



HAL
open science

Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde

Thierry Lequerré, Pascal Rottenberg, Céline Derambure, Pascal Cosette,
Olivier Vittecoq

► **To cite this version:**

Thierry Lequerré, Pascal Rottenberg, Céline Derambure, Pascal Cosette, Olivier Vittecoq. Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86, pp.25 - 32. 10.1016/j.rhum.2018.03.007 . hal-03484564

HAL Id: hal-03484564

<https://hal.science/hal-03484564>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde

Thierry Lequerré^{a,b,*}, Pascal Rottenberg^{a,b}, Céline Derambure^c,

Pascal Cosette^{d,e}, Olivier Vittecoq^{a,b}

^a Inserm U 1234, Normandie Univ, UNIROUEN, 76031 Rouen, France

^b Service de Rhumatologie, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

^c Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U 1245, 76031 Rouen, France

^d UMR-6270, Normandie Université, UNIROUEN, 76031 Rouen, France

^e CNRS, Proteomic Facility PISSARO, IRIB, 76821 Mont-Saint-Aignan, France.

*Correspondant :

Thierry Lequerré

Service de Rhumatologie, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031

Rouen cedex.

02 32 88 90 19

02 32 88 91 10

thierry.lequerre@chu-rouen.fr

Résumé :

L'accroissement du nombre de molécules disponibles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde incite les rhumatologues à identifier et valider des biomarqueurs de réponse ou biomarqueurs théranostiques, capables de prédire la réponse aux traitements, préalablement à toute exposition. Cette démarche s'inscrit dans le contexte de médecine personnalisée afin de traiter efficacement un patient donné et à un instant donné. Les anticorps anti-peptides citrullinés, les facteurs rhumatoïdes et la signature interféron sont les biomarqueurs les plus robustes et validés parmi tous ceux identifiés. Les matrices utilisant des paramètres cliniques ou biologiques, diagnostiques ou pronostiques, semblent pertinentes pour définir un traitement à l'échelon individuel. Par ailleurs, le développement des approches à grande échelle sans *a priori*, comme la génomique fonctionnelle ou la métabolomique, représentent une voie de recherche tout à fait prometteuse, bien que la réplication des résultats reste difficile. La complexité de la réponse thérapeutique chez un même patient et la variabilité interindividuelle incitent à identifier des combinaisons de biomarqueurs plutôt qu'un seul biomarqueur. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes approches utilisées pour identifier des biomarqueurs théranostiques et de recenser l'ensemble des biomarqueurs disponibles en discutant de leur performance en pratique clinique. Cependant, le nombre de biomarqueurs actuellement utilisables en pratique quotidienne reste très limité.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde – Biomarqueurs – Prédiction de réponse – Théranostique
– Transcriptome – Protéome

1. Introduction

L'accroissement du nombre de traitements dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) pose le problème du choix de la molécule pour un patient donné à un instant donné. En effet, après échec d'un *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD), le rhumatologue dispose, sans compter les biosimilaires, de onze traitements appartenant à six classes thérapeutiques distinctes, visant des cibles physiopathologiques différentes : les biomédicaments anti-*tumor necrosis factor α* (anti-TNF- α), l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 β (anakinra), les anticorps (Ac) anti-récepteurs de l'IL-6 (tocilizumab, sarilumab), l'Ac anti-CD20 (rituximab), le *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4)Ig (abatacept) et les inhibiteurs de Janus kinase (baricitinib, tofacitinib). Quelle que soit la molécule, la rémission clinique n'est obtenue que chez environ 10 à 30 % selon les études, avec de surcroît une efficacité variable à l'échelle d'un patient donné et à un instant donné. Tous ces éléments incitent les rhumatologues à chercher des marqueurs cliniques et/ou biologiques pour tenter de prédire la réponse aux traitements dans une démarche de médecine personnalisée.

Prédire la réponse à un traitement signifie annoncer la réponse d'un patient donné à un traitement avant son introduction, ce qui offre l'avantage de ne pas exposer inutilement le patient à une molécule qui s'avérera inefficace, d'où un gain de temps, des économies et une balance bénéfice-risque favorable. Le rationnel pour prédire la réponse aux traitements s'appuie sur l'hétérogénéité physiopathologique, clinique et thérapeutique de la PR. De nombreuses études ont ainsi montré au niveau du tissu synovial de PR, des profils variés d'infiltrations cellulaires, d'expressions cytokiniques ou géniques alors que les malades avaient initialement les mêmes caractéristiques cliniques [1-3]. La PR représente donc davantage un syndrome, avec des formes plus ou moins auto-immunes et/ou inflammatoires, évolutives dans le temps, d'où la possibilité d'identifier des biomarqueurs propres à chaque malade et à un instant donné. Avant d'aborder les marqueurs prédictifs de réponse aux

traitements, encore faut-il définir ce qu'est la réponse ? Quels sont les biomarqueurs « théranostiques », c'est-à-dire les biomarqueurs capables de pronostiquer ou de prédire la réponse thérapeutique, les plus robustes ? Quelles sont les approches utilisées et vers quelles pistes s'orienter pour identifier de tels biomarqueurs ?

2. Qu'est ce que la réponse à un traitement ?

L'identification et la validation de biomarqueurs de réponse aux traitements nécessitent de les mesurer chez des patients répondeurs et des non répondeurs. La réponse à un traitement devient un critère de jugement qu'il convient de définir. Pour définir la réponse, faut-il utiliser les critères EULAR, les critères de rémission, les critères du CDAI ou ceux de l'ACR, ou la réponse structurale ? Même si elle reste la finalité d'un traitement, la réponse structurale est encore plus difficile à prendre en compte car l'évolution structurale est variable d'un patient à l'autre pour une même activité, avec une vitesse de progression très aléatoire d'un patient à l'autre. Les rhumatologues peuvent être confrontés de surcroît à une non-réponse primaire (0 à 6 mois) ou à des échappements survenant parfois rapidement, parfois plus tardivement, quelle que soit la molécule. De plus, la réponse doit-elle être mesurée à 3 mois, 6 mois, 1 an voire davantage ? Enfin, la réponse n'est pas binaire chez les patients. Ainsi, van Vollenhoven RF et al. ont montré chez 406 patients atteints de PR et traités par etanercept ou infliximab que la réponse aux agents anti-TNF- α suivait une distribution normale, parfois asymétrique mais jamais une distribution bimodale suggérant que les mécanismes biologiques déterminant la réponse à un traitement sont multifactoriels [4]. Les paramètres qui déterminent la réponse sont donc nombreux et complexes d'où la nécessité d'avoir une combinaison de marqueurs plutôt qu'un seul. Dans la littérature, la définition de la réponse est variable d'une étude à l'autre ce qui complique leur interprétation.

3. Les biomarqueurs identifiés par des approches avec *a priori*

3.1. Les biomarqueurs clinico-biologiques usuels

Il était logique de penser que les marqueurs clinico-biologiques diagnostiques ou pronostiques de la PR puissent être des candidats pour prédire la réponse aux traitements. De nombreuses études réalisées chez des patients traités par agents anti-TNF- α ont finalement montré qu'aucun de ces paramètres ne permettait de prédire réellement la réponse à ce type de molécule à l'exception peut être du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), des facteurs rhumatoïdes (FR) IgA et des Ac anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) [5]. Bien que les FR et/ou les ACPA soient fort utiles pour le diagnostic de PR et fortement associés à la bonne réponse au rituximab ou à l'abatacept, une méta-analyse a montré que ces biomarqueurs ne prédisaient pas la réponse aux biomédicaments anti-TNF- α [5, 6-8]. Trop peu de données probantes sont disponibles dans la littérature pour considérer les titres en facteurs rhumatoïdes ou en anticorps anti-CCP comme des biomarqueurs de réponse aux traitements robustes. Cependant, à l'instar de ce qui est fait avec le SCORE en cardiologie, les matrices semblent être une avancée tout à fait intéressante car elles regroupent plusieurs paramètres simultanément, avec un résultat applicable à l'échelon individuel [9]. Ainsi, à l'aide de 3.280 patients traités par golimumab, six paramètres [sexe masculin, âge jeune, faible HAQ, protéine C réactive (CRP), vitesse de sédimentation, nombre d'articulations douloureuses ou gonflées et absence de comorbidité] ont été finalement retenus pour prédire la rémission avec le golimumab [9].

3.2. Les biomarqueurs physiopathologiques

3.2.1. Les biomarqueurs génétiques

De nombreuses équipes ont tenté d'identifier des polymorphismes prédictifs de la réponse aux agents anti-TNF- α . Pavy S et al. ont montré à l'aide d'une méta-analyse, incluant 12 études regroupant 1.721 patients atteints de PR, que le polymorphisme *G-308A* du TNF- α ne prédisait finalement pas la réponse aux biomédicaments anti-TNF- α [10]. Cui J et al. ont analysé 31 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), associés au risque de PR, chez 1.283

patients provenant de neuf cohortes [11]. Après analyse multivariée, seul le polymorphisme du gène *PTPRC* était associé à la bonne réponse aux agents anti-TNF- α selon les critères EULAR et l'association était encore plus forte chez les patients ACPA+ comparativement aux ACPA- [11]. Le gène *PTPRC* a été confirmé dans trois larges études incluant 3.153 patients mais infirmée dans une méta-analyse et une autre étude [12]. Potter C et al. ont criblé 187 SNPs représentatifs de 24 gènes codant pour les *Toll-like receptors* et les gènes de signalisation intra-cellulaire de la voie NF κ B, chez 909 patients traités par traitements anti-TNF- α [13]. L'analyse multivariée a permis d'identifier huit SNPs associés à la bonne réponse aux agents anti-TNF- α dont six pour l'etanercept [*MyD88* (rs7744), *CHUK* (rs11591741 et rs2230804), *IKBKB* (rs10958713), *TLR-2* (rs5743704 et rs11935252)] et trois pour l'infliximab [*NF κ BIA* (rs2233407), *TLR-2* (rs11935252) et *TLR-4* (rs7045953)] [13]. Cependant, aucun de ces marqueurs n'était finalement associé à la réponse après correction par le test statistique de Bonferroni, qui permet d'éliminer les faux-positifs liés aux comparaisons multiples. Très récemment, tous les polymorphismes identifiés provenant de plusieurs équipes ont fait l'objet d'une méta-analyse ne montrant finalement aucune valeur ajoutée des SNPs pour la prédiction de réponse aux biomédicaments anti-TNF- α [14]. Par ailleurs, les SNPs identifiés étaient souvent peu discriminants pour chacun des traitements anti-TNF- α , car les études génétiques sont effectuées à partir de cohortes de patients traités avec plusieurs biomédicaments anti-TNF- α différents.

3.2.2. Les biomarqueurs protéiques

Le dosage du TNF- α (protéine ou ARNm) dans le tissu synovial, le sérum ou les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de patients atteints de PR n'a pas permis de discriminer les futurs répondeurs (R) et non-répondeurs (NR) aux agents anti-TNF- α . Seule la mesure de la bioactivité du TNF- α (capacité du plasma à induire la sécrétion d'IL-6 par les synoviocytes) permettrait de séparer les R et les NR aux biomédicaments anti-TNF- α

[15]. Cependant, même si ce test apparaît intéressant, sa diffusion dans les laboratoires hospitaliers semble illusoire et surtout, ce test ne permet pas de prédire la réponse aux différents agents anti-TNF- α individuellement. Dans une étude portant sur 72 patients atteints de PR, nous avons mesuré l'abondance d'un grand nombre de facteurs impliqués dans la physiopathologie de la PR avant l'introduction de l'infliximab : FR et ses isotypes, anti-CCP, anti- α éolase, anti-calpastatine, anti-kératine, anti-périnucléaire, anti-glucose-6 phosphate deshydrogénase, métalloprotéase (MMP-) 1 et 2 et leurs inhibiteurs *tissue inhibitor of metalloproteinase* 1 et 2, vitamine A et E, sélénium, pyridinoline et déoxyypyridinoline, *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand* soluble (RANKLs), ostéoprotégérine (OPG), *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) [16]. Aucun de ces paramètres ne permettait de prédire la réponse à l'infliximab [16]. Cependant, certains d'entre eux (MMP3, COMP, RANKL, ou ratio RANKL/OPG) sont associés à la bonne réponse à l'infliximab ou à l'adalimumab dans d'autres études [17-18]. Hueber W et al. ont utilisé un *array* protéique regroupant environ 545 auto-antigènes articulaires et un test multiplex permettant de doser simultanément 12 cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, GM-CSF, FGF-2, MCP-1, eotaxin, IFN γ -inducible protein 10) [19]. Au total, les 24 biomarqueurs identifiés à partir du sérum de 29 patients traités par etanercept ont ensuite été validés avec 93 patients avec une valeur prédictive positive (VPP) comprise entre 58 et 72 % et une valeur prédictive négative (VPN) comprise entre 63 et 78 % [19]. Cependant, ces biomarqueurs n'ont pas été répliqués.

L'outil MDBA, commercialisé sous le nom de VECTRA®, comprenant le dosage sérique de 12 protéines d'intérêt dans la PR [IL-6, TNFR1, vascular cell adhesion molecule - 1 (VCAM1), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), YKL-40, matrix métalloprotéinase -1 (MMP-1), MMP-3, CRP, sérum amyloïde A (SAA), leptine et résistine] a été développé pour mesurer l'activité de la maladie. Il a été utilisé dans

une seule étude pour tenter de prédire la meilleure stratégie thérapeutique [trithérapie associant méthotrexate (MTX) + sulfasalazine + hydroxychloroquine versus agents anti-TNF- α] après échec du MTX chez des patients inclus dans l'étude SWEFOT [20]. Il s'avère qu'à un an, les patients ayant un faible score MDBA (score < 38) répondaient (DAS28 < 3,2) davantage à la trithérapie alors que ceux qui avaient un score élevé (score > 38) répondaient davantage aux biomédicaments anti-TNF- α [20]. Cependant, ce résultat intéressant n'a pas été répliqué dans une autre étude et cet outil n'est pas encore disponible en Europe.

3.2.3. Les biomarqueurs cellulaires en cytométrie de flux

Des populations lymphocytaires pourraient être intéressantes pour prédire la réponse aux traitements. Chara L et al. ont ainsi montré que les patients répondeurs au MTX avaient un nombre absolu de monocytes circulants normal et que le nombre absolu de CD14^{high} CD16⁻ ou de CD14^{high} CD16⁺ était prédictif de la réponse au MTX à 3 et 6 mois avec une sensibilité et une spécificité respectivement de plus de 70 % et 88 % [21]. Sellam J et al. ont montré aussi qu'un faible taux de lymphocytes B (LB) mémoires CD27⁺ pourrait prédire la réponse au rituximab [22]. L'étude des populations lymphocytaires ou monocytaires peut donc représenter une aide pour prédire la réponse aux traitements mais cette approche reste exploratoire et difficile à mettre en place en routine du fait d'analyses cytométriques complexes.

4. Les biomarqueurs identifiés par des approches sans *a priori*

Ce sont finalement les approches à grande échelle pharmacogénétiques et pharmacogénomiques qui offrent aujourd'hui le plus d'espoir pour identifier des biomarqueurs de réponse au traitement. Grâce à l'essor de la bioinformatique d'une part et grâce à la miniaturisation des outils d'autre part, il est désormais possible d'étudier l'ensemble des polymorphismes du génome, l'ensemble des ARNm ou transcrits (transcriptome), l'ensemble des protéines (protéomes) ou l'ensemble des métabolites (métabolomes) d'un

fluide ou d'un tissu à un instant donné (**Figure 1**). Ces approches sont déjà largement répandues en cancérologie et ont déjà fait la preuve de leurs intérêts avec le développement de tests utilisés en routine [23]. Ces outils permettent d'explorer simultanément un grand nombre de paramètres sans *a priori*, afin de sélectionner les candidats les plus pertinents pour séparer les R et les NR à un traitement donné. Comme le montre la **figure 2**, l'identification d'une combinaison capable de prédire la réponse à un traitement nécessite plusieurs étapes (**Figure 2**). Ces techniques à grande échelle offrent l'opportunité d'identifier avec une grande sensibilité des biomarqueurs pour chacune des classes thérapeutiques mais aussi pour chaque molécule au sein d'une même classe thérapeutique. Dans notre expérience et celle d'Ortea I et al, les biomarqueurs de réponse à l'infliximab, l'adalimumab, l'etanercept, le tocilizumab ou l'abatacept étaient tous différents sans aucun recouvrement [24].

4.1. La pharmacogénétique

Le criblage génétique des SNP a permis d'identifier de nombreux candidats mais les études de répliation s'avèrent souvent décevantes [14]. Liu C et al. ont génotypé 317.000 SNPs (soit environ 87 % des polymorphismes de la population européenne) chez 89 patients atteints de PR traités par agents anti-TNF- α [25]. Seize SNPs, dont trois appartenaient au gène *PONI*, étaient associés à la réponse selon les critères EULAR à l'échelon individuel des patients [25]. Suarez-Gestal M et al. n'ont pas répliqué ces résultats chez 151 autres patients [26]. À partir du registre *Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring* (DREAM), Umičević Mirkov M et al. ont cherché une association entre la réponse aux biomédicaments anti-TNF- α et 2.557.253 SNPs chez 882 patients avec une PR [27]. Au total, 772 marqueurs étaient associés à la réponse aux agents anti-TNF- α dans le registre DREAM mais seulement trois SNPs (rs1568885, rs1813443, rs4411591) ont été finalement validés à travers quatre autres cohortes indépendantes incluant 1.821 patients [27]. Cette étude, pourtant réalisée avec des

effectifs de malades importants, soulignent les difficultés de répliquer des combinaisons de biomarqueurs génétiques.

4.2. La pharmacogénomique : les analyses transcriptomiques

L'analyse des transcriptomes (ensemble des ARNm ou transcrits d'une cellule ou d'un tissu à un instant donné) permet de connaître l'abondance de chacun des transcrits et de les comparer chez différents individus [28]. À partir d'une étude pilote, nous avons démontré pour la première fois qu'il était possible d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse à l'association MTX/infliximab avec une combinaison de huit transcrits avec une sensibilité de 90 %, une spécificité de 70 %, une VPP de 75 % et une VPN de 87,5 % [29]. La plupart des transcrits n'avait pas de lien connu avec les biomédicaments anti-TNF- α ou la PR, montrant ainsi l'intérêt des approches sans *a priori*. Cette combinaison a été ensuite répliquée par une équipe indépendante avec une sensibilité de 71 % et une spécificité de 61 % [30]. La signature interféron représente la combinaison de gènes la plus souvent retrouvée pour prédire la réponse aux immunothérapies [31-35]. À partir de l'étude SMART, Sellam J et al. ont identifié 143 gènes dérégulés de façon significative entre les R et les NR permettant de classer correctement 93 % des R et la totalité des NR au rituximab [31]. Cette signature comprenait d'une part des gènes surexprimés appartenant à la voie de signalisation centrée sur NF- κ B incluant l'IL-33 et le facteur de transcription STAT5A et d'autre part des gènes réprimés de la voie de signalisation interféron (*IFIH1*, *IFITM1*, *ISG20*, *PHF11*, *SP100*, *TRIM22*) chez les futurs R au rituximab [31]. L'IL-33 a été ensuite validée dans une cohorte indépendante de 185 patients traités par rituximab incluant 138 R et 47 NR et permettait de prédire la réponse avec un odds ratio (OR) à 2,40 (95 % intervalle de confiance (IC), 1,01–5,72; p = 0,047) [32]. En combinant l'IL-33, les FR ou les anti-CCP et les IgG, ces trois paramètres permettaient de prédire la réponse avec un OR à 29,61 (95 % IC, 1,30–674,79; p = 0,034) comparativement à des patients n'ayant aucun de ces trois paramètres [32]. D'autres études sont venues conforter

l'utilisation des transcriptomes du sang total pour prédire la réponse aux traitements [36, 37]. Cependant, à partir des données publiques de la base *Gene Expression Omnibus* (GEO) provenant de cinq études transcriptomiques indépendantes, Kim Th et al. n'ont retrouvé qu'un seul gène (*GOS2*), codant pour une protéine impliquée dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'inflammation, le métabolisme et la carcinogénèse, capable de prédire la réponse aux agents anti-TNF- α [38]. De même, Huang QLM et al. ont repris les combinaisons de gènes issues de huit études transcriptomiques initiées pour identifier des gènes capables de prédire la réponse à l'infliximab chez 374 patients ayant une PR dont 191 (51,1 %) étaient NR. Seulement cinq gènes (*FKBP1A*, *FGF12*, *ANO1*, *LRRC31*, *AKR1D1*) présents dans seulement la moitié (4/8) des combinaisons, étaient associés à la réponse à l'infliximab [39]. Ces deux méta-analyses montrent à quel point les biomarqueurs sont difficiles à valider et à répliquer compte tenu des méthodologies hétérogènes pour les obtenir, des critères de jugement de réponse variables, des analyses bioinformatiques différentes d'une étude à l'autre. Ces résultats préliminaires et très encourageants démontrent cependant la faisabilité d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse aux traitements par les approches transcriptomiques qui nécessitent toutefois d'être évaluées avec des effectifs plus grands de malades pour limiter les faux positifs.

4.3. La pharmacogénomique : l'analyse des protéomes

L'exploration des protéomes (ensemble des protéines d'une cellule ou d'un tissu à un instant donné) repose sur une exploration multiparamétrique utilisant la spectrométrie de masse (SELDI-TOF, MALDI-TOF, iTRAQ...). Par exemple, à l'aide de la technologie *Surface Enhanced Laser Desorption and Ionization* (SELDI) appliquée au plasma de 60 patients atteints de PR et traités par infliximab, Trocme C et al. ont identifié cinq protéines dont l'apolipoprotéine A-1 et le *platelet factor 4*, capables de prédire la réponse à l'infliximab évaluée après 30 semaines de traitement avec une sensibilité et une spécificité de plus de

97 % [40]. Par une approche protéomique *labell free* suivie d'une étape de spectrométrie de masse, Obyr A et al. ont identifié 12 protéines (CO7, PROS, TRFE, C1R, CERU, CPN2, IC1, ITIH1, ITIH3, S100A9, ZA2D, PLMN) chez 22 patients traités par MTX/etanercept, dont 2 protéines ont ensuite été validées sur une deuxième série de 16 patients avec une sensibilité et une spécificité de 88,9 % et 100 % respectivement [41, 42]. À partir du sérum de 50 patients souffrant de PR et traités par etanercept, Blaschke S et al. ont identifié à l'aide d'une séparation des protéines sériques sur gel en deux dimensions, suivie d'une analyse par spectrométrie de masse, quatre protéines différenciellement exprimées chez les R et les NR [43]. L'haptoglobine- $\alpha 1$ et - $\alpha 2$, la protéine transporteuse de la vitamine D étaient surexprimées chez les R tandis que l'apolipoprotéine C-III était surexprimée chez les NR [43]. Ces études démontrent que l'approche protéomique est performante pour identifier des marqueurs thérapeutiques, facilement dosables en routine par des méthodes plus simples comme l'ELISA.

4.4. La pharmacogénomique : l'analyse métabolomique

Les approches métaboliques consistent à mesurer dans l'urine, le sérum ou les tissus des profils métabolomiques en utilisant la spectroscopie couplée à la résonance magnétique nucléaire ou à la chromatographie en phase liquide exploitant les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques [44-46]. Kappor SR et al. ont mesuré des concentrations urinaires de métabolites (histamine, glutamine, acide xanthurénique et éthanolamine) corrélées à la variation du DAS28 après 12 mois de traitement chez sept R et neuf NR aux biomédicaments anti-TNF- α [45]. À partir de la cohorte BIOCURA, incluant 105 patients traités par agents anti-TNF- α , Cuppen BV et al. ont identifié quatre métabolites, qui associés à des paramètres cliniques, permettaient de classer correctement 60 % des malades [46]. Toutes ces études ont été effectuées sur des effectifs de patients très limités.

5. Les biomarqueurs les plus robustes

5.1. Pour les biomédicaments anti-TNF- α (Tableau 1)

La calprotectine MRP8/14 sérique est associée à une bonne réponse à l'adalimumab, à l'infliximab mais aussi au rituximab [47, 48]. La calprotectine associée à d'autres marqueurs (DAS28 initial, HAQ, FR) était capable d'orienter le traitement (traitement anti-TNF- α ou rituximab) dans 59 % des situations et de prédire correctement la réponse dans 63 % des cas [48]. En outre, d'autres biomarqueurs sériques capables de prédire la réponse à l'adalimumab ont été identifiés à partir du tissu synovial par des données d'expression génique puis validés dans les sérums d'une autre cohorte de patients: CXCL13 et ICAM1 [49]. Le taux de réponse ACR50 à l'adalimumab était de 42 % chez les patients ICAM^{high}/CXCL13^{low} alors qu'il était de 69 % chez les patients ICAM1^{low}/CXCL13^{high} [49]. Enfin, la seule signature génique ayant vraiment montré un intérêt pour les biomédicaments anti-TNF- α est la signature interféron. En effet, la bioactivité de l'interféron dosée dans le plasma (avec un ratio interféron $\beta/\alpha > 0.8$) et une plus forte expression des gènes reliés à l'interféron mesurée dans les polynucléaires neutrophiles étaient associées à une bonne réponse aux agents anti-TNF- α [50, 51].

5.2. Pour le rituximab (Tableau 2)

Le rituximab est aussi la seule molécule pour laquelle nous disposons aujourd'hui de biomarqueurs associés à la réponse thérapeutique. Ils sont fortement reliés au LB : les FR, les anti-CCP, la cytokine BAFF, la chimiokine CCL19 et les immunoglobulines de type G [6, 52, 53]. Il est clairement établi que les FR, les anti-CCP et le taux d'IgG sont associés à une bonne réponse au rituximab [22, 52]. À partir de l'étude SMART, Sellam J et al ont par ailleurs identifié des gènes de la voie de signalisation de l'interféron (*AXL*, *DHX58*, *IFIH1*, *IFITM1*, *ISG20*, *MICB*, *PHF11*, *SP100*, and *TRIM22*) réprimés chez les futurs R classant correctement 92,6 % des patients [31]. Ces éléments ont été confirmés au niveau du tissu synovial de patients puisqu'une forte expression des gènes associés au macrophage et au LT et une faible expression des gènes codant pour des protéines de la voie de signalisation de

l'interféron ou du remodelage répondaient mieux au rituximab [34]. Quelques SNPs dont certains sont reliés à l'interféron (*IRF5* rs2004640, *SPP1* rs9138 et *TNFSF13B* rs9514828) ont même été associés à la réponse au rituximab à 24 semaines [35]. Les biomarqueurs reliés à l'interféron sont donc très prometteurs pour prédire la réponse au rituximab y compris chez les patients sous corticoïdes [33, 54]. La répression de gènes reliés à la voie de signalisation de l'interféron a été démontrée à travers trois études pour la bonne réponse au rituximab [33-34] alors que la surexpression de trois gènes reliés à l'interféron (*IFI6*, *MX2*, *OASL*) était associée à une bonne réponse au tocilizumab [37].

Un faible taux de LB mémoire CD27+ circulant est associé à une bonne réponse à 24 semaines [22]. À l'inverse, trois études ont montré qu'un taux élevé de lymphocytes circulants > 2910/ μ l ou un pourcentage élevé de plasmablastes > 2,85 % étaient capables de prédire une non-réponse au rituximab à 6 mois avec une sensibilité de 93,3 % et une spécificité de 44,8 % [55-57]. De surcroît, l'intérêt des plasmablastes, comme biomarqueurs de non réponse, a été confirmé avec les patients inclus dans les essais DANCER, SERENE et SCRIPT montrant une signature ARN exprimée dans les plasmablastes (*IgJ* et *FCRL5*) capable de repérer les non répondeurs au rituximab [58].

5.3. Pour l'abatacept

Une analyse poolant les données de neuf registres européens (dont le registre français ORA) regroupant plus de 2.700 patients, a montré que la présence de FR et/ou d'anti-CCP était associée à une faible probabilité d'arrêt prématuré de l'abatacept pour inefficacité [7]. De plus, les patients ayant un taux de LT CD4⁺CD28⁻ < 28/ μ l et de LT CD8⁺CD28⁻ < 87/ μ l auraient plus de chance d'être en rémission à 6 mois [59]. Malgré l'absence de réplique sur une série indépendante de malades, notre équipe a montré chez 68 malades de l'étude APRAISE, qu'une signature enrichie en gènes significativement réprimés chez les R comparativement aux NR, et codant pour des protéines (*NDUFA6*, *NDUFA4*, *UQCRCQ*,

ATP5J, COX7A2, COX7B, COX6A1) de la voie de transport des électrons (*electron transport chain pathway*) était capable de prédire la réponse à l'association MTX/abatacept [36]. Parmi les 87 transcrits de cette signature, quatre transcrits (*BLOC1S1, RNASE3, COX6A1, PTRH2*) permettaient de classer les patients avec une sensibilité de 75 %, une spécificité de 85 %, des VPP et VPN de 75 % et 85 % respectivement [42].

5.4. Pour les anticorps anti-récepteur de l'IL-6 (Tableau 3)

Les résultats des études concernant le dosage sérique de l'IL-6, comme marqueur prédictif de réponse au tocilizumab, sont contradictoires [60-61]. Par exemple, parmi les patients ayant un taux sérique de gp130 supérieur à 0,2 µg/ml, environ 60 % étaient en rémission contre seulement 19 % chez les patients non en rémission démontrant un assez bon pouvoir discriminant de la gp130 [61]. En revanche, huit locus, non reliés à la PR ou à l'IL-6, étaient associés à la réponse au tocilizumab et deux d'entre eux (SNP reliés au *CD69* et *GALNT18*) ont été validés à travers une autre étude [39, 62]. Par ailleurs, l'expression synoviale d'ICAM1^{high}/CXCL13^{low} était associée à une non-réponse au tocilizumab alors que les patients ICAM1^{low}/CXCL13^{high} répondaient davantage au tocilizumab [49]. Enfin, d'autres biomarqueurs identifiés par des approches transcriptomiques semblent tout à fait intéressants : les gènes reliés à l'interféron de type I (*IFI6, MX2* et *OASL*), un gène codant pour la metallothionéine 1G, le gène codant pour la protéine TRAV8-3 impliquée dans la réponse des LTCD8, les gènes codant pour les protéines EPHA4, CCDC32 et DHFR [37, 63]. Aucune publication ne fait référence à des biomarqueurs thérapeutiques concernant le sarilumab.

5.5 Pour les inhibiteurs de JAK

Il n'existe pas encore de biomarqueurs disponibles dans la littérature.

6. Conclusion

Le nombre de biomarqueurs thérapeutiques est très limité. Les biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou physiopathologiques ne sont pas globalement assez

discriminants à l'exception des FR et des anti-CCP pour certaines molécules (rituximab et abatacept). Les matrices, utilisant ces paramètres, offrent néanmoins une voie de recherche innovante à l'échelon individuel des patients. Ce sont les approches sans *a priori*, reposant sur des outils transcriptomiques et protéomiques, qui semblent être les plus prometteuses pour identifier des biomarqueurs fiables (tableau 4). Cependant, la plupart des biomarqueurs identifiés n'ont pas été répliqués du fait de l'hétérogénéité méthodologique des études et de leurs faibles effectifs. La biologie intégrative, en plein essor actuellement, devrait permettre de trouver des combinaisons capables de prédire la réponse aux différents traitements. La médecine personnalisée reste donc un challenge à relever dans les prochaines années du fait de l'augmentation croissante du nombre de molécules.

Déclaration de liens d'intérêts :

T.L. a bénéficié de subventions ou de rémunérations pour ses activités de conseil et ses interventions de la part des compagnies suivantes : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Chugai, Janssen, Lilly, Merck & Co, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, SOBI, UCB.

P.R., C.D. et P.C déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

O.V. a bénéficié de subventions ou de rémunérations pour ses activités de conseil et ses interventions de la part des compagnies suivantes : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Chugai, Lilly, Merck & Co, Pfizer, Roche, UCB.

Références

- 1 Thurlings RM, Wijbrandts CA, Mebius RE, et al. Synovial lymphoid neogenesis does not define a specific clinical rheumatoid arthritis phenotype. *Arthritis Rheum* 2008;58:1582-9.
- 2 van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Timmer TC, van der Pouw Kraan TC, Tak PP, Verweij CL. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum* 2010;62:1602-7.
- 3 Kasperkovitz PV, Timmer TC, Smeets TJ, et al. Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:430-41.
4. van Vollenhoven RF, Klareskog L. Clinical responses to tumor necrosis factor alpha antagonists do not show a bimodal distribution: data from the Stockholm tumor necrosis factor alpha followup registry. *Arthritis Rheum* 2003;48:1500-3.
- 5 Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology* 2016;55:826-39.
- 6 Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum* 2011;63:933-8.
- 7 Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, et al. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1346-52.

- 8 Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF- α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e89442.
- 9 Vastesaegeer N, Kutzbach AG, Amital H, et al. Prediction of remission and low disease activity in disease-modifying anti-rheumatic drug-refractory patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab. *Rheumatology* 2016;55:1466-76.
- 10 Pavy S, Toonen EJ, Miceli-Richard C, et al. Tumour necrosis factor alpha -308G->A polymorphism is not associated with response to TNFalpha blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1022-8.
- 11 Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1849-61.
- 12 Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther* 2017;19:239.
- 13 Potter C, Cordell HJ, Barton A, et al. Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF{kappa}B signalling pathways. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1315-20.
- 14 Sieberts SK, Zhu F, García-García J, et al. Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2016;7:12460.
- 15 Marotte H, Arnaud B, Diasparra J, Zrioual S, Miossec P. Association between the level of circulating bioactive tumor necrosis factor alpha and the tumor necrosis factor alpha gene

polymorphism at -308 in patients with rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum* 2008;58:1258-63.

16 Lequerré T, Jouen F, Brazier M, et al. Autoantibodies, metalloproteinases and bone markers in rheumatoid arthritis patients are unable to predict their responses to infliximab. *Rheumatology* 2007;46:446-53.

17 González-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1675-8.

18 Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R211.

19 Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R76.

20 Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Forslind K et al. A multi-biomarker disease activity score and the choice of second-line therapy in early rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:953-963.

21 Chara L, Sánchez-Atrio A, Pérez A, et al. The number of circulating monocytes as biomarkers of the clinical response to methotrexate in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Transl Med* 2015;13:2.

22 Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3692-701.

- 23 Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 2004;351:533-42.
- 24 Ortea I, Roschitzki B, López-Rodríguez R, et al. Independent Candidate Serum Protein Biomarkers of Response to Adalimumab and to Infliximab in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *PLoS One* 2016;11:e0153140.
- 25 Liu C, Batliwalla F, Li W, et al. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2008;14:575-81.
- 26 Suarez-Gestal M, Perez-Pampin E, Calaza M, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Lack of replication of genetic predictors for the rheumatoid arthritis response to anti-TNF treatments: a prospective case-only study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R72-7.
- 27 Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1375-81.
- 28 Lequerré T, Coulouarn C, Derambure C, et al. A new tool for rheumatology: large-scale analysis of gene expression. *Joint Bone Spine* 2003;70:248-56.
- 29 Lequerré T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R105.
- 30 Toonen EJ, Gilissen C, Franke B, et al. Validation study of existing gene expression signatures for anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7:e33199.
- 31 Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients

with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2015-25.

32 Sellam J, Rivière E, Courties A, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:294.

33 Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:3607-14.

34 Hogan VE, Holweg CT, Choy DF, et al. Pretreatment synovial transcriptional profile is associated with early and late clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1888-94.

35 Juge PA, Gazal S, Constantin A, et al. Variants of genes implicated in type 1 interferon pathway and B-cell activation modulate the EULAR response to rituximab at 24 weeks in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2017;3:e000448.

36 Derambure C, Dzangue-Tchoupou G, Berard C, et al. Pre-silencing of genes involved in the electron transport chain (ETC) pathway is associated with responsiveness to abatacept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:109.

37 Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1421-31.

38 Kim TH, Choi SJ, Lee YH, Song GG, Ji JD. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis; analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine* 2014;81:325-30.

39 Huang QL, Zhou FJ, Wu CB, Xu C, Qian WY, Fan DP, Cai XS. Circulating Biomarkers for Predicting Infliximab Response in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit.* 2017;23:1849-55.

- 40 Trocmé C, Marotte H, Baillet A, et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1328-33.
- 41 Obry A, Lequerré T, Hardouin J, et al. Identification of S100A9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PLoS One* 2014;9:e115800.
- 42 Obry A, Hardouin J, Lequerré T, et al. Identification of 7 proteins in sera of RA patients with potential to predict ETA/MTX treatment response. *Theranostics* 2015;5:1214-24.
- 43 Blaschke S, Rinke K, Maring M, et al. Haptoglobin- α 1, - α 2, vitamin D-binding protein and apolipoprotein C-III as predictors of etanercept drug response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:45.
- 44 Tatar Z, Migne C, Petera M, et al. Variations in the metabolome in response to disease activity of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:353.
- 45 Kapoor SR, Filer A, Fitzpatrick MA, et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 5:1448-56.
- 46 Cuppen BV, Fu J, van Wietmarschen HA, et al. Exploring the Inflammatory Metabolomic Profile to Predict Response to TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* 2016;11:e0163087.
- 47 Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2015;42:760-70.
- 48 Nair SC, Welsing PM, Choi IY, et al. A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS One* 2016;11:e0152362.
- 49 Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R90.

50 Wright HL, Thomas HB, Moots RJ, Edwards SW. Interferon gene expression signature in rheumatoid arthritis neutrophils correlates with a good response to TNFi therapy. *Rheumatology* 2015;54:188-93.

51 Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-beta/alpha ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:392-401.

52 Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575-80.

53 Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, et al. CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2253-61.

54 de Jong TD, Sellam J, Agca R, et al. A multi-parameter response prediction model for rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:219-26.

55 Stradner MH, Dejaco C, Brickmann K, Graninger WB, Brezinschek HP. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:190.

56 Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 2010;62:1273-9.

57 Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, Graninger WB. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R161.

- 58 Owczarczyk K, Lal P, Abbas AR, et al. A plasmablast biomarker for nonresponse to antibody therapy to CD20 in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2011;3:101ra92.
- 59 Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2105-11.
- 60 Uno K, Yoshizaki K, Iwahashi M, et al. Pretreatment prediction of individual rheumatoid arthritis patients' response to anti-cytokine therapy using serum cytokine/chemokine/soluble receptor biomarkers. *PLoS One* 2015;10:1–15.
- 61 Wang J, Platt A, Upmanyu R, et al. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2013;3:e003199.
- 62 Maldonado-Montoro M, Cañadas-Garre M, González-Utrilla A, Plaza-Plaza JC, Calleja-Hernández MÁ. Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* 2016;111:264–27.
- 63 Mesko B, Poliska S, Szamosi S, et al. Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:916–28.

Tableau 1 : Biomarqueurs candidats capables de prédire la réponse aux anti-TNF- α

Marqueurs clinico-biologiques

Age jeune*	tabagisme*	faible BMI*	sexe masculin*
ACPA+*	FR*	CRP élevée*	érosions*
MTX*	FR IgA*	Ac anti-nucléaires*	anti-Ro
Anticorps anti-infliximab avant etanercept			anti-LA
Ratio sérique cortisol/ACTH		HAQ	

Marqueurs géniques (SNP)

Fc gamma receptor 3A (158 V > F, génotype FF)*

Fc gamma receptor 2A (131 H > R, génotype RR)

promoteur de l'IL-6 (174G > C, génotype GG)*

promoteur du TNF (308 G > A, génotype GG)*

sIL-6R A/C (génotype AA+AC)

promoteur du TNF- α (857C/T, génotype CT + TT)

promoteur du TNF- α (238 G/A, génotype GG)

IL1 β (-3954 C/T, génotype CC)

IL1-RN (-2018 T/C, génotype TT)

Shared epitope, carrier

HLA-DRB1

MAKK14 (rs916344) C/G

MAP2K6 (rs11656130) T/G

RPS6KA4 (rs475032) G/C

RPS6KA5 (rs1286112) C/G

MAP2K6 (rs2716191) T/C

RPS6KA5 (rs1286076) C/T

MAPKAPK2 (rs4240847) C/A
TRAILR1 G/C (génotype CC)
TNFR1A A/G (génotype AA)
LTA+ 720 C/A (génotype CC)
IL-10-1087 A/G (génotype AA)
TNFR2-codon 196 T/G (génotype TT)
PTGS2 G/A (génotype GG)
NFkBIB rs3136645 T/C (génotype TT)
TNFi TLR-2 C/G (génotype CC)
NFkBIB rs9403, G/C (génotype GG)
IRAK-3 T/A (génotype TA)
CHUK (génotype GG)
MyD88 A/G (génotype AG)
TLR-10/1/6 A/C (génotype CC)
IKBKB A/C (génotype AC)
MIF 173G/C, C-allele carrier
MIF (CATT)_n repeat, CATT-7
TNFRSF1B-196 M/R (génotype MM)
FCGR3A-212V/F (génotype FF)
TNFSF1b 676T/G (génotype GT)
PDE3A-SLCO1C1
CD84
rs10919563 G > A relié au gène *PTPRC*
PONI
rs1568885, rs1813443, rs4411591

Transcrits ou protéines

Apolipoprotéine A-1

Platelet factor 4

Ratio élevé MRP8/14 sérique

Anticorps IgG dirigés contre la vimentine mutée citrullinée MRP8/14

Anticorps anti-CEP

Anticorps anti-FBP

IL-1 β > 4,84 pg/ml

MMP3*

COMP*

RANKL*

RANKL/OPG*

GOS2

FKBP1A, FGF12, ANO1, LRRC31, AKR1D1

CO7, PROS, TRFE, C1R, CERU, CPN2, IC1, ITIH1, ITIH3, S100A9, ZA2D, PLMN

haptoglobine- α 1 et - α 2,

protéine transporteuse de la vitamine D

Apolipoprotéine C-III

ratio interféron β/α >0.8

Marqueurs cytométriques

ICAM^{high}/CXCL13^{low}

Marqueurs anatomo-pathologiques

Agrégats lymphocytaires

Marqueurs métabolomiques

histamine, glutamine, acide xanthurenique et éthanolamine

sn1-LPC(18:3- ω 3/ ω 6), sn1-LPC(15:0), éthanolamine, et lysine

Tableau 2 : Biomarqueurs candidats capables de prédire la réponse au rituximab

Marqueurs clinico-biologiques

faible BMI	MTX*	ACPA+*	FR positifs*	érosions*
FR IgA*	EBV*	IgG < 6 g/l ou > 12 g/l	IgA > 2,69 g/l	

Marqueurs géniques

SNP du Fc gamma receptor 3A (158 V > F, VV génotypes)*

SNP de BAFF (871 C>T, génotype CC)

SNP relié au promoteur de l'IL-6 (174G > C, GC et CC génotypes)

SNP relié au promoteur du TNF (308 G > A, GA génotype)

SNP TGFβ1 (10 T > C, TC génotype)

SNP TGFβ1 (25 G > C, GC génotype)

Ac anti-CMV+

Transcrits ou protéines

Ratio élevé MRP8/14 sérique

Faible expression des gènes de l'interféron (sang total)*

miRNA125B (sang total)

Anticorps IgG dirigés contre la vimentine mutée citrullinée MRP8/14

voie de signalisation centrée sur NF-κB

IL-33

STAT5A

Voie de signalisation interféron (*IFIH1, IFITM1, ISG20, PHF11, SP100, TRIM22*)

Signature interféron (*LY6E, HERC5, IFI44L, ISG15, MxA, MxB, EPST11 et RSAD2*)

Marqueurs cytométriques

faible taux de lymphocytes B (LB) mémoires CD27⁺

Marqueurs métabolomiques

phenylalanine, 2-hydroxyvalerate, succinate, choline, glycine, acetoacetate, tyrosine

Tableau 3 : Biomarqueurs candidats capables de prédire la réponse au tocilizumab

Marqueurs clinico-biologiques

Age jeune tabagisme actif faible BMI*

CRP élevée* FR positifs (titres élevés) MTX

Marqueurs géniques

SNP relatifs à l'IL-6

SNP relatifs à l'IL-6R

Rs703505 Rs11052877 Rs49100008 Rs9598957 Rs10108210

Rs703297 Rs1560011 Rs7055107

Transcrits ou protéines

IL-6 gp130 IL-17 eotaxin IL-8 VEGF

interferon- γ -induced protein 10 TNFR-I TNFR-II

Marqueurs cytométriques

Faible nombre de LBCD27⁻IgD⁻

Taux élevé de Treg

Cellules NK CD3⁻CD56⁺

Tableau 4 : Biomarqueurs les plus robustes pour prédire la réponse aux traitements

Pour les biomédicaments anti-TNF- α

calprotectine MRP8/14

signature interféron

Pour le rituximab

IL-33

FR, anti-CCP et taux d'IgG

Pour l'abatacept

FR et/ou d'anti-CCP

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Les méthodes d'exploration à grande échelle *sans a priori*

Figure 2 : L'identification de biomarqueurs capables de prédire la réponse aux traitements

L'identification de biomarqueurs capables de prédire la réponse aux traitements ou marqueurs « théranostiques » comporte plusieurs étapes : i) criblage des candidats les plus pertinents avec une première série de patients R et NR et avec ces outils à grande échelle; ii) validation de la combinaison avec une deuxième série de patients et à l'aide de tests plus simples plus appropriés à un nombre limité de biomarqueurs (RT-PCR, ELISA...); iii) évaluation de la pertinence clinique avec d'autres patients et dans le cadre de véritables essais cliniques.

Figure 1↑

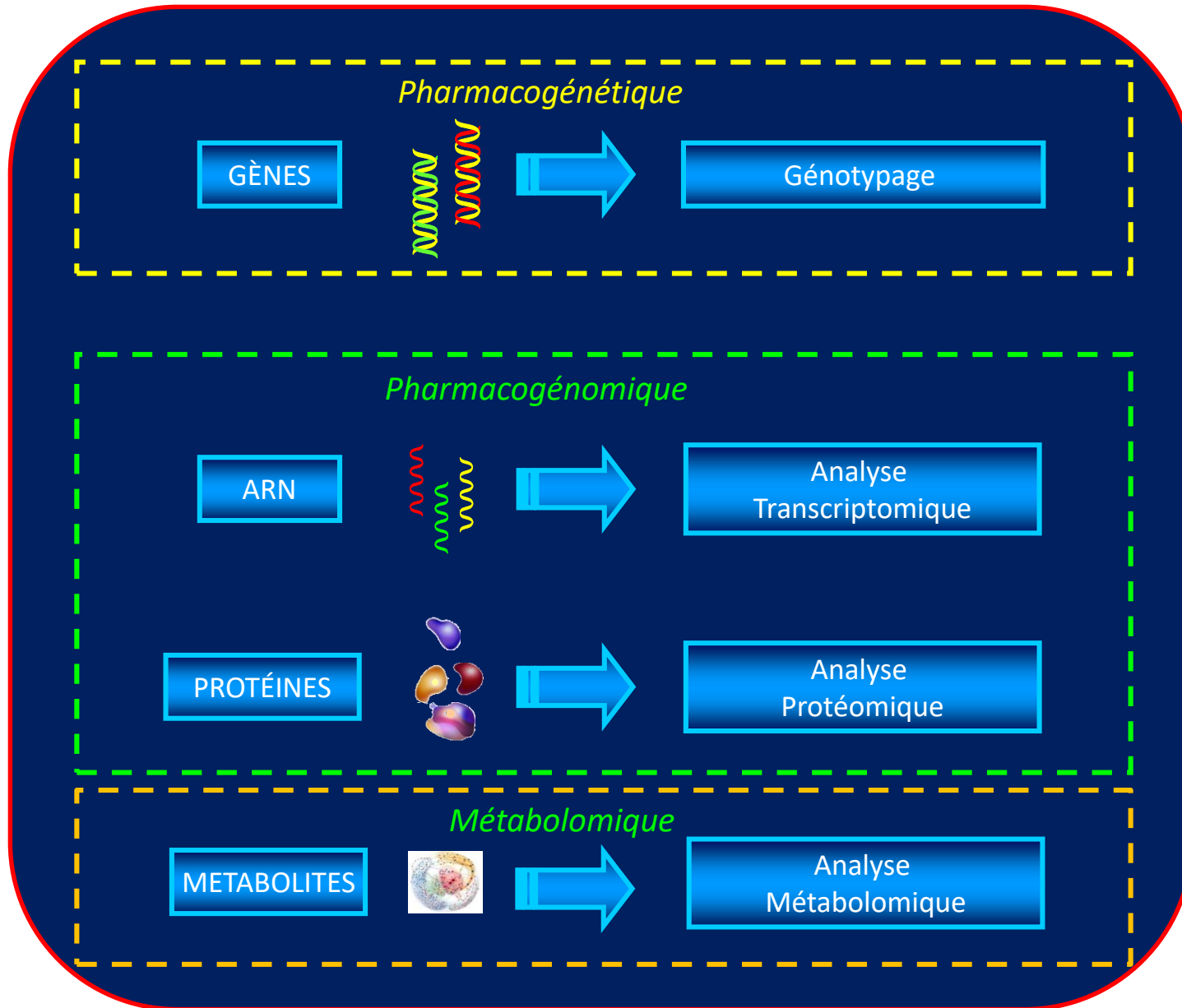


Figure 2↑

