶
DAS28-CRP	3.2-5.1 (Ref) >5.1	22 (42%) 37 (24%)	30 (58%) 119 (76%)	2.36 (1.22-4.57)	0.01¶
HAQ-DI (moyenne ± ET)		1.84 ± 0.61	1.77 ± 0.65	0.92 (0.72-1.17)	0.49
CRP	<10 mg/L (Ref) >10 mg/L	30 (31%) 27 (25%)	66 (69%) 80 (75%)	1.35 (0.73-2.49)	0.34
Prescription de prednisone	Oui Non (Ref)	52 (32%) 7 (16%)	112 (68%) 36 (84%)	0.42 (0.17-1.00)	0.05¶
Dernier anti-TNF prescrit*	Adalimumab Infliximab Etanercept (Ref)	26 (32%) 11 (24%) 18 (27%)	56 (68%) 35 (76%) 48 (73%)	0.81 (0.40-1.65) 1.19 (0.50-2.84)	0.63
Délai depuis le dernier anti-TNF	< 6 months (Ref) ≥ 6 months	45 (32%) 14 (21%)	97 (68%) 51 (79%)	1.69 (0.85-3.37)	0.14¶

Abbreviations: ref: référence, IC: intervalle de confiance, ET: écart-type,

* pour 14 patients aucun anti-TNF prescrit (contre-indication)

¶ facteurs inclus dans l'analyse multivariée (p<0,15)

Biomarqueurs d'activation B selon la réponse EULAR à S24: auto-anticorps

Caractéristiques		Non répondeurs EULAR n=59	Répondeurs EULAR n=149	Odds-ratio (IC à 95%)	p
FR	Négatif (Réf)	30 (42%)	42 (58%)	2.64 (1.41-4.90)	0.0023¶
	Positif	29 (21%)	107 (79%)		
Anti-CCP	Négatif (Réf)	24 (49%)	25 (51%)	3.40 (1.73-6.67)	0.0004¶
	Positif	35 (22%)	124 (78%)		
FR ou anti-CCP	Négatif (Réf)	19 (50%)	19 (50%)	3.25 (1.57-6.71)	0.0015¶
	Positif	40 (23%)	130 (77%)		

¶ Facteurs inclus dans l'analyse multivariée

Biomarqueurs d'activation B selon la réponse EULAR à S24: dosages des IgG, IgA et IgM

Caractéristiques		Non répondeurs EULAR n=59	Répondeurs EULAR n=149	Odds-ratio (IC à 95%)	p
IgG > LS	Non (Réf)	45 (34%)	88 (66%)	2.22 (1.12-4.41)	0.02¶
	Oui	14 (19%)	61 (81%)		
IgA > LS	Non (Réf)	41 (33%)	83 (67%)	1.81 (0.95-3.44)	0.07¶
	Oui	18 (21%)	66 (79%)		
IgM > LS	Non (Réf)	47 (27%)	126 (73%)	0.71 (0.33-1.55)	0.48
	Oui	12 (34%)	23 (66%)		
IgG ou IgA ou IgM < LI	Non (Réf)	46 (28%)	120 (72%)	1.2 (0.6-2.4)	0.68
	Oui	13 (31%)	29 (69%)		

LS: limite supérieure de la normale

LI: limite inférieure de la normale

Réf: référence

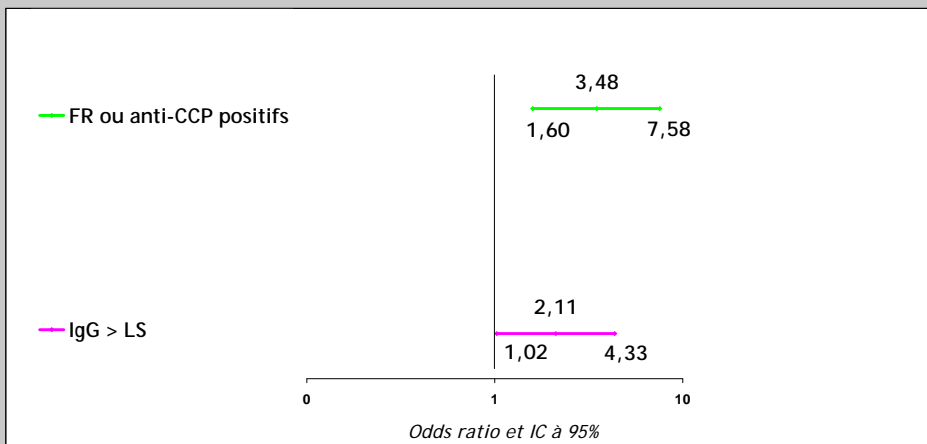
¶ Facteurs inclus dans l'analyse multivariée

Biomarqueurs d'activation B selon la réponse EULAR à S24: chaînes légères libres sériques et BAFF

Caractéristiques		Non répondeurs EULAR n=59	Répondeurs EULAR n=149	Odds-ratio (IC à 95%)	p
CLLs κ > LS	Non (Réf)	41 (30%)	94 (70%)	1.33 (0.70-2.54)	0.38
	Oui	18 (25%)	55 (75%)		
CLLs λ > LS	Non (Réf)	50 (29%)	123 (71%)	1.17 (0.51-2.68)	0.70
	Oui	9 (26%)	26 (74%)		
CLLs λ ou CLLs κ > LS	Non (Réf)	40 (30%)	91 (70%)	1.34 (0.71-2.54)	0.37
	Oui	19 (25%)	58 (75%)		
Taux sérique de BAFF moyenne \pm ET (pg/mL)		568.7 \pm 318.8	558.5 \pm 311.2	1.00 (0.999-1.001)	0.83

Les valeurs absolues des CLLs n'étaient pas associées à la réponse EULAR.
 LS: limite supérieure de la normale
 ET: écart-type
 Réf: référence

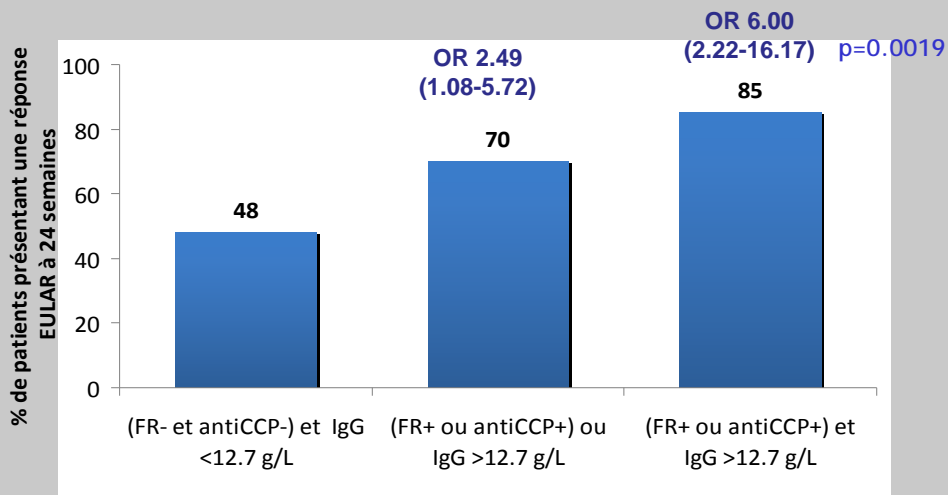
Analyse multivariée des facteurs prédictifs de réponse au rituximab



Ajustement sur le DAS28 et sur le délai depuis le dernier anti-TNF \geq 6 mois ($p=0.08$)

La présence d'auto-anticorps (FR et a-CCP) et le taux d'IgG supérieur à la normale sont des facteurs prédictifs de réponse au rituximab.

Synergie entre les auto-anticorps et le dosage des IgG



Conclusion

- Chez les patients en échec ou intolérants aux anti-TNF, la présence de FR ou d'anti-CCP et le dosage pondéral des IgG sériques supérieur à la normale sont prédictifs de la réponse au RTX.
- Action synergique de ces 2 biomarqueurs sur les chances de réponse au traitement.
- Ces biomarqueurs, très faciles à rechercher, constituent une aide à la décision thérapeutique pour prédire la réponse au RTX dans la pratique clinique quotidienne.
- Autre marqueur prédictif de réponse au RTX: diminution des lymphocytes B mémoires CD27+ sanguins (poster Me63)