

Essai thérapeutique de l'étanercept dans l'arthrose digitale

L'arthrose, qui touche majoritairement les genoux, les hanches et les mains, est une cause majeure de handicap. Malgré la grande prévalence de cette pathologie dans la population générale, les solutions thérapeutiques restent peu nombreuses. Du point de vue radiologique, l'arthrose des mains touche 67 % des femmes et 55 % des hommes de plus de 55 ans (1), quand 26 % des femmes et 13 % des hommes de plus de 70 ans en souffrent au quotidien (2). Ces chiffres montrent l'importance actuelle de cette maladie et de la plainte fonctionnelle qu'elle engendre dans la population générale.

Les avancées, ces 10 dernières années, de la physiopathologie de l'arthrose révèlent le rôle important d'une inflammation locale dans l'atteinte érosive des articulations, incluant notamment l'implication d'une synovite. Des cytokines pro-inflammatoires, comme le *Tumour Necrosis Factor* α (TNF α), sont produites dans l'articulation arthrosique et jouent un rôle majeur dans l'induction de dommages structuraux. De fait, il a ainsi été théorisé que le TNF α puisse être une cible de choix afin de diminuer les poussées arthritiques et les douleurs qu'elles causent.

L'objectif de l'étude EHOA (*Etanercept in patients with inflammatory Hand OsteoArthritis*) était d'évaluer l'efficacité d'un traitement anti-TNF α , l'étanercept, sur les douleurs et la qualité de vie des patients atteints d'arthrose digitale (3). Parmi les objectifs secondaires, la recherche d'une efficacité en analyse par imagerie était particulièrement mise en avant : il s'agissait de quantifier l'évolution radiologique de l'arthrose selon le score de Verbruggen-Veys et le GUSS – qui font référence dans l'appréciation et l'évolution de l'arthrose digitale – ainsi que l'analyse en échodoppler des synovites, 24 semaines puis 1 an après la première injection d'étanercept.

L'étude a été conduite dans 4 centres (Pays-Bas, Belgique, Autriche et Italie). Les patients devaient présenter des signes d'arthrose dite "inflammatoire" digitale, définie par la présence d'au moins 4 nodosités interphalangiennes, associées à une inflammation ou à un érythème en regard d'une articulation interphalangienne, ainsi qu'une articulation avec un signal doppler indiquant une synovite et au moins 1 articulation en phase pré-érosive (perte de l'espace articulaire) ou érosive (effondrement de l'os sous-chondral). Les patients devaient également exprimer une douleur d'au moins 30/100 sur une EVA, et prendre des AINS à une dose stable depuis au moins 5 semaines. De plus, les patients inclus devaient avoir présenté une réponse insuffisante à au moins 2 AINS. Les patients chez qui les anti-TNF α étaient contre-indiqués et les patients atteints d'une maladie auto-immune – rhumatologique ou non – étaient exclus de l'étude.

Les patients ont été randomisés en double aveugle (1:1) pour recevoir soit le traitement par étanercept, soit un placebo, pendant 1 an. Le traitement par étanercept consistait en 1 injection sous-cutanée hebdomadaire de 50 mg pendant 24 semaines puis de 25 mg pendant 28 semaines. L'injection de placebo ne contenait que de l'eau stérile. La prise d'antalgique n'était pas autorisée au cours de l'étude, hormis du paracétamol dans la limite de 2000 mg/j, et avec un arrêt d'au moins 1 jour avant la consultation de suivi ; les injections intra-articulaires étaient contre-indiquées durant l'étude.

Le critère primaire était l'évaluation de la douleur sur une EVA 24 semaines après la première injection. Les critères secondaires comportaient l'analyse de l'EVA douleur à 1 an, le vécu global de la maladie selon le patient et selon le médecin, le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses ainsi que des critères radiologiques à 24 semaines et à 1 an. Une étude a posteriori a également été menée concernant les modifications visibles à l'IRM des articulations. Il avait été calculé au préalable qu'un échantillon de 45 patients par groupe était nécessaire pour assurer une puissance de 80 % permettant de détecter une différence entre les groupes de l'EVA douleur de 1,1/100 par semaine en moyenne.

Au total, 284 patients ont été évalués; 90 ont été inclus et randomisés entre les 2 bras de traitement (étanercept versus placebo), ces 2 groupes étant similaires à l'inclusion. La population était représentative de l'épidémiologie des arthroses digitales, puisque 81 % des sujets étaient des femmes, avec un âge moyen de 60 ans. On note un arrêt de participation à l'étude de 10 patients du groupe placebo (22 %) et de 12 patients du groupe étanercept (27 %), principalement pour cause d'inefficacité ou d'effets indésirables.

En intention de traiter (n = 90), à la 24^e semaine tout comme après 1 an de suivi, il n'y avait pas de différence significative concernant l'EVA douleur entre les 2 groupes de traitement. En analyse per protocole (n = 61), il n'y avait pas de différence non plus à 24 semaines, mais une légère différence après 1 an de suivi: -11,8 points sur 100 (IC₉₅: -23,0; -0,5; p = 0,04). Aucune différence n'a été relevée entre les 2 groupes de traitement concernant les critères secondaires cliniques.

Concernant les critères secondaires radiologiques, aucun renseignement n'a été donné à propos des résultats en intention de traiter. L'analyse per protocole (n = 54, 31 patients du groupe placebo, 23 du groupe étanercept) suggérait que, à 1 an, les patients sous étanercept auraient un meilleur remodellement. Sur la cotation du GUSS (4) [échelle de 0 à 300, 300 étant considéré comme une articulation sans atteinte de l'os sous-chondral, sans atteinte de la plaque sous-chondrale et sans pincement de l'interligne], les patients traités par étanercept présentaient une amélioration radiologique de 2,9 (IC₉₅: 0,5-5,4; p = 0,02). En revanche, les analyses échographiques ou IRM ne permettent pas de mettre en évidence de différence entre les groupes quant à la prévalence des synovites à 1 an.

Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les effets indésirables rapportés.

En conclusion, cette étude multicentrique européenne randomisée en double aveugle n'a pas montré d'efficacité de l'étanercept en sous-cutané dans la diminution des douleurs chez des patients atteints d'arthrose digitale dite inflammatoire comparativement à un placebo. L'aspect en doppler est également resté similaire quel que soit le traitement administré. Il y a eu une discrète amélioration radiologique à 1 an dans le groupe traité par étanercept.

B. Chevet, V. Devauchelle-Pensec (Brest)

Hydroxychloroquine et conséquences pour le nouveau-né

Le traitement par hydroxychloroquine (HCQ) est utilisé en prévention des poussées de lupus érythémateux systémique (LES) et recommandé pendant toute la grossesse, même s'il passe la barrière fœtoplacentaire, car il n'est pas toxique pour le fœtus. Des effets bénéfiques contre la survenue d'un lupus cardiaque néonatal ont aussi été suggérés. Deux travaux récents ont étudié l'intérêt de l'HCQ contre l'atteinte cutanée néonatale (1) et pour la prévention de la prématurité et du retard de croissance in utero (2).

La première étude (1) est un travail rétrospectif sur 3 registres (Canada, États-Unis, France) comportant des données prospectives. Ont été incluses toutes les femmes porteuses d'anticorps anti-Ro et, éventuellement, anti-La atteintes d'une maladie auto-immune (LES, dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde ou arthrite juvénile) et ayant eu au moins 1 enfant atteint de LES néonatal. Les traitements pris pendant la grossesse ont été notés. Un traitement par corticostéroïdes, azathioprine ou d'autres médicaments était possible, ces molécules ne passant pas la barrière fœtoplacentaire étant jugées sans influence ici. Les cas de LES cardiaque néonatal étaient exclus. Les caractéristiques des

Commentaire

L'arthrose digitale est une pathologie fréquente et pour laquelle il existe peu de traitements. Les auteurs ont ici identifié un phénotype particulier d'atteinte plus inflammatoire et ont tenté de montrer l'efficacité d'un anti-TNF α . Ces résultats négatifs font écho au travail publié par Verbruggen et al. en 2012, qui ne permettait pas de conclure à l'efficacité de l'adalimumab, une autre molécule anti-TNF α , dans l'arthrose digitale (5), bien que la présence de ce facteur pro-inflammatoire ait été démontrée notamment dans les arthroses érosives.

Références bibliographiques

1. Dahaghin S. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):682-7.
2. Zhang Y et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156(11):1021-7.
3. Kloppenburg M et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1757-64.
4. Verbruggen G et al. Morbid anatomy of "erosive osteoarthritis" of the interphalangeal finger joints: an optimised scoring system to monitor disease progression in affected joints. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):862-7.
5. Verbruggen G et al. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):891-8.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

patients sont détaillées dans le **tableau**. Pour des mères atteintes de maladie auto-immune, la population de l'analyse comptait 556 enfants (dont 10 paires de jumeaux, 122 ayant un LES cutané et 434 témoins). Les odd-ratios (OR) de l'exposition in utero à l'HCQ étaient significativement plus bas chez les malades que chez les témoins : OR = 0,4 (IC₉₅ : 0,2-0,7 ; p < 0,01). Les résultats étaient similaires dans l'analyse portant sur le sous-groupe des enfants nés de mère atteinte uniquement de LES (85 cas et 300 témoins) : OR = 0,3 (IC₉₅ : 0,2-0,6 ; p < 0,01). De plus, la survenue des lésions au cours des 4 premières semaines de vie a été étudiée (sur 48 cas de survenue précoce et 434 témoins). L'atteinte précoce était plus souvent observée chez les enfants exposés aux anticorps anti-La de la mère (OR = 3,7 ; IC₉₅ : 1,7-7,8 ; p < 0,01) et moins fréquente à la suite de la prise d'HCQ pendant la grossesse (OR = 0,2 ; IC₉₅ : 0,1-0,6 ; p < 0,01). Dans l'analyse secondaire portant uniquement

Tableau. Caractéristiques de la population (pour l'objectif primaire).

	Patients n = 546	Cas n = 122	Témoins n = 424	p
Caractéristiques de la mère				
Âge à l'accouchement, années (interquartiles)	533	31 (29-35)	32 (29-35)	0,33
Diagnostic				0,03
LES	322	59 (48,4)	266 (62,0)	
SGS primaire ou secondaire	204	59 (48,4)	145 (34,2)	
PR ou AJI	19	4 (3,2)	15 (3,6)	
Dermatomyosite	1	0	1 (0,2)	
Anticorps anti-Ro positifs	545	121 (100)	419 (99)	0,59
Anticorps anti-La positifs	518	88 (73)	192 (48)	< 0,01
Traitement				
HCQ	546	20 (16)	146 (34)	< 0,01
Stéroïdes fluorés ± IgIV ± plasmaphérèse	546	7 (6)	17 (4)	0,41
Stéroïdes non fluorés ± azathioprine	543	31 (25)	186 (44)	< 0,01
Caractéristiques du nouveau-né	n = 556	n = 122	n = 434	
Sexe (féminin:masculin)	554	58:42	48:52	0,05
Né après 2000	556	75 (62)	277 (64)	0,63

AJI : arthrite juvénile idiopathique ; HCQ : hydroxychloroquine ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.

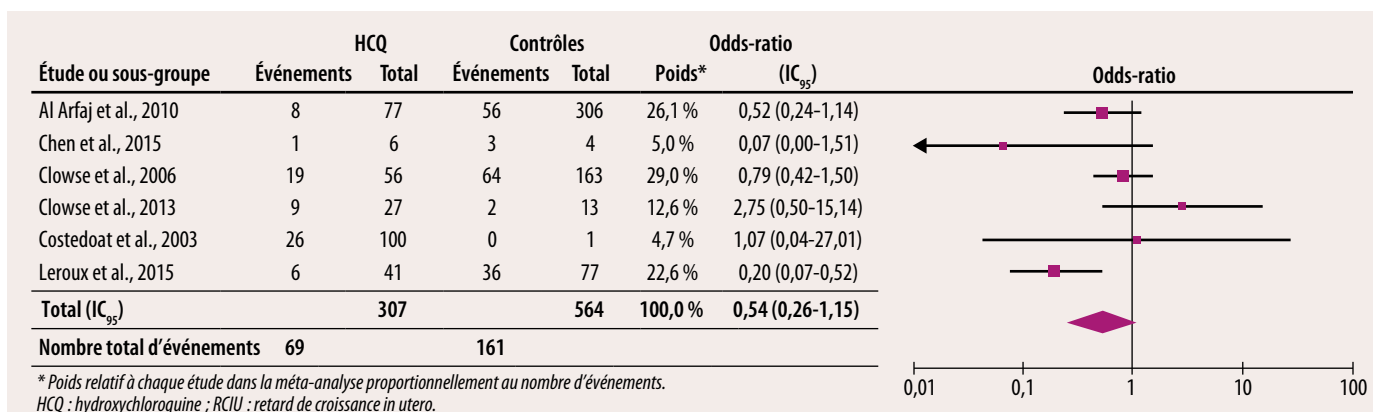
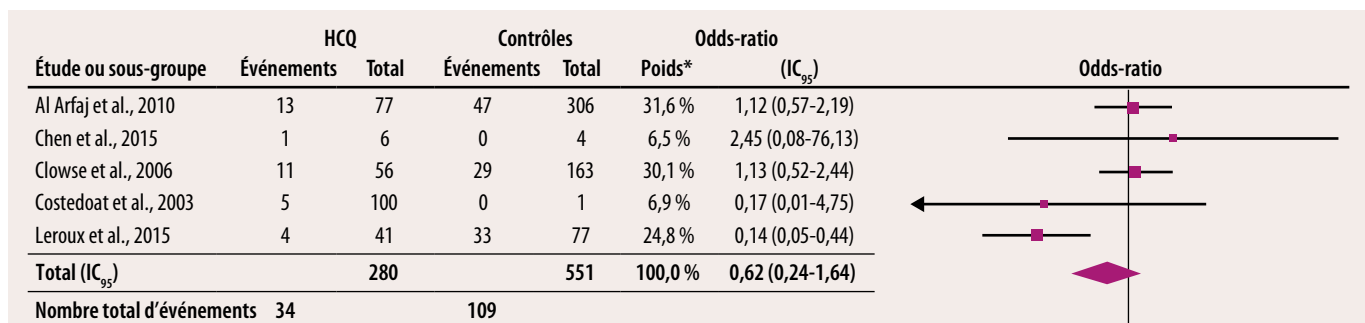


Figure 1. Représentation graphique ("forest plot") du risque de prématurité chez les patientes ayant pris de l'HCQ et les témoins.



* Poids relatif à chaque étude dans la méta-analyse proportionnellement au nombre d'événements.
 HCQ : hydroxychloroquine ; RCIU : retard de croissance in utero.

Figure 2. Représentation graphique ("forrest plot") du risque de retard de croissance in utero chez les patientes ayant pris de l'HCQ et les témoins.

sur les 262 nouveau-nés atteints de LES cutané (23 exposés à l'HCQ et 239 non exposés), on observe une tendance à un délai de survenue des lésions plus long chez les nouveau-nés exposés que chez les enfants non exposés (différence non significative) : 6,0 semaines (IC₉₅ : 5,7-6,3) versus 4,4 semaines (IC₉₅ : 3,9-5,0) [p = 0,21]. La principale limite de ce travail, soulignée par les auteurs, est que l'observance du traitement par HCQ pendant la grossesse, inconnue, a pu être sous-évaluée ou surévaluée.

La seconde étude (2) est une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des bases de données Medline, Scopus et Cochrane entre 1985 et 2015. Ont été colligées toutes les études comparant des femmes atteintes de lupus exposées ou non à l'HCQ pendant la grossesse. Les critères de jugement étaient la survenue d'une naissance prématurée avant 37 semaines d'aménorrhée et l'existence d'un retard de croissance in utero inférieur au 10^e percentile. Après la sélection de 706 résumés, 6 études ont été retenues, totalisant 870 grossesses : 308 sous HCQ et 562 sans HCQ. Les caractéristiques des mères étaient homogènes dans les 2 groupes : âge (de 25,3 à 36,4 ans), ethnique, antécédent d'atteinte rénale lupique, présence d'anticorps antiphospholipides (de 11,9 à 55,6 %) ; les traitements les plus prescrits étaient l'aspirine (> 50 %) et les corticoïdes (> 66 %). Les résultats des analyses concernant la prématurité (6 études) et le retard de croissance in utero (5 études) sont montrés sur les figures 1 et 2. Il n'y avait aucune différence significative concernant ces 2 événements entre les mères exposées ou non à l'HCQ. Il existait une importante hétérogénéité entre les études, et aucun essai randomisé contrôlé n'a été inclus. Par ailleurs, les auteurs déplorent des données incomplètes pour l'activité de la maladie (SLEDAI disponible dans 2 études) ainsi que les conséquences cliniques de la présence d'anticorps antiphospholipides.

I. Griffoul-Espitalier (Tours)

Commentaire

Les résultats de ces travaux sont intéressants : le premier suggère un effet bénéfique de l'HCQ pour prévenir le LES cutané néonatal, avec une tendance à l'augmentation du délai de survenue des lésions. C'est remarquable, car l'atteinte cutanée, fréquente, est responsable de cicatrices cutanées et souvent sous-diagnostiquée, et conduit à des examens complémentaires parfois inutiles.

Dans le second travail, le résultat négatif peut être attribué à l'hétérogénéité inhérente à la réalisation d'une méta-analyse. Il est donc à interpréter avec prudence.

L'ensemble de ces résultats, encourageants, s'ajoutent à ceux déjà connus et doivent nous inciter à bien maintenir l'HCQ pendant la grossesse dans l'intérêt de la mère et celui du nouveau-né.

Références bibliographiques

1. Barsalou J et al. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1742-9.
2. Guillotin V et al. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85:663-8.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction-révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), partenariat avec le GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) et lien privilégié avec le CRI (Club Rhumatismes et Inflammation),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.

La place des marqueurs osseux dans la reprise du traitement antiostéoporotique durant les vacances thérapeutiques

Les bisphosphonates sont largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Grâce à leur effet rémanent prolongé, leur bénéfice persiste dans le temps, ce qui a permis d'établir le concept de "vacances thérapeutiques" pour les patientes à faible risque de fracture. La reprise du traitement dépend de l'évaluation clinique et densitométrique, qui reflète tardivement la résorption osseuse. Les marqueurs de la résorption osseuse restent habituellement bas durant la période de traitement par bisphosphonates, signant une réponse appropriée. Leur augmentation serait donc un signal d'alarme justifiant une reprise thérapeutique.

La surveillance de ces marqueurs n'est pas clairement codifiée. Les auteurs de cette étude (1) se sont intéressés à 2 marqueurs de la résorption, le propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (PINP) et le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX1).

Le but de cette étude était d'étudier l'association des changements au niveau des marqueurs osseux et de la densité minérale osseuse (DMO) au fémur total à la suite de l'arrêt des bisphosphonates.

Les sujets étudiés étaient des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose (T-score < -2,5 DS ou avec une fracture non traumatique) issues d'un essai clinique comparant 3 bisphosphonates (TRIO) : ibandronate 150 mg, alendronate 70 mg et risédronate 35 mg. Après 2 ans de traitement, celles qui remplissaient les critères d'arrêt du traitement (T-score > -2,5 DS, absence de survenue de fracture et absence de perte osseuse de plus de 5 % de la DMO à la hanche ou au rachis) ont été invitées à participer à cette étude observationnelle. Les patientes ont été réévaluées cliniquement et biologiquement 24, 48, 72 puis 96 semaines après l'arrêt du traitement. L'ostéodensitométrie par DEXA (absorption biphotonique à rayons X) a été réalisée à 48 et 96 semaines.

Les auteurs ont choisi d'utiliser 2 approches concernant les variations des marqueurs biologiques : la première en utilisant la plus petite augmentation significative, la deuxième en prenant une augmentation supérieure à la valeur de référence. La plus petite valeur significative (PPVS) était de 10 µg/l pour les PINP et de 160 ng/l pour les CTX.

Sur 94 patientes éligibles, 57 ont donné leur consentement pour participer à l'étude. La moyenne d'âge était de 66,6 ans ; l'IMC moyen, de 26,1 kg/m², et le T-score fémoral, de -0,9 DS ; 18 patientes étaient sous ibandronate, 21 sous alendronate et 18 sous risédronate. Les données des marqueurs osseux à 48 semaines étaient disponibles chez 50 femmes. Un an après l'arrêt des bisphosphonates, l'augmentation des CTX était supérieure à la PPVS chez 66 % des femmes, avec des valeurs augmentées par rapport aux valeurs de référence chez 64 % ; ces valeurs étaient de 72 et 42 %, respectivement, pour les PINP. La concordance entre les 2 méthodes était bonne pour les CTX ($\kappa = 0,69$), mais médiocre pour les PINP ($\kappa = 0,22$).

À la fin des 2 ans de vacances thérapeutiques, seule 1 patiente avait un T-score < -2,5 DS. La perte osseuse fémorale à 96 semaines était plus importante chez les femmes ayant une augmentation des marqueurs osseux à 48 semaines. La variation moyenne de la DMO chez les patientes ayant des CTX augmentés était de -2,98 % (IC₉₅ : -4,75 ; -1,22 ; p < 0,001) et, chez les patientes ayant des PINP augmentés, de -2,25 % (IC₉₅ : -4,46 ; -0,032 ; p = 0,046). Ces données incitent à effectuer une surveillance régulière des marqueurs de la résorption osseuse après le retrait des bisphosphonates. Une augmentation de ces marqueurs refléterait la perte de l'effet thérapeutique et permettrait d'identifier les patientes à risque de perte osseuse plus rapidement, et donc d'interrompre leurs vacances thérapeutiques.

P. Szafors (Montpellier)

Commentaire

D'après les auteurs, l'augmentation des marqueurs de la résorption osseuse à 1 an (CTX ou PINP) était associée à une perte de la DMO fémorale 2 ans après l'arrêt du traitement par bisphosphonates. Les marqueurs osseux devraient donc constituer une aide dans la réintroduction du traitement après les vacances thérapeutiques. Il faut cependant noter que, dans cette étude, la baisse de la DMO à 2 ans était faible (2 à 3 %). Seule 1 patiente a vu sa DMO baisser au-dessous du seuil de T-score de -2,5 DS. De plus, l'incidence fracturaire n'a pu être évaluée du fait d'un échantillon de petite taille et de la courte durée du suivi.

Référence bibliographique

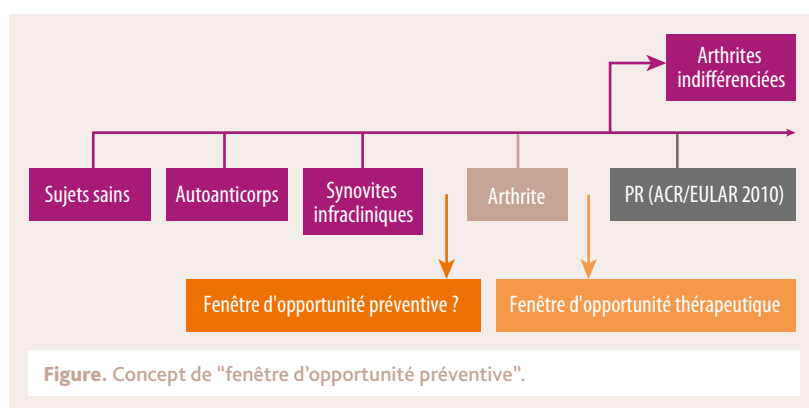
1. Naylor KE et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2019 Jan 6 [Epub ahead of print].

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Peut-on prévenir la polyarthrite rhumatoïde ?

L'étude néerlandaise PRAIRI (*Prevention of Clinically Manifest Rheumatoid Arthritis by B-Cell-Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease*) avait pour objectif d'évaluer si le rituximab pouvait prévenir le développement d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) chez des sujets à risque mais n'ayant jamais présenté d'arthrite clinique (1).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients âgés de 18 à 80 ans, présentant des arthralgies avec facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) positifs mais sans antécédent d'arthrite ni arthrite clinique actuelle (absence d'arthrite confirmée par 2 rhumatologues indépendants, en aveugle l'un de l'autre) et n'ayant jamais reçu de traitement de fond. De plus, pour être inclus, les sujets devaient avoir un dosage de la protéine C réactive (CRP) ultrasensible $\geq 0,6$ mg/l ou des synovites infracliniques mises en évidence sur une imagerie (échographie ou IRM avec injection) pratiquée dans le cadre du soin courant. Une fois inclus, les sujets étaient randomisés en 2 groupes : un groupe recevant une perfusion de 1000 mg de rituximab et un groupe recevant une perfusion de placebo. Les perfusions de rituximab ou de placebo étaient précédées de 100 mg de méthylprednisolone intraveineux. Les données de 81 patients (41 dans le groupe rituximab, 40 dans le groupe placebo) ont été analysées. Le suivi médian était de 29 mois (étendue : 0-54 mois ; intervalle interquartile : 14-40 mois, 2 patients sans arthrite perdus de vue dans chaque groupe). Pendant le suivi, 30 patients ont développé une arthrite (37 %). À 1 an, le risque de développer une arthrite clinique était diminué de 55 % dans le groupe rituximab par rapport au groupe placebo (HR = 0,45 ; IC₉₅ : 0,15-1,32 ; p = 0,15). Le ralentissement du développement de la maladie s'atténuait au cours du temps. Ainsi, à 18 mois, la diminution du risque de survenue d'une arthrite clinique était de 52 % (HR = 0,48 ; IC₉₅ : 0,19-1,19). Le délai nécessaire pour que 25 % des patients présentent une arthrite clinique était 12 mois plus long dans le groupe rituximab que dans le groupe placebo (p < 0,0001).



Le traitement a été bien toléré, avec peu d'effets indésirables liés à la perfusion et aucune infection sévère. Le taux d'événements indésirables graves était cependant plus élevé dans le groupe rituximab (n = 13/41) que dans le groupe placebo (n = 3/40 ; p = 0,014), mais aucun de ces événements n'a été considéré comme pouvant avoir été causé par le traitement. Les auteurs ont aussi évalué quels étaient les facteurs prédictifs du développement d'une arthrite chez les patients de l'étude. Parmi les facteurs évalués (vitesse de sédimentation [VS], CRP, activité de la maladie, ACPA, différents isotypes de FR, lymphocytes de différents phénotypes), une élévation de la VS et la présence d'anticorps anti- α -énolase peptide 1 citrulliné à l'inclusion étaient corrélées au développement ultérieur d'une arthrite.

C. Hua (Nîmes)

Commentaire

La population de l'étude était bien une population à risque de développer une PR, puisque, à 1 an, le risque de présenter une arthrite dans le groupe placebo était de 40 %. Des études antérieures avaient déjà montré que le FR et les ACPA pouvaient être retrouvés plus de 10 ans avant que les patients développent une PR (2).

Dans la prise en charge médicamenteuse de la PR, la "fenêtre d'opportunité thérapeutique" pour assurer un meilleur contrôle de la maladie est maintenant une notion bien reconnue. Les auteurs de cet article introduisent le concept de "fenêtre d'opportunité préventive", concept selon lequel il serait possible d'intervenir plus tôt afin de prévenir la survenue d'arthrites cliniques chez des sujets à risque de développer une PR (figure). Les résultats seront toutefois à confirmer par d'autres études et sur des effectifs plus importants.

Les données présentées confirment le rôle crucial des lymphocytes B dans la physiopathologie de la PR, notamment aux stades précoces, en tant que cellules présentatrices d'antigènes et productrices de cytokines et d'autoanticorps. Une étude évaluant l'abatacept en tant que traitement préventif de la PR dans la même population est en cours (3). Cette étude ne montre pas que le rituximab peut réellement prévenir la PR mais semble indiquer qu'il pourrait en tout cas retarder son expression clinique pendant plusieurs mois. Une perfusion unique de rituximab était réalisée dans cette étude, et on peut donc se poser la question de l'intérêt d'un traitement régulier pour continuer à retarder l'apparition de la PR. Toutefois, cela nécessiterait une réévaluation du rapport bénéfice/risque, car, bien que dans cette étude la tolérance du traitement ait été globalement bonne, la répétition des perfusions majorerait le risque d'effets indésirables.

Références bibliographiques

- Gerlag DM et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:179-85.
- Nielen MMJ et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):380-6.
- Gerlag DM et al. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(4):607-14.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.