

# L' arthrite juvénile idiopathique....



Au temps de la  
révolution  
thérapeutique

*Isabelle Koné Paut*

*09/05/05*

# Epidémiologie

- Maladies non rares touchant l'enfant avant l'âge de 16 ans
- Environ 2 000 cas en France
- Prédominance féminine
- Diagnostic d'exclusion d'au moins une arthrite inflammatoire persistante depuis 6 semaines
- Etiologie imprécise, multifactorielle
- Traitement difficile, non spécifique, sous la responsabilité du médecin
- Etudes multicentriques en progression
- Pronostic variable

# AJI : classification de Durban

- Forme systémique
- Oligoarthrites (persistantes ou étendues)
- Polyarthrites FR +
- Polyarthrites FR –
- Arthrites associées au Psoriasis
- Arthrites associées aux entésiopathies
- Autres

Forme systémique

Maladie de STILL

# Ne ressemble à aucune autre....



- **Signes extra articulaires intenses**
  - Fièvre oscillante, quotidienne, typique: 1 pic/jour
  - Éruption fugace, macules rosées (tronc, racine des membres)
  - ADP, HPMG, SMG
  - AEG considérable avec algies intenses
  - Péricardite

**La présente d'au moins une arthrite est indispensable !!**

# Mais peu masquer beaucoup de choses...

- Maladie infectieuse
- Maladie inflammatoire
  - CINCA, déficit en MVK
  - FMF ou TRAPS
  - Vascularite: Kawasaki, PAN
  - Sarcoidose
  - Castleman
- Maladie maligne
  - Leucémie
  - Neuroblastome

*Cabral DA & L Tucker Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints, J Pediatr 1999; 134: 53-7*

# Biologie non spécifique

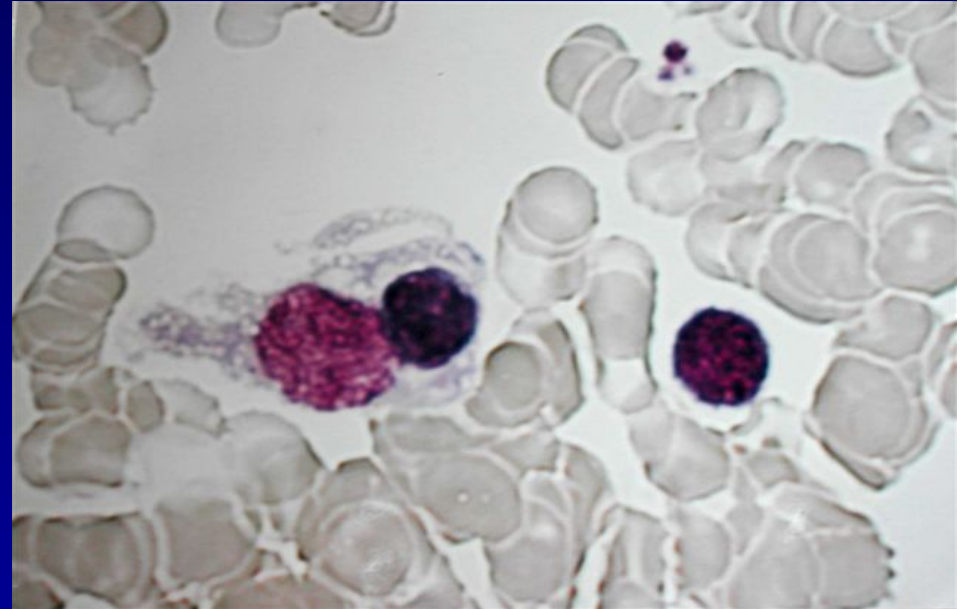
- Leucocytose marquée  $>20\ 000$ , thrombocytose, anémie microcytaire
- VS  $>100\text{mm/h}$ , PCR  $>100\ \text{mg/l}$
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Ferritinémie totale élevée
  
- Pas d'auto-anticorps
- Pas de liaison significative avec HLA

## Une évolution souvent désespérante...

- 50% de corticodépendance et 25% de handicaps lourds
- Traitements classiques décevants et mal supportés
- Inefficacité des anti-TNF

# Des complications redoutables...

- Léthargie, AEG, fièvre élevée
- Organomégalie
- Paradoxe biologique : chute de la VS et des GB
- Hypofibrinémie, hyponatrémie, hépatite, hyperTG

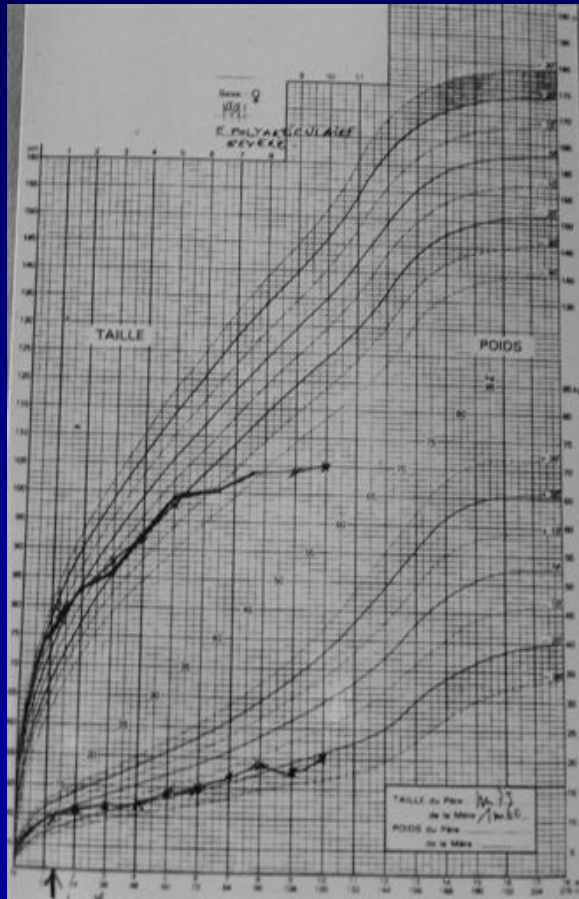


SAM

**Mais aussi...**

**Infections, amylose**

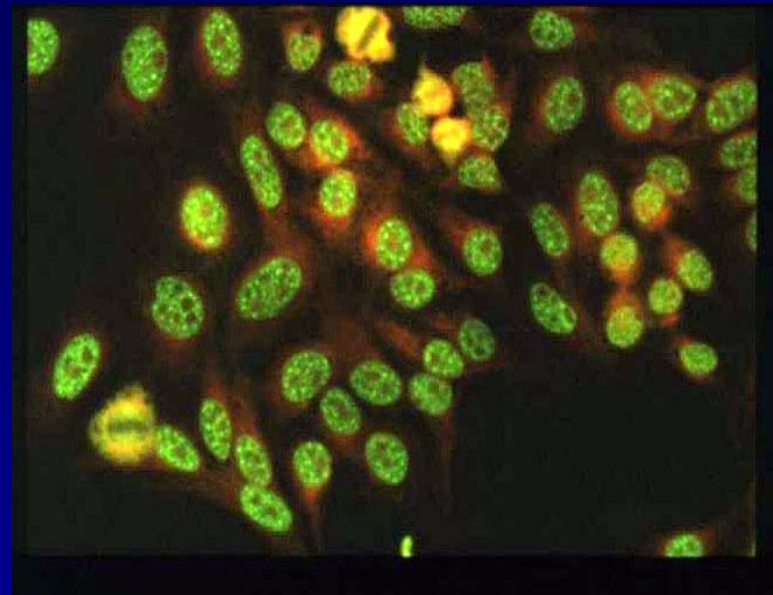
# Des conséquences...pour la vie



Forme oligoarticulaire

# AJI oligoarticulaire

- Filles <4 ans
- Début parfois insidieux (boiterie)
- Peu de plaintes douloureuses (subaigu)
- Mono ou <5 articulations (asymétrique), extension 50% (HLADR4)
- Syndrome inflammatoire modéré
- AAN+ dans 70% des cas



**Ne débute jamais aux hanches**

# Attention aux yeux!

- Uvéites antérieures latentes
- Œil « blanc »
- Dépistage systématique: FO+LAF
  - Diagnostic précoce: traitement local
  - Diagnostic tardif:
    - Difficultés thérapeutiques
    - Synéchies, cataracte, kératopathie en bandelette, cécité
- Risque élevé si AAN+

# Une bonne réponse articulaire aux traitements

## Traitements validés pour l'atteinte articulaire

### Dans les formes persistantes

- AINS
- Traitements locaux

### Dans les formes étendues

- Méthotrexate
- Etanercept

## Traitements des uvéites

- Corticoides locaux
- Corticoides généraux
- Non validés MTX, etanercept, Ig IV

Forme polyarticulaire

# Un groupe hétérogène



- Filles >8 ans, atteintes symétriques

Doigts

## **2 formes cliniques**

- forme classique
- forme sèche, enraidissante

## **Profils immunologiques possibles**

- Pas d'auto anticorps
- AAN+
- FR+ (PR juvénile)
- AAN+FR+
- DR4 mais parfois B27

- Formes avec facteur rhumatoïde
  - Atteignent toutes les articulations
  - Douleurs parfois importantes
  - Erosions radiologiques précoces (dans la première année)
  - Nodules rhumatoïdes rares
  - Biologie parfois explosive, HLA DR4
  
  - Mauvais pronostic articulaire, réponse très variable aux thérapeutiques
  - Manifestations extra-articulaires rares en pédiatrie

# Deux autres formes d' AJI

## Spondyloarthropathies

- Adolescence [ $>$  garçons]
- Associé au HLAB27
- Expression essentiellement périphérique au début
- Atteinte axiale: SI, rachis, retardée
- Inflammation des enthèses
- Difficultés thérapeutiques

## Arthrite psoriasique

- Psoriasis
- Anomalie des ongles
- Atteintes des doigts et des poignets
- Résistance aux thérapeutiques

# Evolution à long terme des AJI

Auteur,an	N° patients	Moy durée	% rémission	% III ou IV
David 1994	43	19,7	-	14
An-Gare 1995	124	7,1	60	5
Flato 1998	72	9,7	-	8
Minden 2002	215	16,5	45	10
Packham 2002	246	28,3	57	37
Fantini 2003	683	8,8	58	-
Flato 2003	82	14,9	50	-

# De nouvelles thérapeutiques

- MTXate depuis la fin des années 1980
- Biothérapies
  - anti TNF
    - (Etanercept) avec AMM
    - 2 essais avec 2 AC: remicade, humira
  - À l'étude, anti CTLA4Ig, IL1RA, anti-IL6

# De l'AMM chez l'adulte à l'AMM chez l'enfant

- Un Constat :
  - Trop peu de médicaments ont une AMM chez l'enfant
  - Le développement chez l'enfant est complexe et coûteux.
- Incitations proposées par les Autorités de Santé :
  - Aux États-Unis : Pediatric rule.

La FDA incite les laboratoires pharmaceutiques à réaliser un développement chez l'enfant en prolongeant de 6 mois le brevet du médicament dans ses indications chez l'adulte.
  - En Europe :

Projet similaire soumis à la commission européenne (prolongation du brevet de 12 mois?)

# De l'AMM chez l'adulte à l'AMM chez l'enfant



Un exemple : L'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Paradoxe : le seul traitement de fond ayant une AMM est l'  
ETANERCEPT (2ème intention).

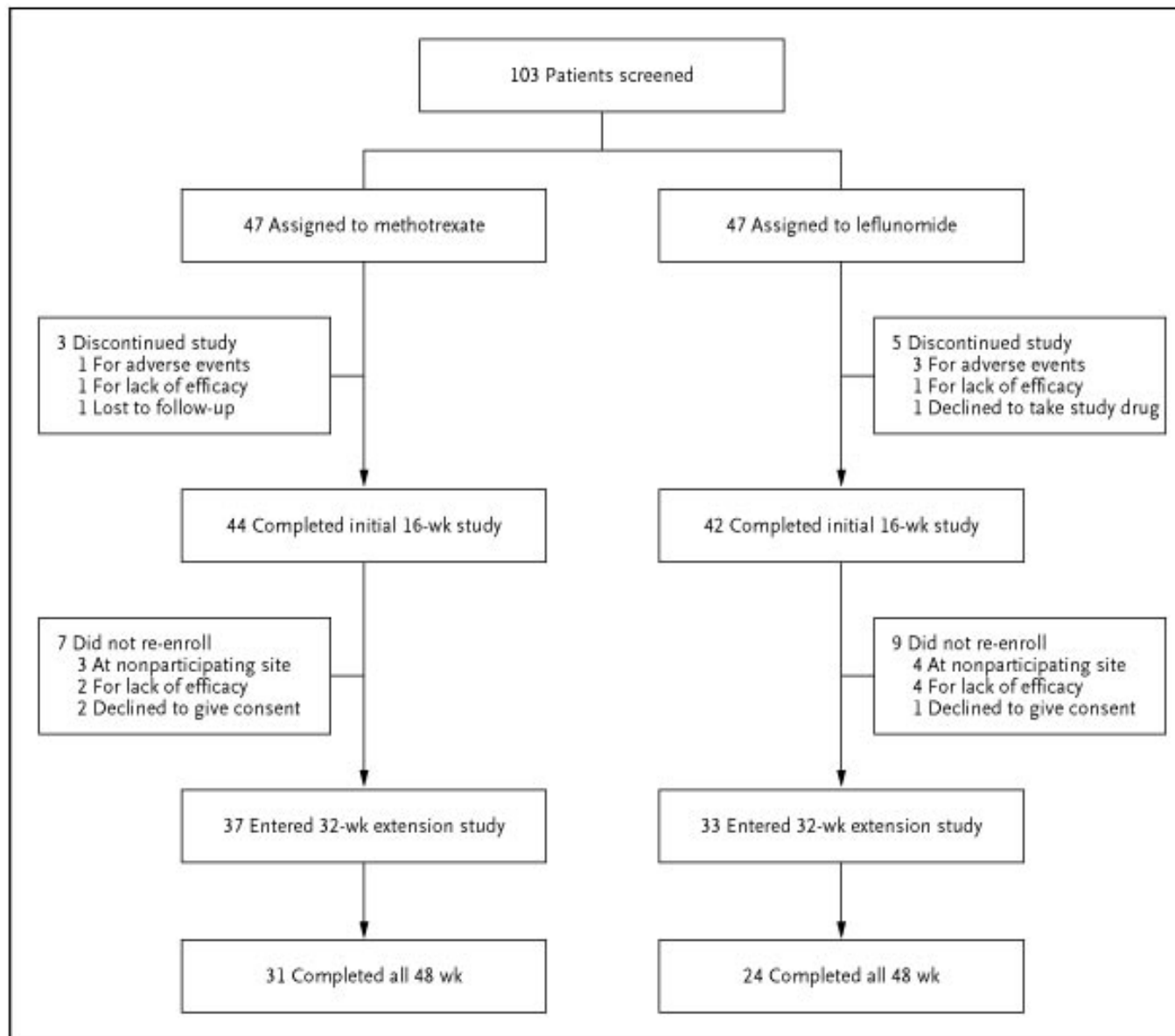
Même le MTX n'en a pas (dépôt prévu).

Situation du léflunomide : développement pédiatrique nécessaire.

- Développement en cours dans l'AJI (dans le cadre de la pediatric rule)
  - Étude 3503 – internationale  
( États-Unis, Canada, Europe, Australie, Nouvelle Zeland).
  - 240 patients / 63 centres
  - Objectif en France : 18 patients / 6 centres.
  - Fin des inclusions : 15 novembre 2002.
  - **Principales difficultés de recrutement** :
    - Pathologie peu fréquente, nombre de centres investigateurs limité
    - Consentement éclairé écrit des 2 parents.

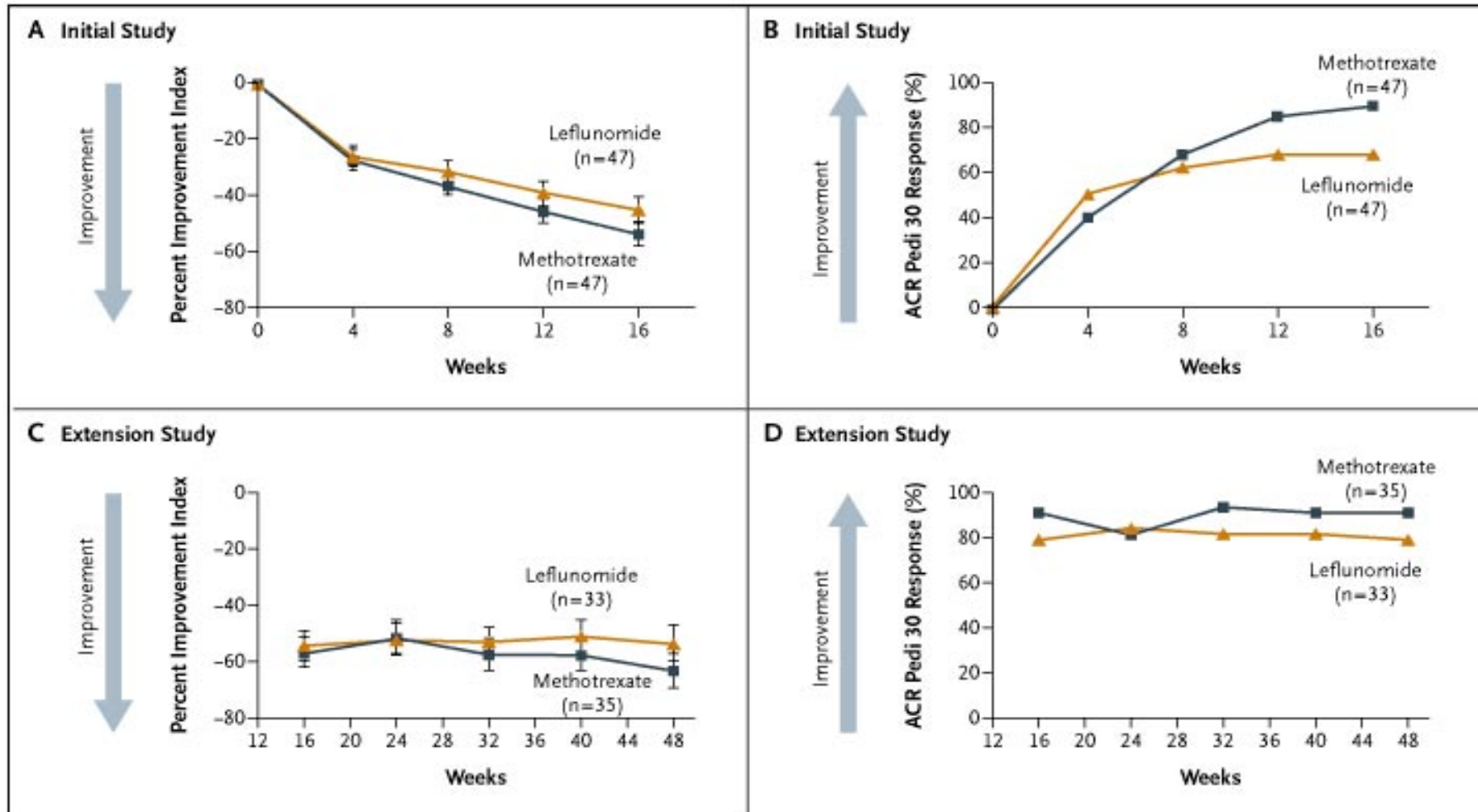
# Etude MTX/ARAVA

(Silverman E, NEJM 2005)



# Etude MTX/ARAVA

(94 patients)  
*(Silverman E, NEJM 2005)*



**Table 4. Adverse Events during the Initial Study and the Extension Study.**

Adverse Event	Initial Study (Wk 0–16)		Extension Study (Wk 16–48)	
	Leflunomide Group (N=47)	Methotrexate Group (N=47)	Leflunomide Group (N=33)	Methotrexate Group (N=37)
	<i>number (percent)</i>			
<b>Highest ALT elevation (with or without AST elevation)*</b>				
>1.2 to ≤2.0×ULN	4 (9)	11 (23)	5 (15)	6 (16)
>2.0 to ≤3.0×ULN	2 (4)	1 (2)	0	2 (5)
>3.0×ULN	1 (2)	3 (6)	0	3 (8)
Any adverse event	43 (91)	38 (81)	29 (88)	31 (84)
<b>Adverse event reported in ≥3 patients</b>				
Headache	18 (38)	11 (23)	7 (21)	5 (14)
Nasopharyngeal symptoms†	15 (32)	11 (23)	8 (24)	6 (16)
Abdominal pain	12 (26)	5 (11)	5 (15)	2 (5)
Nausea, vomiting, or both	13 (28)	16 (34)	4 (12)	7 (19)
Diarrhea	7 (15)	8 (17)	4 (12)	1 (3)
Alopecia	7 (15)	3 (6)	3 (9)	0
Viral infection	6 (13)	2 (4)	2 (6)	2 (5)
Cough	5 (11)	0	1 (3)	5 (14)
Increased aminotransferase concentrations‡	4 (9)	4 (9)	1 (3)	4 (11)
Pyrexia	4 (9)	1 (2)	1 (3)	6 (16)
Upper respiratory tract infection	3 (6)	6 (13)	3 (9)	6 (16)
Overdose§	3 (6)¶	3 (6)	0	0
Rash	3 (6)	3 (6)	0	2 (5)
Arthralgia	3 (6)	2 (4)	3 (9)	3 (8)
Conjunctivitis	3 (6)	2 (4)	0	2 (5)
Dizziness	3 (6)	2 (4)	1 (3)	0
Gastroenteritis	3 (6)	1 (2)	2 (6)	3 (8)
Worsening juvenile rheumatoid arthritis	3 (6)	0	2 (6)	1 (3)
Upper abdominal pain	2 (4)	6 (13)	0	2 (5)
Rhinitis, rhinorrhea, or both	3 (6)	5 (11)	5 (15)	3 (8)
Fatigue	2 (4)	4 (9)	1 (3)	3 (8)
Sinusitis	0	3 (6)	0	0
<b>Serious adverse events possibly related to treatment</b>	3 (6)	0	1 (3)	4 (11)

\* ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and ULN upper limit of the normal range.

† This category includes nasopharyngitis, pharyngitis (due to infection or an unspecified cause), pharyngolaryngeal pain, and pharyngeal discomfort.

‡ This category includes increased concentrations of ALT, AST, and  $\gamma$ -glutamyltransferase.

§ All overdoses of study drug are reported.

¶ One patient took 10 mg of leflunomide per day instead of 10 mg every other day for 28 days, with no problem; one patient took a loading dose of 100 mg of placebo for three days instead of one day.

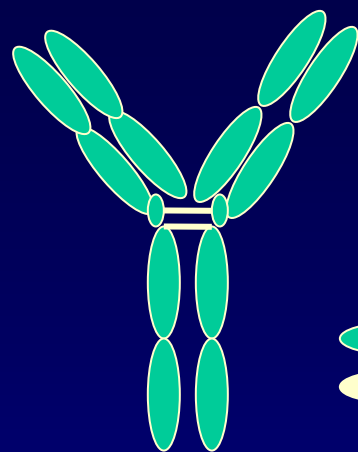
|| One patient took 22.5 mg of methotrexate one day after taking 25.0 mg of methotrexate. The patient had no symptoms; however, the ALT value was 1.7 times the ULN for several days after the overdose. Twelve days after the overdose, the ALT was 1.3 times the ULN, and it remained at this level one month after the overdose, but the event was considered resolved.

# Les biothérapies

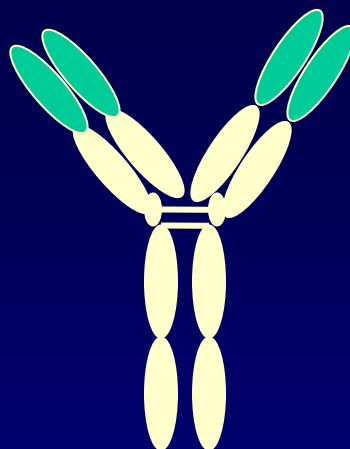
# Différents types de biothérapies

- Anticorps monoclonaux
  - Très bonne solubilité, longue demi-vie
  - Murins puis chimériques, puis humanisés, puis humains (souris transgéniques, banques de bactériophages)
- Immunoadhésines
  - Région constante d'une Iglobuline+domaine de reconnaissance d'un récepteur de cytokine
- Protéines recombinantes
  - Homologues de cytokines naturelles

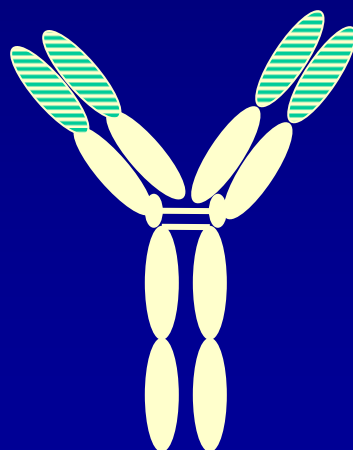
**Figure 1: Différents types d'agents biologiques ciblant les cytokines dans l'AJI**



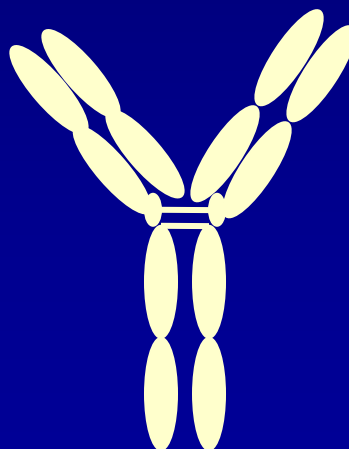
Murin



Chimérique  
*Remicade*



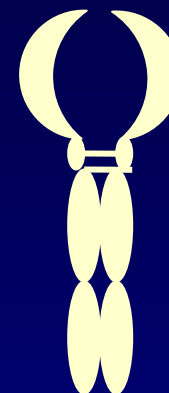
Humanisé  
*MRA*



Humain  
*Humira*

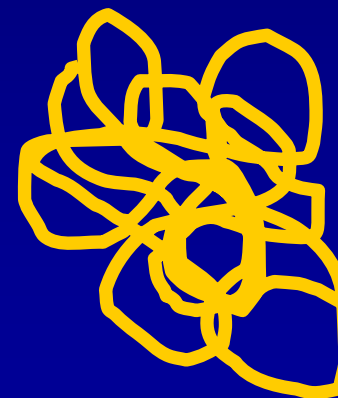
**Anticorps monoclonaux**

**Récepteur soluble**



Protéine de fusion  
*Enbrel*  
*Abatacept*

**Antagoniste de cytokine**

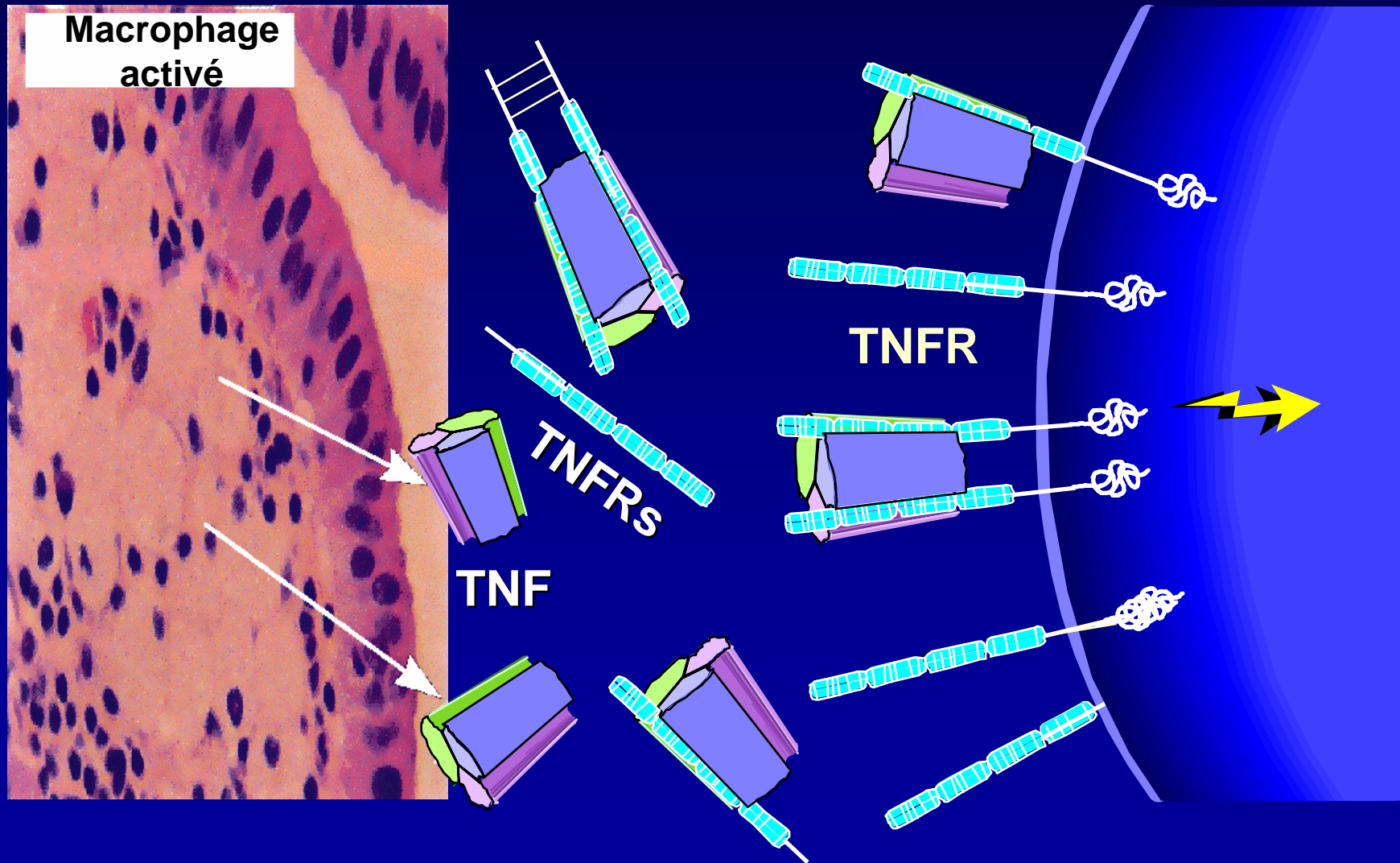


Protéine humaine recombinante  
*Kineret*

# Tolérance et efficacité de l'etanercept dans l'AJI à expression polyarticulaire

(Lovell *et al*, NEJM 2000;342:763-9)

# Inhibition du $\text{TNF}\alpha$ par l'etanercept (Enbrel®)



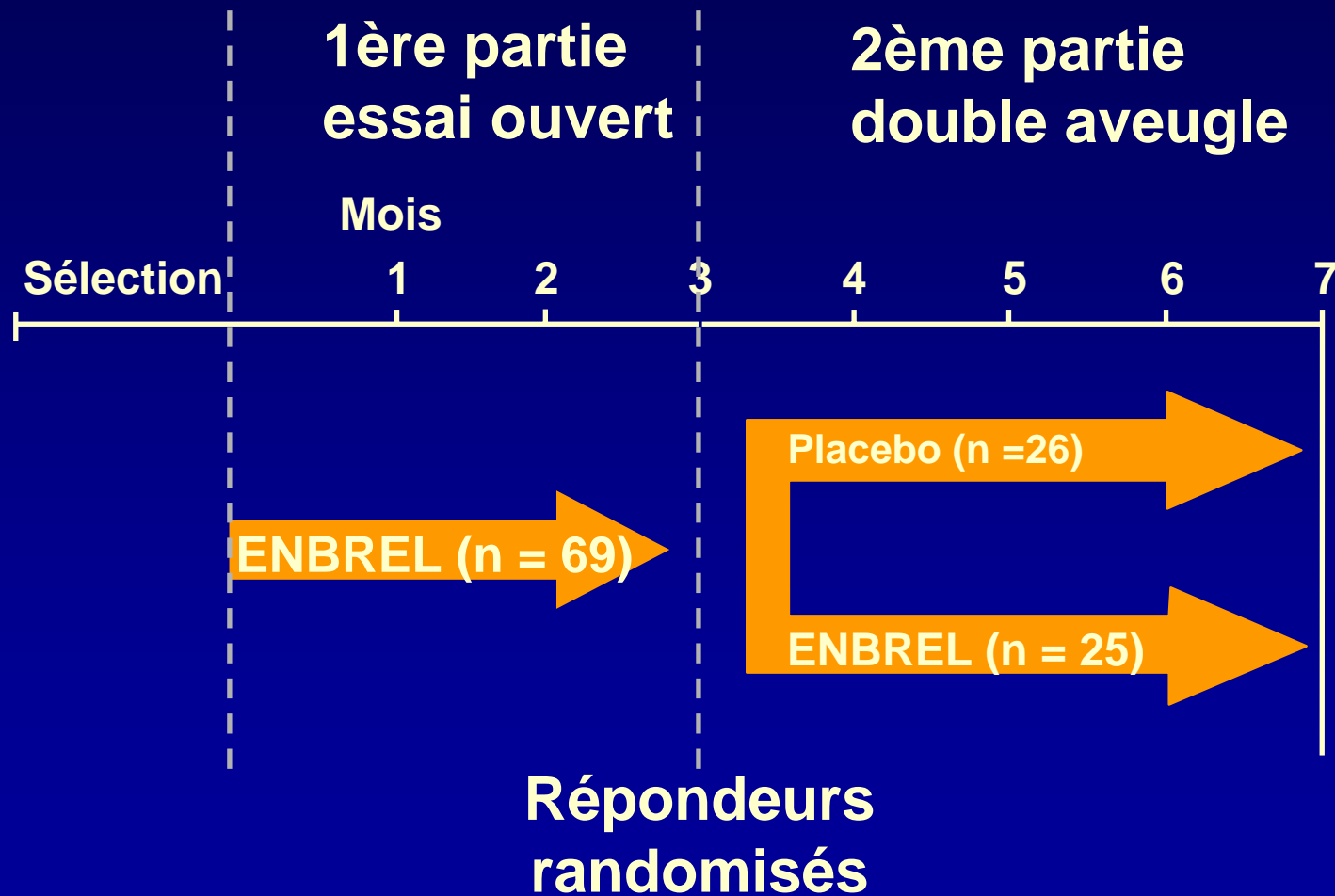
# Nombre d'enfants et critères d'inclusion

- ❑ 69 enfants, 4 à 17 ans
- ❑ AJI 'évolution polyarticulaire
- ❑ Echec/intolérance sous méthotrexate (<sup>3</sup> 10 mg/m<sup>2</sup>/sem)
- ❑ > 5 articulations inflammatoires
- ❑ > 3 articulations avec perte de mobilité/douleur
- ❑ Pas de méthotrexate > 2 sem,  
pas d'autre DMARD > 4 sem,  
pas de corticostéroïdes intra-articulaires > 4 sem
- ❑ AINS et prednisone faible dose autorisés

# Score de Giannini d'activité des « ARJ »

- ❑ Nombre d'articulations inflammatoires
- ❑ Nombre d'articulations avec perte de mobilité
- ❑ Retentissement de la maladie évalué / médecin
- ❑ Retentissement de la maladie évalué / parent
- ❑ CHAQ
- ❑ VS
- ❑ *Amélioration : > 30, 50, 70% d'amélioration de 3 des 6 paramètres et > 30% d'aggravation d'au plus un des six*

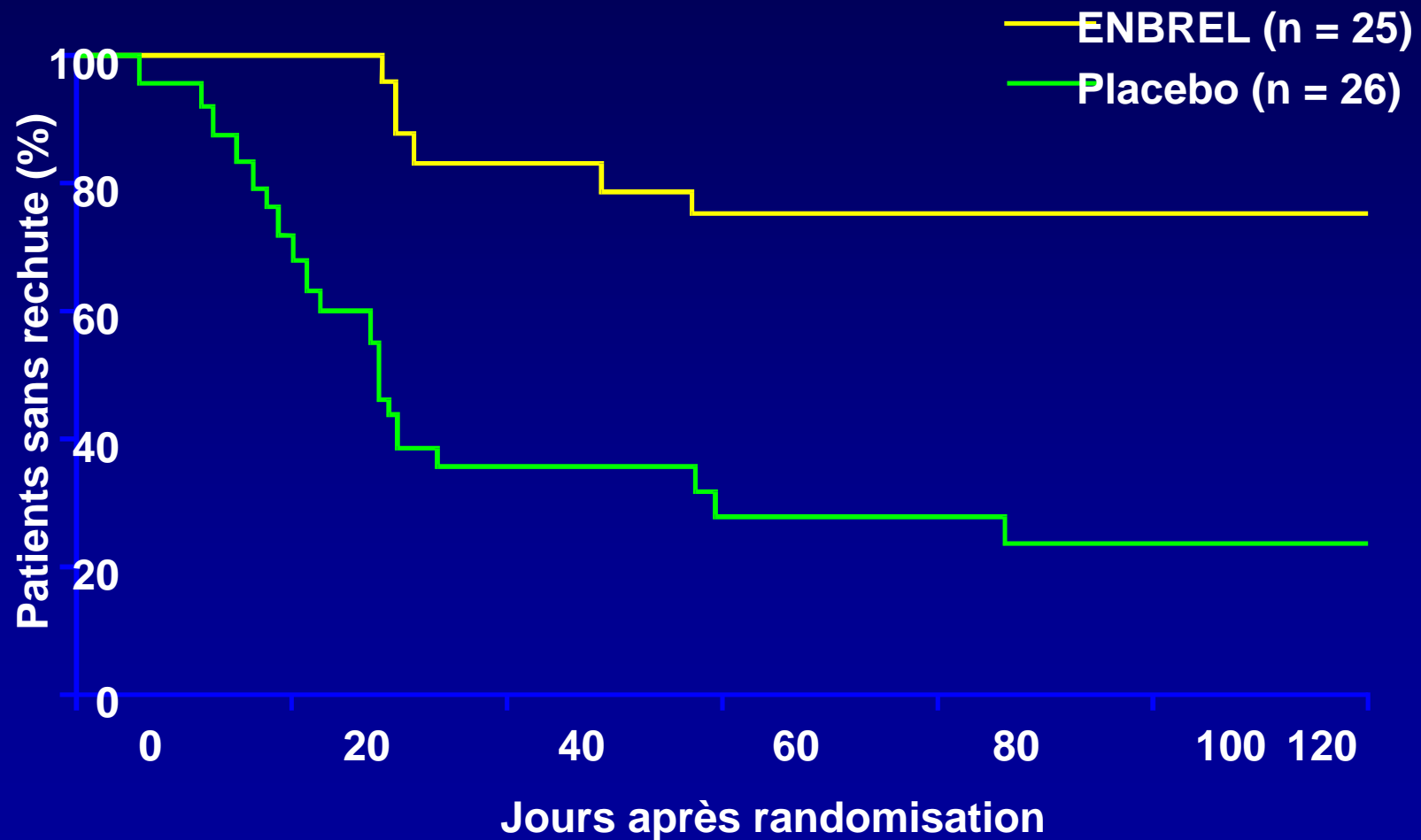
# Plan de l'essai



# Evaluation N°1 (N=69)

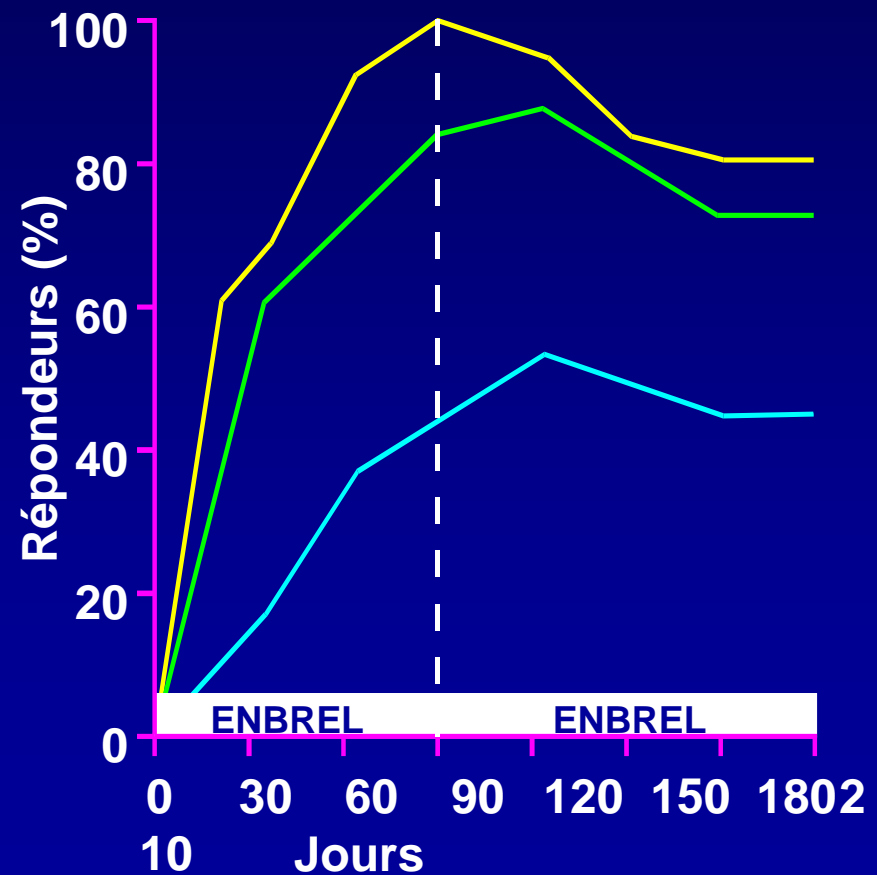
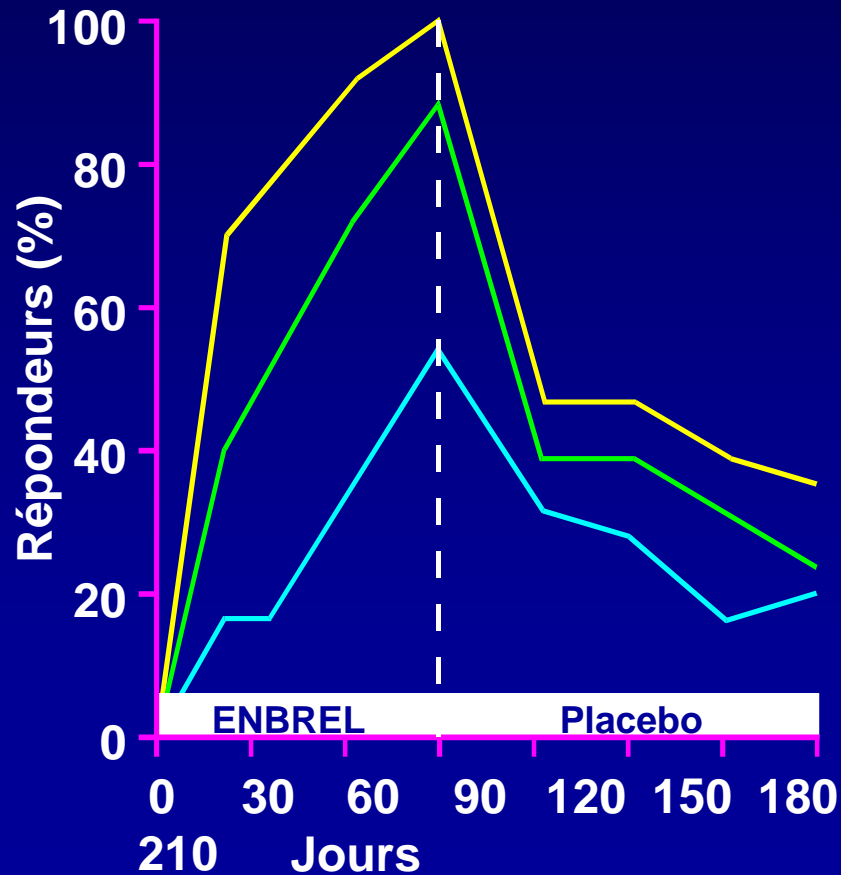
- Trois mois de traitement suivi 64 (93%)
- Répondeurs (=>randomisation) 51 (74%)
- Sortie d'étude avant partie 2 18 (26%)
  - Manque d'efficacité 12
  - Effets indésirables de l'enbrel 1
  - Protocoles concurrents 3
  - Problèmes sans lien avec l'étude 2

# Délai avant aggravation ou rechute



# Amélioration du score de Giannini

— 30% d'amélioration — 50% d'amélioration — 70% d'amélioration



# Etanercept (Enbrel®) dans l'AJI

## Expérience préliminaire française

Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type

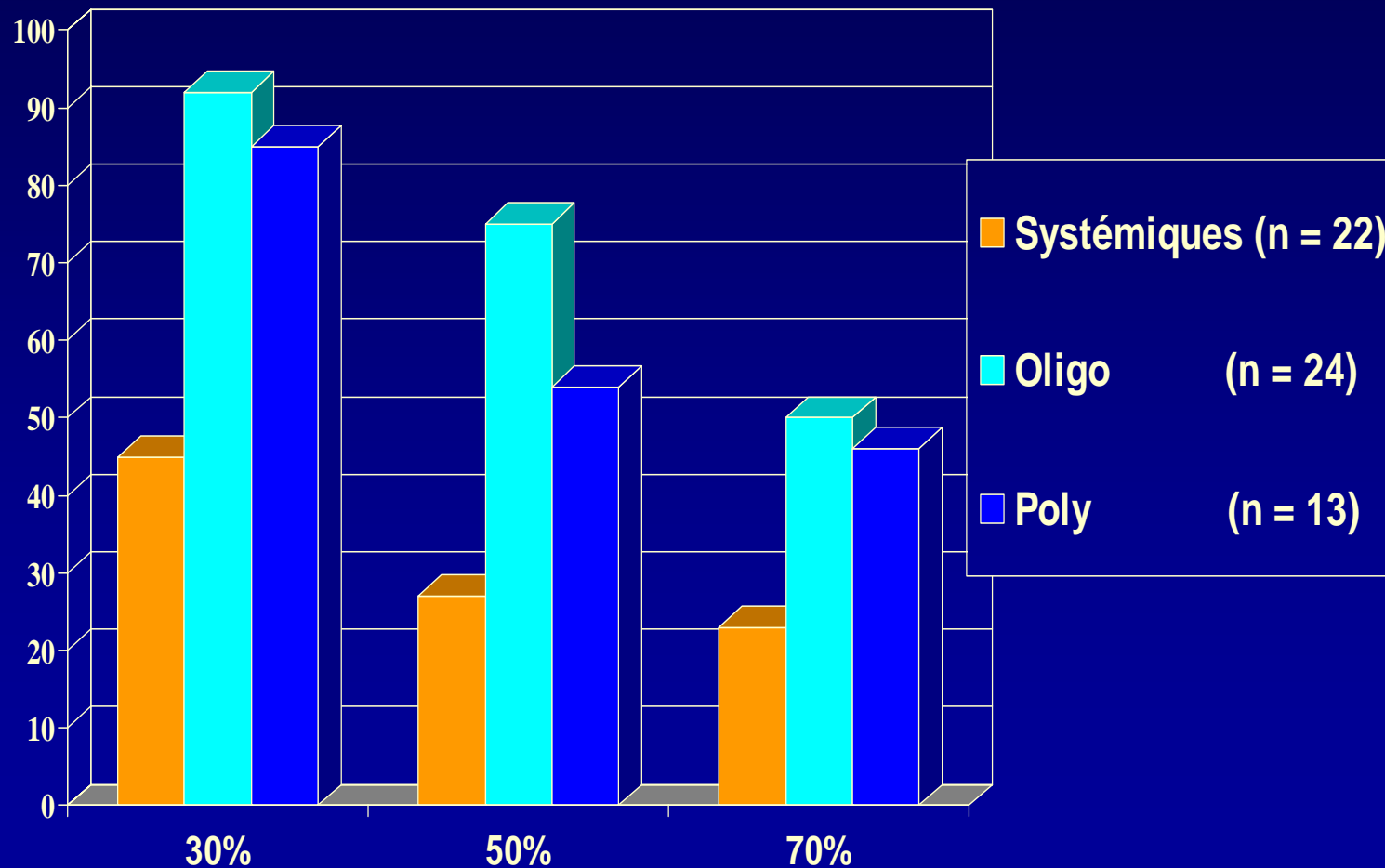
*Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibilia J, Kone-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debre M, Landais P, Prieur AM.*

*Arthritis Rheum 2003 Apr;48(4):1093-101.*

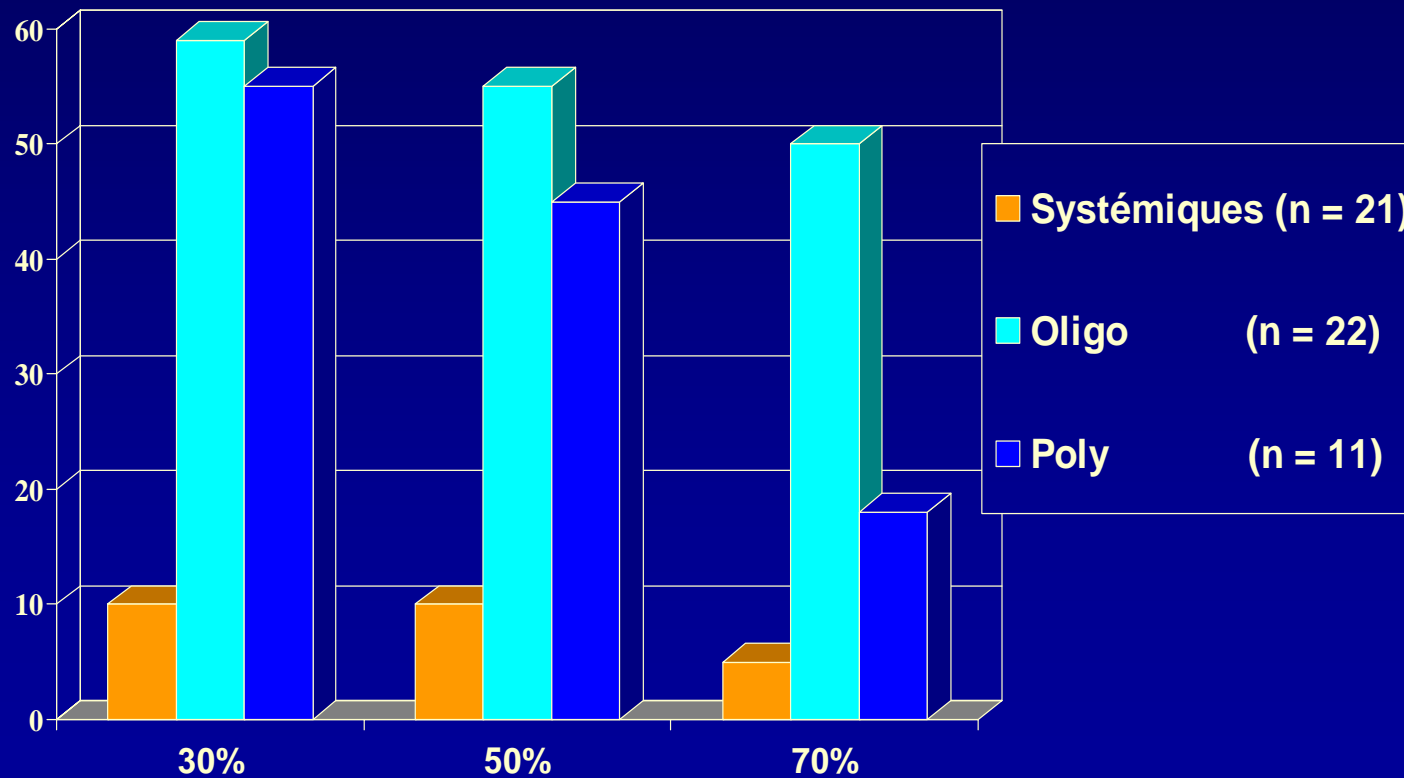
# Population étudiée

- 61 enfants, 18 centres
- 22 formes systémiques (« maladie de Still »)
- 24 formes oligoarticulaires (13 AAN+)
- 13 formes polyarticulaires (3 AAN+, 2 FR+)
- 2 AJI + psoriasis

# Résultats à 3 mois selon le type d' AJI



# Résultats à 12 mois selon le type d'AJI



# Effets indésirables sévères (réversibles à l'arrêt de l'etanercept)

- Délire ou dépression (3 cas)
- Prise pondérale majeure (2 cas)
- Poussée d'uvéite (2 cas)
- Pancytopénie (2 cas)
- Névrite optique rétro-bulbaire
- 1ers symptômes de maladie de Crohn
- Vascularite cutanée + poussée systémique
- Abscès appendiculaire

Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial.

**Lovell DJ,**

Arthritis Rheum. 2003 Jan;48(1):218-26.

Table 4. Percentages of patients who met the JRA 30%, 50%, and 70% definitions of improvement at the end of year 2\*

Group, improvement level	All patients	Patients who received placebo in previous study	JRA onset type		
			Pauciarticular	Polyarticular	Systemic
Per protocol group					
30% improvement	81 (35/43)	85 (17/20)	100 (3/3)	79 (22/28)	83 (10/12)
50% improvement	79 (34/43)	85 (17/20)	100 (3/3)	79 (22/28)	75 (9/12)
70% improvement	67 (29/43)	75 (15/20)	67 (2/3)	68 (19/28)	67 (8/12)
Modified ITT group					
30% improvement	69 (35/51)	77 (17/22)	75 (3/4)	73 (22/30)	59 (10/17)
50% improvement	67 (34/51)	77 (17/22)	75 (3/4)	73 (22/30)	53 (9/17)
70% improvement	57 (29/51)	68 (15/22)	50 (2/4)	63 (19/30)	47 (8/17)

**Table 6. Rates of adverse events of all intensities that occurred in 5 or more patients in the extension trial\***

Adverse event	Double-blind portion of initial trial	Extension trial	
	Etanercept (n = 25) (6.8 patient-years)	Placebo (n = 26) (3.7 patient-years)	Etanercept (n = 58) (52.6 patient-years)
Unrelated to infections			
Headache	1.08	1.08	0.84
Abdominal pain	0.48	0.24	0.36
Rhinitis	0.72	0.24	0.17
Nausea	0.48	0	0.15
Fever	0.60	0.24	0.11
Accidental injury	0.48	0.24	0.11
Rash	0	0.84	0.11
Infections			
Upper respiratory tract infection	1.92	1.68	1.31
Pharyngitis	0.48	0	0.21
Skin infection	0.48	0	0.19
Flu syndrome	0.24	0.60	0.17
Otitis	0.12	0.60	0.13
Conjunctivitis	0	0	0.10

# Autres anti-TNF et AJI

- **Infliximab**

*Gerloni V, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 548-53*

*Lahdenne P, et al. Ann Rheum Dis. 2003;62:245-7*

*Etude multicentrique avec MTX en cours*

- **Adalimumab**

*Etude multicentrique via PRINTO en cours*

*ALB avec ou sans MTX, si répondeur randomisation ALB ou placebo*

Pas d'AMM pour ces produits dans l'AJI

# Cytokines et antagonistes chez les patients avec AII systémique

- Manifestations systémiques: IL6, IL-1b, TNF élevées dans le sérum des patients et en corrélation avec activité de la maladie
- Contrôle de l'homéostasie
  - Désactivateurs de l'inflammation comme IL 10 et IL4 inhibés
  - Complexes des cytokines avec leurs récepteurs solubles (IL-ra)
  - Müller K: 13 patients versus 10 contrôles, cinétique et profil d'activation des cytokines sur des cultures de cellules avant et après stimulation (LPS, PHA)
    - Sans stimulation: taux indétectables d'IL1, IL-6 et TNF dans les 2 groupes.
    - Après stimulation Plus d'IL1ra et de TNFR et moins d'IL 10 chez les patients



Une nouvelle voie  
dans la prise en charge  
de la polyarthrite rhumatoïde

**Kineret®**  
(anakinra)

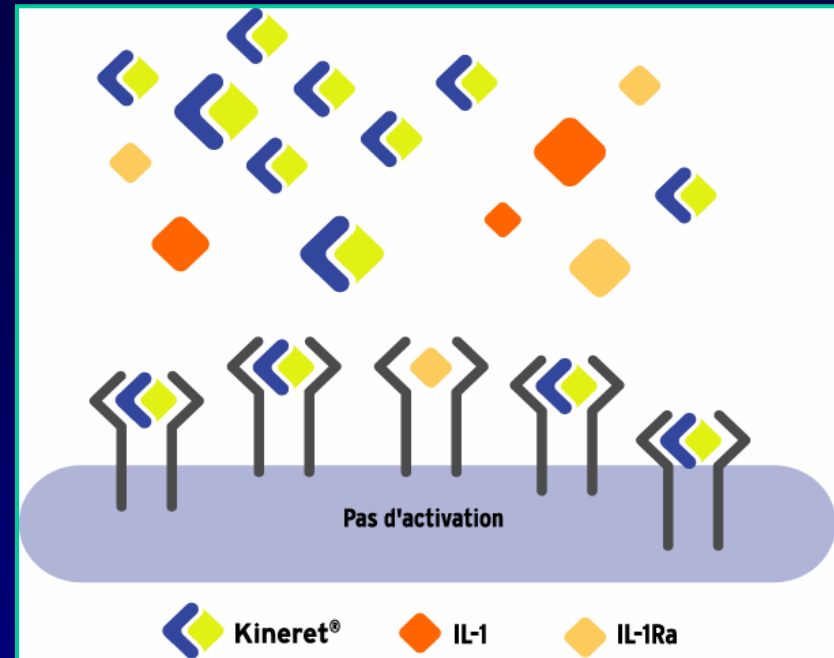
1<sup>er</sup> antagoniste  
du récepteur de l'IL-1

AMGEN

1

Forme recombinante de l'IL-1Ra  
endogène

Reproduit l'action de l'IL-1Ra  
endogène



Kineret® entre en compétition  
avec l'IL-1  
au niveau du récepteur de type I  
de l'IL-1 (IL-1RI)

Kineret® bloque le récepteur de  
l'IL-1

Kineret® inhibe l'activité  
biologique de l'IL-1



## : PROTOCOLE (5,7)

◆ Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle (Étude 990145)

- Kineret 100 mg/j + MTX (n = 250),

- Placebo + MTX (n = 251)



n = 501 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde



Evaluation des signes et symptômes après 24 semaines de traitement (analyse intermédiaire)

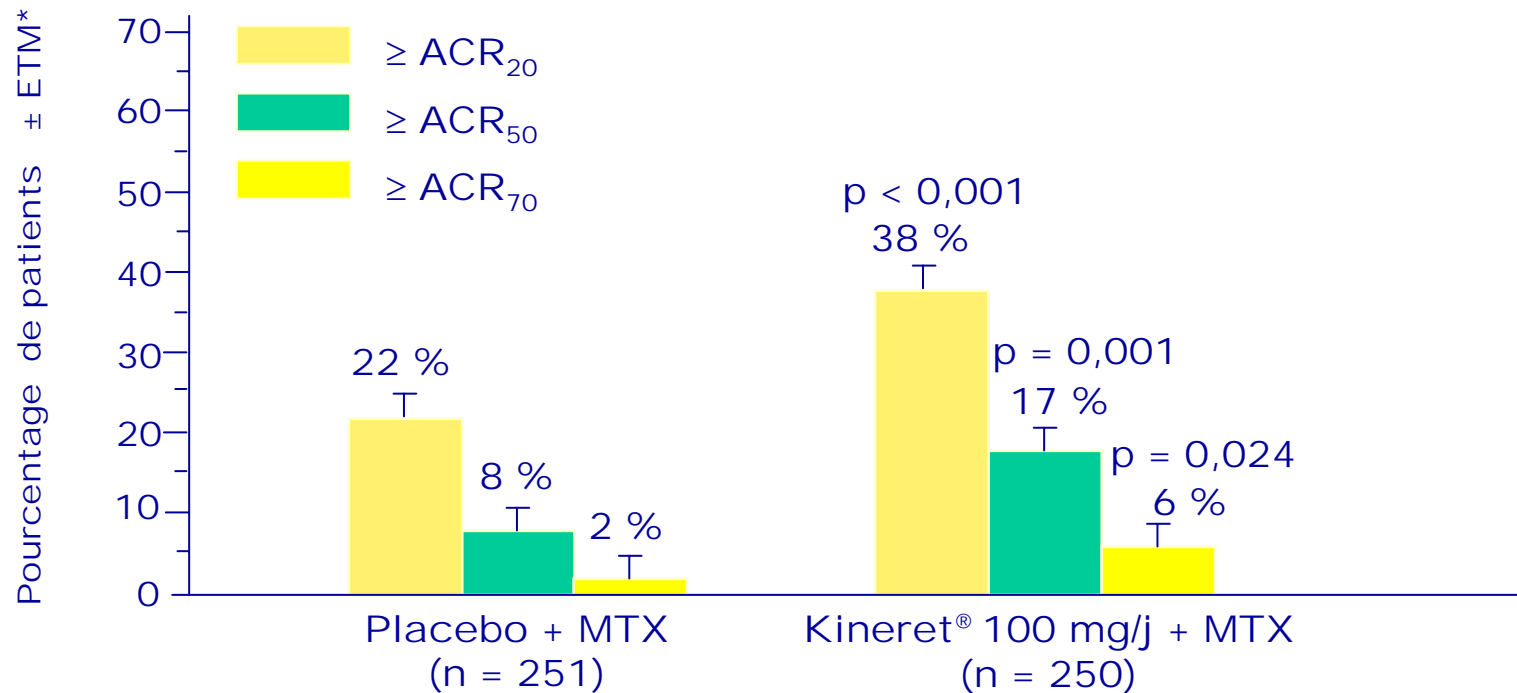
(5) EMEA [The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products] - CPMP [Committee for Proprietary Medicinal Products] :

European Public Assessment Report (EPAR) KINERET® (CPMP/0120/02).  
<http://www.eudra.org/humandocs/epar/kineret/kineret.htm>

(7) Dossier d'AMM. Étude 990145.

# : ÉVALUATION DES SCORES ACR <sup>(5)</sup>

## ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> et ACR<sub>70</sub> à 24 semaines



\*ETM = Ecart Type de la Moyenne ajustée

(5) EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) - CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) :  
European Public Assessment Report (EPAR) KINERET<sup>®</sup> (CPMP/0120/02). <http://www.eudra.org/humandocs/epar/kineret/kineret.htm>

# AJIs et Kineret



- Still adulte: 1 case report, réponse globale spectaculaire mais après 18 mois de traitement
- Verbsky : 2 patients avec sJIA J Rheumatol 2004, 31-2071-5
- Nécessité d'étude multicentrique avec durée suffisante
- Première impression: efficacité sur les signes généraux et la biologie+++
- Amélioration du CHAQ
- Efficacité articulaire à confirmer
- Tolérance: érythème point d'injection 2/2, leucopénie: 1

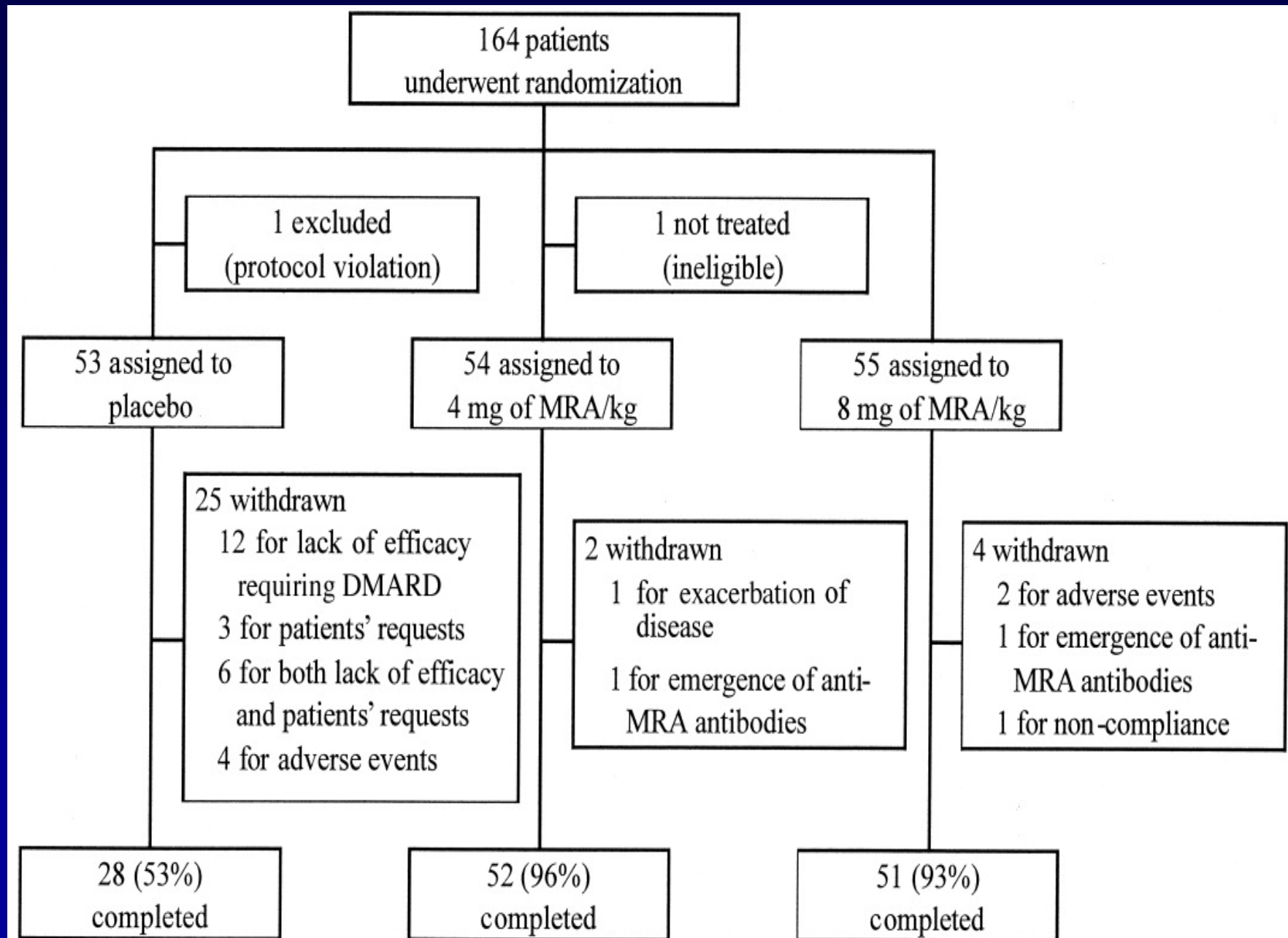
# MRA (Atlizumab)

- Un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l' IL6
- Action directe anti IL6
- Inhibe la formation des complexes IL6/IL6Rs (AJIs)
- Efficacité prouvée dans la PR, la maladie de Castelman
- **L'AJI systémique est médiée par l'IL6+++**
  - Manifestations systémiques
  - Retard de croissance et ostéoporose
  - Modèle murin

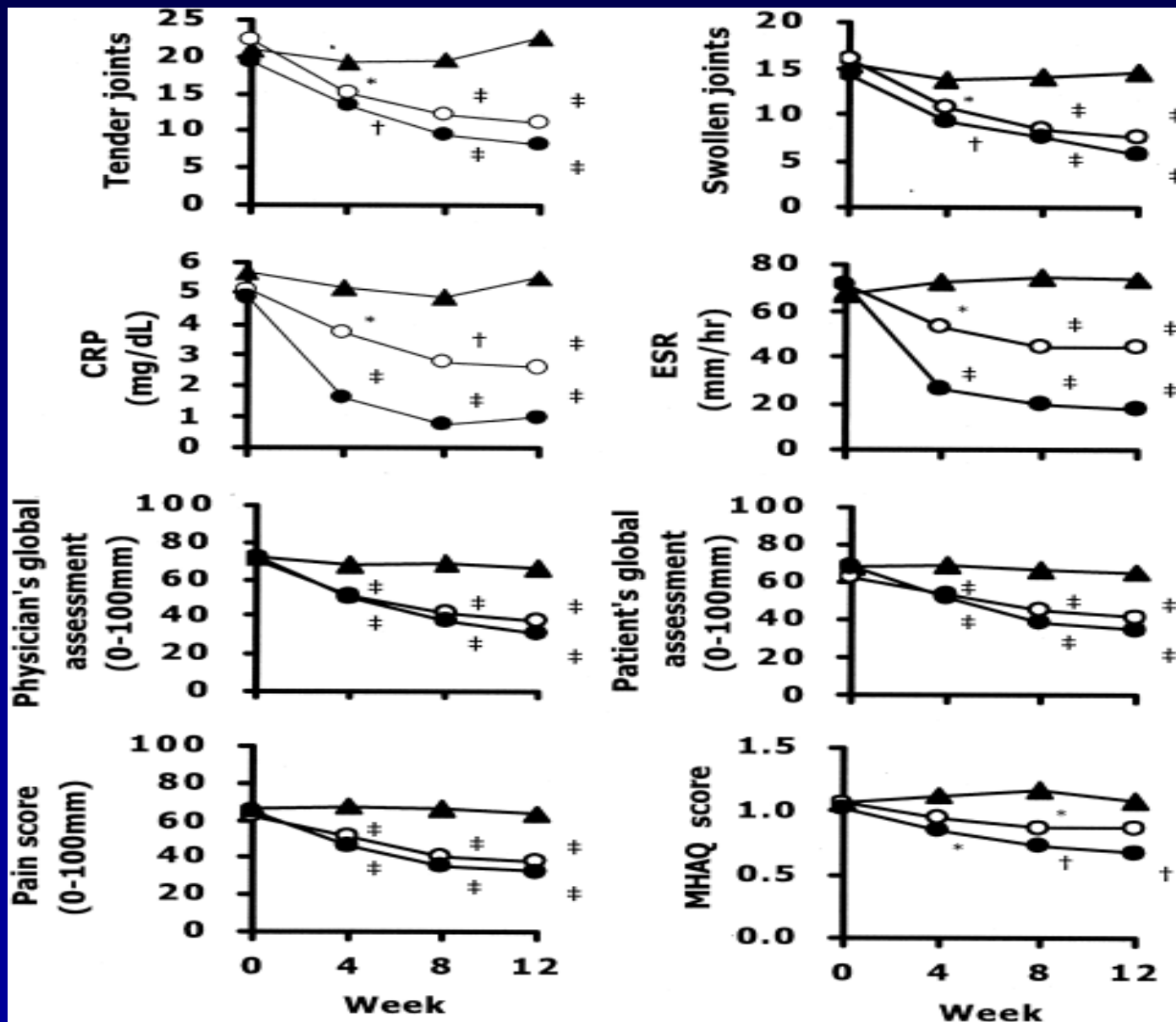
Treatment of rheumatoid arthritis with  
humanized anti-interleukin-6 receptor  
antibody: A multicenter, double-blind,  
placebo-controlled trial

Norihiro Nishimoto et al Arthritis Rheumatism  
2004, 50:1761-9

# Protocole MRA/PR



# MRA/ PR



# Effets II du MRA

Table 4. Adverse events observed in at least 3% of patients\*

	Treatment group		
	Placebo (n = 53)	4 mg/kg MRA (n = 54)	8 mg/kg MRA (n = 55)
Common cold	7 (13.0)	9 (16.7)	5 (9.1)
Headache	1 (1.9)	2 (3.7)	3 (5.5)
Pruritus	3 (5.6)	3 (5.6)	2 (3.6)
Skin eruption	1 (1.9)	2 (3.7)	3 (5.5)
Stomatitis	2 (3.7)	3 (5.6)	4 (7.3)
Fever	1 (1.9)	3 (5.6)	3 (5.5)

\*Values are the number (%) of patients. MRA = humanized anti-IL-23 receptor antibody.

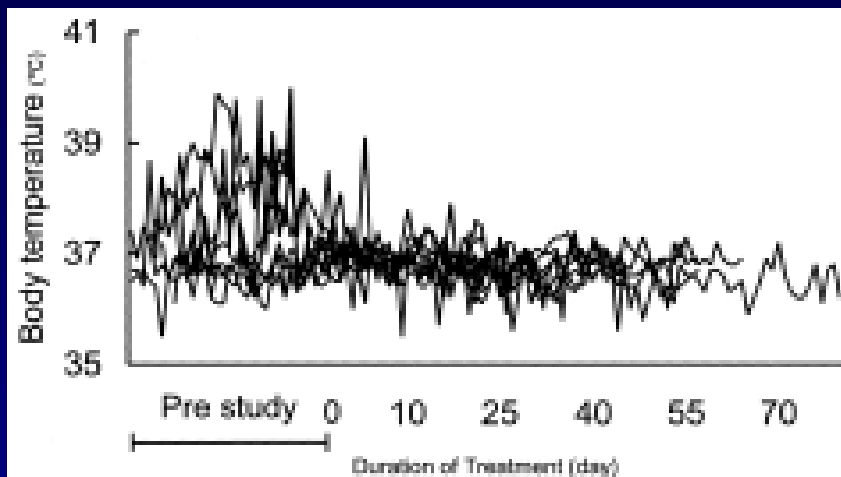
## MRA et AJI s

Shumpei Yokota<sup>1\*</sup>, Arthritis Rheumatism, mars 2005

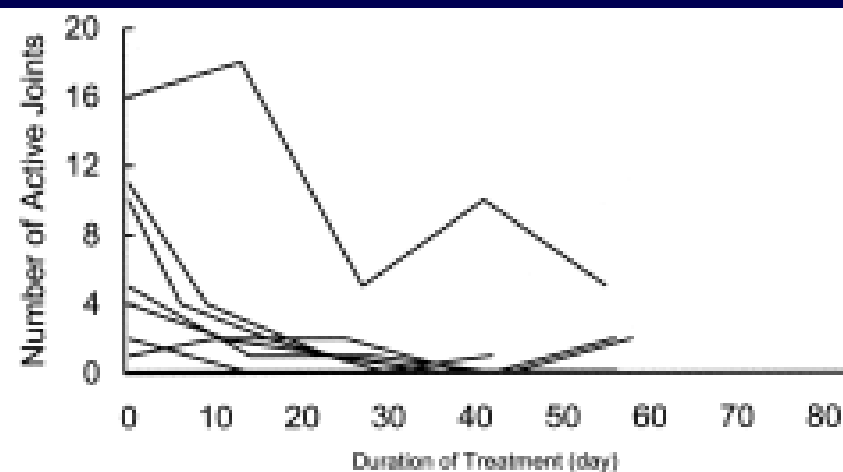
- 11 patients avec AJIs active
- 3 doses de 2mg/kg/15j, 3fois, passées à 4mg/kg puis 8mg/kg si CRP > 15mg/l, 5 jours après la dernière perfusion
- Evaluation clinique, biologique, CHAQ tous les 15 jours
- 100% sous corticoïdes, 70% autre DMARD

# MRA et AJI s

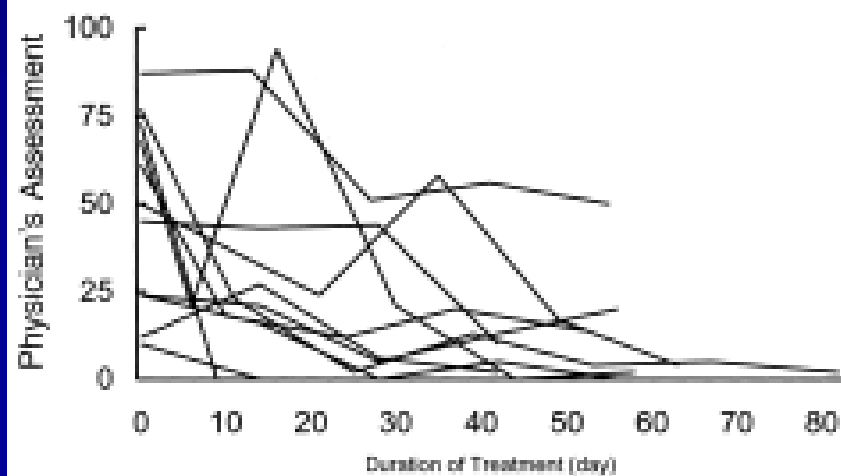
Shumpei Yokota <sup>1\*</sup>, Arthritis Rheumatism, mars 2005



A



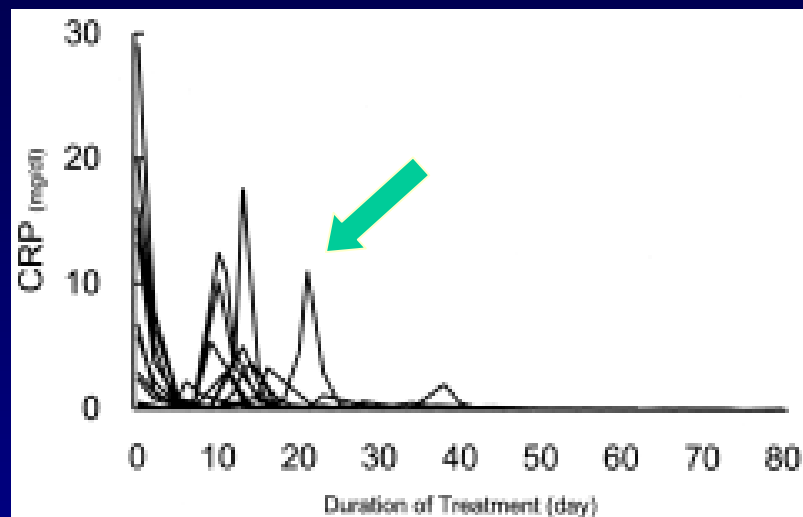
B



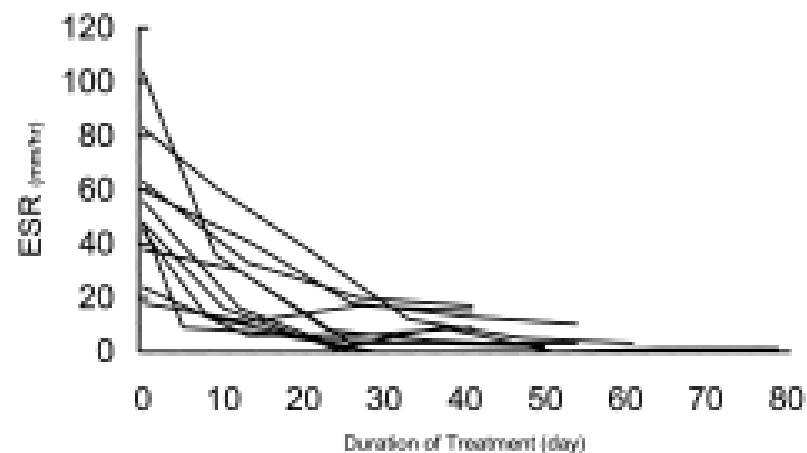
C

# MRA et AJI s

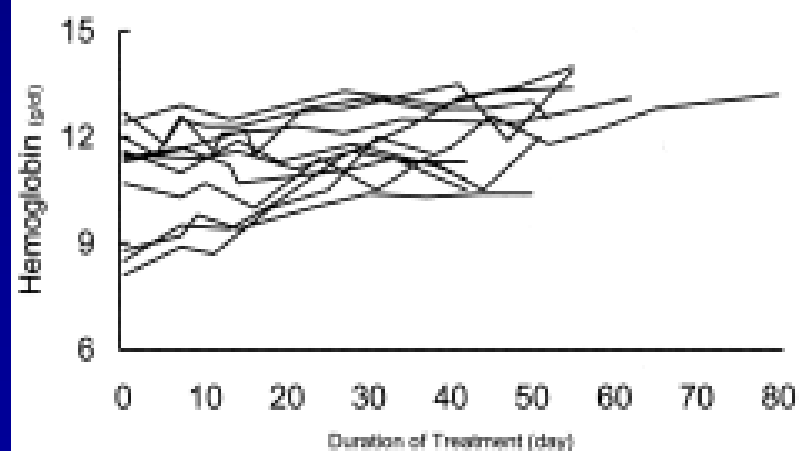
Shumpei Yokota<sup>1\*</sup>, Arthritis Rheumatism, mars 2005



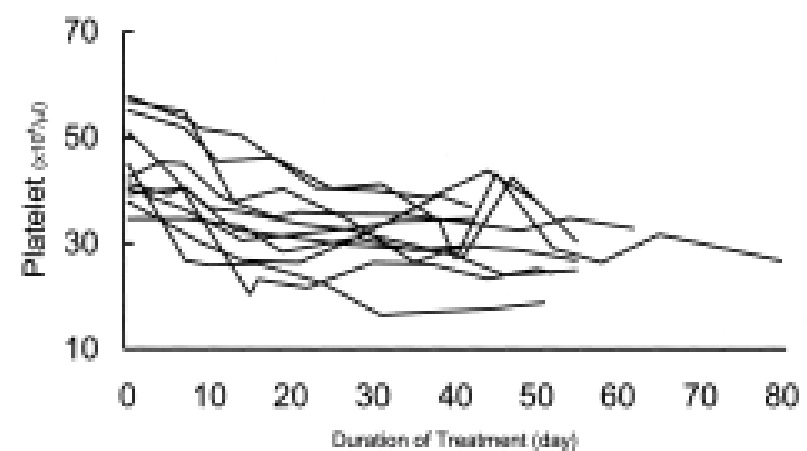
A



B



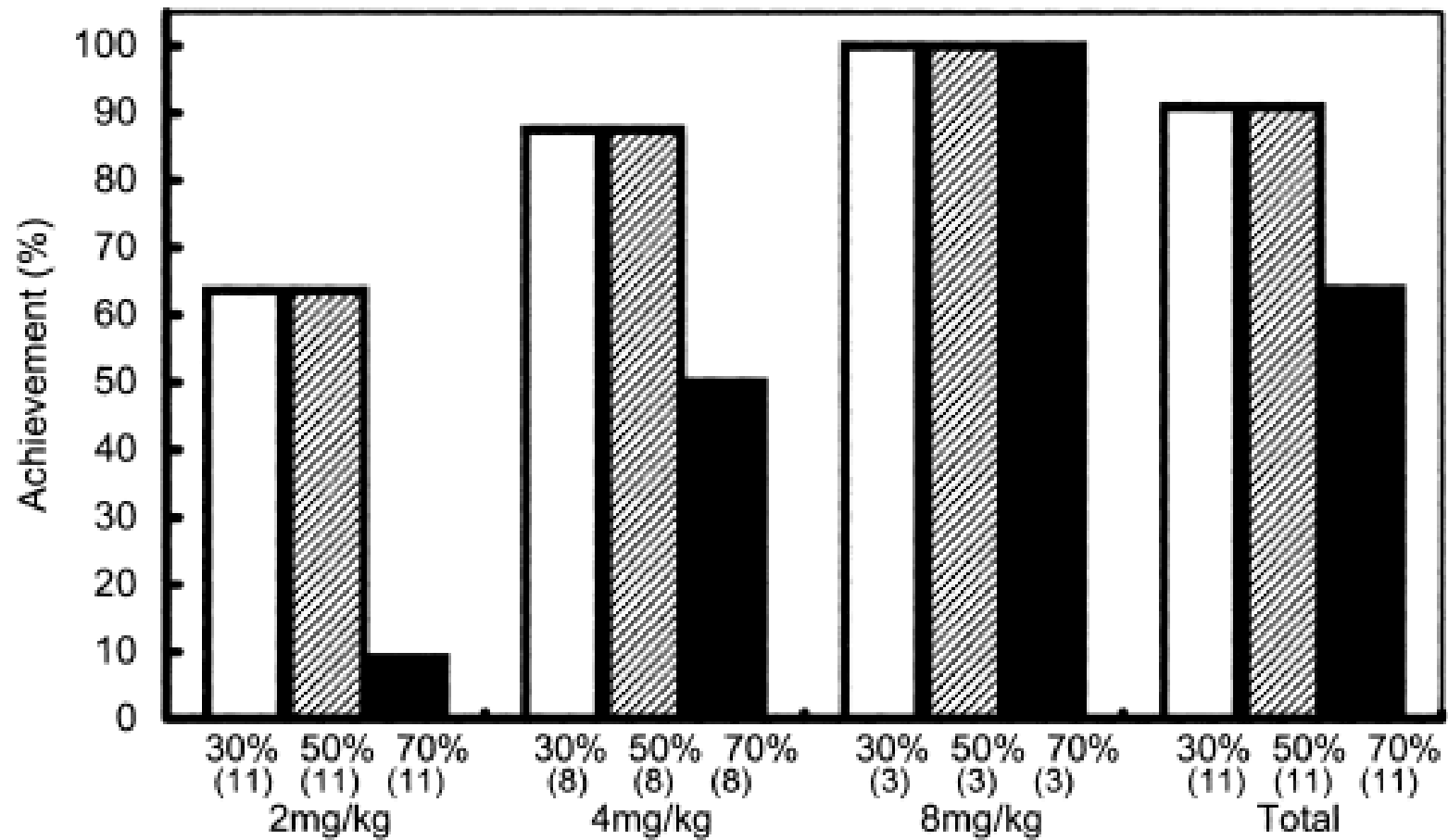
C



D

# MRA et AJI s

Shumpei Yokota<sup>1\*</sup>, Arthritis Rheumatism, mars 2005



# MRA/AJIs effets II

- Infection respiratoire 2/11
- Pustules des extrémités: 3/11
- Eczema 1/11
- Augmentation du cholestérol total 4/11
- Diminution légère des Iglob 4/11
- Augmentation des  $\gamma$ GT 3/11
- Augmentation TGO 2/11
- Glycosurie: 2/11
- Détection d'ac neutralisants anti MRA, rien de persistant, pas d'autre auto-Ac

# Essai MRA AJI multicentrique

- Etude efficacité + pharmacocinétique, dynamique et immunogénicité du MRA dans l'AJI
- Essai randomisé double aveugle versus placebo, 26 sem, AJIs (2-16 ans, actives depuis 6 mois)
- Groupes:
  - A: placebo IV tous les 15j pendant 26 sem
  - B: MRA: 250mg/m<sup>2</sup> IV/15j pendant 26 sem
  - C: 350mg/m<sup>2</sup> IV/15j pendant 26 sem
- Sem 6:
  - Répondeurs: >30% continuent en aveugle
  - Non répondeurs: MRA ou alternatif
- Sem 26:
  - Extension

# Essai AJI et anti CTLA4Ig

- Type multicentrique internationale
- AJI polyarticulaire ayant résisté à au moins 1 DMARD
- Durée 24 mois
- Age > 6 ans
- Durant 6 mois ouvert puis à 6 mois les répondeurs sont randomisés contre placebo
- 1 injection IV/mois

*Kremer JM, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell Activation with fusion protein CTLA4 Ig. N Engl J Med 2003;349:190715*

# AJI: Place des biothérapies

- AJIs: Tôt dès cortico-dépendance
- Polyarthrites: après ou avant MTX?
- Oligo-étendues: après MTX?
- Spondyloarthropathies, psoriasis: efficacité non évaluée

## **LIMITES: nécessité d'évaluations supplémentaires**

- Doses efficaces et toxiques
- Durée du traitement, modalités d'arrêt
- Effet positif réel sur croissance, os, qualité de vie
- Intérêt de les associer entre elles
- Effets secondaires à long terme: infections, cancers?

# Essais thérapeutiques pour l'AJI

- De plus en plus nombreux grâce à l'industrie, PRINTO, KOURIR
- Difficultés dans la sélection des patients, les plus jeunes (<4ans) étant le plus souvent exclus
- Difficultés dans obtention consentement
  - Les 2 parents doivent signer
  - Comportement méfiant, individualiste
- Lourdeur de la mise en place et du suivi, manque de moyens, de formation et de motivation des personnels concernés
- Maladies rares, difficultés d'obtenir des cohortes suffisantes

MERCI