

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Polyarthrite rhumatoïde : quoi de neuf ?



→ **A. SARAUX, D. GUELLEC,
M. LE BOEDÉC, S. VARACHE,
S. JOUSSE-JOULIN,
T. MARHADOUR, D. CORNEC,
V. DEVAUCHELLE-PENSEC**

Service de Rhumatologie,
CHU de la Cavale-Blanche,
BREST.

Si de nombreuses publications portant sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont changé son image, c'est essentiellement dans le domaine thérapeutique, avec les nouvelles recommandations EULAR, un rajeunissement de la trithérapie et la mise sur le marché aux États-Unis (mais pas en France) du tofacitinib. Nous brosserons un court tableau des avancées en épidémiologie et génétique, puis nous présenterons les données récentes dans le domaine de la thérapeutique.

Sur le plan de l'épidémiologie

Les nouveaux critères (ACR/EULAR¹ 2010) ne changeront que peu l'épidémiologie. En effet, les cas notifiés à la NOAR² (Angleterre) en 1990-1995 ont été classés selon les deux sets de critères, ACR 1987 et ACR/EULAR 2010 [1]. La prévalence dans la cohorte est similaire en utilisant les deux sets de critères. Pour ce qui concerne les facteurs de risque de développer une PR, peu de travaux ont été publiés en 2013. Le rôle protecteur de la vitamine D et celui des UVB, actuellement discutés, restent sans argument convaincant [2]. De même, les polluants ambiants [3], d'après une étude portant sur 11 425 infirmières, ne semblent pas être des facteurs de risque à retenir.

1. ACR : American College of Rheumatology.
EULAR : The European League Against Rheumatism.
2. NOAR : Norfolk Arthritis Register.

Les facteurs génétiques

La contribution des facteurs génétiques dans le risque de développer une PR est de 30 à 60 %. Les méta-analyses le confirment : le rôle déjà connu du gène du complexe majeur d'histocompatibilité *HLA-DRB1*, surtout chez les anticorps anti-protéine citrullinée (ACPA+) et des autres gènes de susceptibilité : *PTPN22*, *STAT4*, *TRAF-C5*, *IRF5*. Mais, il a en outre été identifié la responsabilité de certains polymorphismes du récepteur à l'interleukine 23, ainsi que celui du polymorphisme du peptidylarginine deiminase 4 (3 *loci* sont significativement associés au risque de PR chez les Européens : *PADI4* 104, 90, 89) [4-6].

Sur le plan thérapeutique

Les nouvelles recommandations de l'EULAR [7] maintiennent que le traitement de fond par méthotrexate (MTX) (en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le leflunomide ou la sulfasalazine sera indiqué) doit être débuté dès que le diagnostic de PR est posé. Sa dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 6 semaines. Une corticothérapie doit être considérée à faible dose cumulée, mais diminuée aussi rapidement que possible. Ce traitement doit être évalué sur des critères composites, validés tous les 1 à 3 mois jusqu'à l'obtention de la rémission, et s'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois ou si l'objectif n'est pas atteint à 6 mois, le traitement doit être modifié. **Le point le plus important est la place des traitements par trithérapie** (méthotrexate, salazopyrine et hydroxychloroquine) ou de l'essai d'un

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

autre traitement conventionnel (leflunomide), avant l'association méthotrexate plus biologique en cas d'échec du méthotrexate seul.

1. Étude TEAR

Ces recommandations s'appuient, entre autres, sur des travaux récents dont l'étude TEAR (pour *Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial*) qui visait à comparer le méthotrexate en première ligne *versus* une trithérapie [8]. 755 patients ayant une PR récente de mauvais pronostic ont été randomisés pour recevoir : MTX + étanercept, MTX + sulfasalazine (SSZ) + hydroxychloroquine (HCQ), intensification MTX *versus* MTX + étanercept à S24 si DAS³ 28-ESR ≥ 3.2 ou une intensification MTX *versus* MTX + SSZ + HCQ à S24 si DAS 28-ESR ≥ 3.2 .

Il n'y a pas de différence à 24 semaines entre les groupes. Sur 370 patients du groupe initial MTX, les 28 % en faible activité (LDA⁴) qui restent en monothérapie à la semaine 102 ont le même résultat que le groupe combinaison. Ils ont moins d'évolution que le groupe combinaison (moyenne $\pm$ écart type de modification du *Sharp score* modifié $0,2 \pm 1,1$ *versus* $1,1 \pm 6,4$). Ceux du groupe initial MTX qui passent en *step up* à la 24^e semaine (72 %) ont le même DAS 28-ESR ($3,5 \pm 1,3$ *versus* $3,2 \pm 1,3$ à la semaine 48) et la même progression radiographique (changement de *Sharp score* modifié de $1,2 \pm 4,1$ *versus* $1,1 \pm 6,4$ à la semaine 102) que le groupe combiné d'emblée. La conclusion est que les 3 approches sont équivalentes, mais que peu de LDA sont obtenus sous MTX seul.

2. Étude tREACH

De Jong L. *et al* [9], dans l'étude tREACH (fig. 1), ont aussi cherché à déterminer la meilleure stratégie DMARD⁵ de la

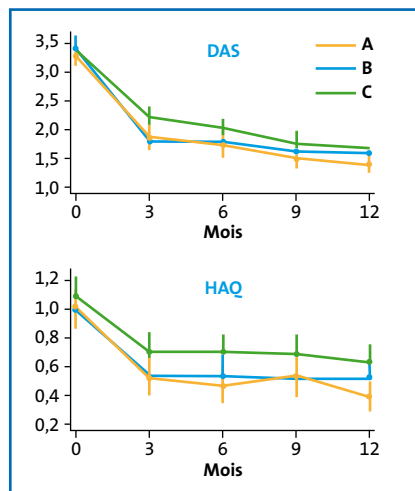


FIG. 1 : Comparaison de trois stratégies thérapeutiques. **A :** MTX + SSZ + HCQ plus GC en IM; **B :** MTX + SSZ + HCQ et GC *per os*, baissé progressivement; **C :** MTX et GC *per os* baissé progressivement, chez des patients à haut risque de progression vers une persistance (> 70 %) selon le modèle de Visser dans l'étude tREACH.

PR récente et à comparer les glucocorticoïdes (GC), soit en intramusculaire (IM), soit *per os*. 281 patients à haut risque de progression vers une PR persistante (> 70 %), selon le modèle de Visser, ont été inclus et traités :

- soit par MTX + SSZ + HCQ associés à des GC en IM;
- soit MTX + SSZ + HCQ et GC *per os* dont la dose diminue progressivement;
- soit MTX et GC *per os* dont la dose diminue progressivement.

Le DAS à 3 mois est plus bas dans le groupe combinaison que MTX seul ($0,39$ [IC 95 % : $0,67$ à $0,11$]). Il n'y a pas de différence selon le type de corticothérapie. À 3 mois, il y a 50 % de biologiques en moins si combinaison. Il semble donc que la stratégie triple DMARD est meilleure que le MTX en monothérapie dans ce contexte, sans plus d'effets secondaires, et que les corticoïdes en IM et *per os* soient équivalents.

3. Place de la trithérapie dans la PR

Pour évaluer la place de la trithérapie DMARD dans la PR en échec de MTX, O'Dell *et al.* [10] ont fait une étude de

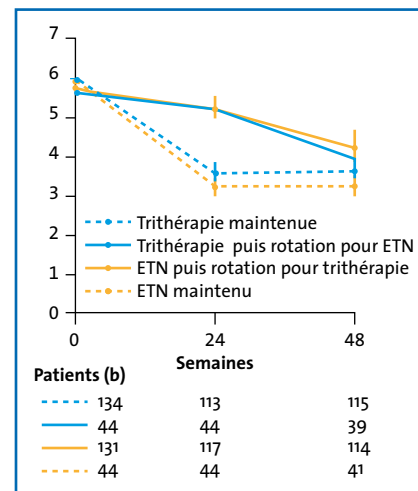


FIG. 2 : Étude de non-infériorité, en double aveugle, sur 353 participants ayant une PR en échec du méthotrexate et traitée soit par trithérapie (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine), soit par étanercept (ETN) plus méthotrexate, puis rotation en l'absence d'amélioration à 24 semaines.

non-infériorité, en double aveugle, à 48 semaines, sur 353 participants ayant une PR en échec du méthotrexate et traitée soit par trithérapie (MTX, SSZ, HCQ), soit par étanercept associé au méthotrexate (fig. 2). En l'absence d'amélioration à 24 semaines, le traitement de ces patients était changé pour la mise en place du traitement appliqué à l'autre bras. Le critère principal est l'amélioration du DAS à 28 et à 48 semaines. Les deux bras s'améliorent à 24 semaines ($p = 0,001$ vs inclusion) et 27 % de chaque groupe en changeant à 24 semaines. Les patients des deux groupes qui ont changé de groupe se sont améliorés après le changement ($p < 0,001$), sans différence entre les deux groupes ($p = 0,08$). L'amélioration à la semaine 48 est similaire dans les deux groupes ($-2,1$ en triple thérapie et $-2,3$ avec étanercept et MTX, $p = 0,26$). Il n'y a pas de différence sur la radiographie et sur la qualité de vie non plus. La conclusion est que les deux traitements ne sont pas différents, mais la validité de l'étude (puissance statistique) est débattue.

• Étude SWEFOT

L'étude SWEFOT, à 1 an, a montré que l'ajout d'un anti-TNF améliore plus que

3. DAS : "Disease Activity Score" ou score d'activité de la maladie.

4. LDA : Low Disease Activity.

5. DMARD : Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug.

l'association d'un traitement de fond, la PR résistant au MTX. Quel est le devenir à 2 ans ? Des PR de moins de 1 an d'évolution de 15 unités cliniques en Suède ont été incluses entre 2002 et 2006. Après 3-4 mois de MTX, les échecs ont été randomisés (1:1) en groupe A (SSZ et HCQ) ou groupe B (infliximab) [11]. 493 patients ont été "screenés", 487 inclus dont 258 randomisés. La proportion de patients du groupe B classés selon les critères de l'EULAR en bonne réponse ne diffère pas du groupe A à 18 mois (49 sur 128 [38 %] vs 38 sur 130 [29 %]) et à 24 mois (49 sur 128 [38 %] vs 40 sur 130 [31 %]; $p = 0,204$). Après 24 mois, il y a plus de progression dans le groupe A (moyenne : 7,23 [SD: 12,72] vs 4,00 [10,0]; $p = 0,009$). L'interprétation des auteurs est que s'il y a de meilleurs résultats cliniques à 12 mois et radiographiques à 2 ans, la différence est minime à 2 ans et le coût plus élevé sous biologique. Le traitement classique suffit chez la majorité des patients.

● Étude OPERA

L'alternative aux corticoïdes *per os* ou IM est la pratique d'infiltrations. L'étude OPERA [12] a évalué l'apport d'un anti-TNF au traitement classique dont les infiltrations. Dans 14 cliniques danoises, 180 PR de moins de 6 mois, naïves de DMARD, ont été randomisées dans un essai en double aveugle, à 12 mois. Les patients ont été traités par MTX 7,5 mg/sem, augmenté à 20 mg en 2 mois, associé à l'adalimumab 40 mg ou placebo. À chaque visite, il était fait des infiltrations au niveau des articulations gonflées (maximum 4 infiltrations). En l'absence de rémission, il était instauré un traitement par SSZ (2 g/j) et HCQ (200 mg/j) en plus après 3 mois, puis un traitement biologique si nécessaire après 6-9 mois. L'efficacité a été évaluée sur l'obtention du but (DAS 28 CRP < 3.2). La comparaison adalimumab vs placebo ne montre pas de différence de dose cumulée d'infiltration :

- 5,4 mL *versus* 7 mL ($p = 0,008$),
- de triple thérapie (18 *versus* 27 patients) ($p = 0,17$),
- du DAS 28 CRP < 3.2 atteint (80 % *versus* 76 % ; $p = 0,65$),
- mais de DAS 28 CRP moyen (2.0 [1.7-5.2] *versus* 2.6 [1.7-4.7] $p = 0,009$),
- de rémission DAS 28 CRP < 2.6 (74 %/49 %),
- de rémission ACR/EULAR (Boolean) (48 %/30 % , $p < 0,014$),
- de HAQ⁶, SF12PCS et EQ-5D plus améliorés sous adalimumab.

La conclusion est que l'adalimumab associé au MTX et à des infiltrations de triamcinolone n'améliore pas la proportion de patients qui atteignent DAS 28 CRP < 3.2, mais améliore DAS 28 CRP, rémission, fonction et qualité de vie.

Finalement, l'important semble l'adaptation rapide à l'activité de la maladie plus que le choix thérapeutique initial, selon la stratégie d'adaptation à une cible définie ("treat to target" ou T2T). Dans une cohorte de PR très récente [13], traitée avec un objectif de rémission DAS 28 < 2.6 par MTX, plus SSZ, puis son remplacement par un anti-TNF α en cas d'insuffisance, après 3 ans ($n = 342$), 61,7 % des patients sont en rémission DAS 28 et 25,3 % en ACR/EULAR. La rémission était persistante dans 70,5 % des cas, la majorité étant sous DMARD seul. Dans la PR très récente, un objectif T2T permet un haut taux de rémission.

Pour ce qui concerne les petites molécules, après les études portant sur les MAP-kinases, ce sont actuellement les voies JAK-STAT et Syk qui font l'objet de travaux cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. Tofacitinib, anciennement désigné CP-690550 ou tasocitinib, a été l'un des premiers inhibiteurs de JAK utilisés. Il inhibe JAK3 et JAK1 et, dans une moindre mesure, JAK2. En bloquant préférentiellement ces isoformes, il va empêcher la production de l'IFN- γ , l'IL-

6, l'IL-12 et IL-23, et avoir une action indirecte sur des cytokines JAK indépendantes comme le TNF. Commercialisé sous le nom de Xeljanz aux États-Unis et dans d'autres pays (après accord de la *Food and Drug Administration*), cet anti-JAK n'a pas obtenu, en 2013, l'accord de l'Agence européenne de médecine (EMA). Elle n'est donc pas pour l'instant commercialisée en France. Les travaux publiés, en 2012, avaient démontré son efficacité *versus* placebo chez les patients non répondeurs au MTX ou intolérant à au moins un anti-TNF, au prix d'infections et, dans plus de 10 % de cas, de diarrhée, infection respiratoire haute, céphalées et de modifications biologiques (neutropénie, LDL et HDL augmentés) [14-16].

● Étude ORAL-Scan

L'étude ORAL-Scan [17] double insu, randomisée *versus* placebo sur 2 ans a évalué 797 PR actives (malgré le MTX), avec des facteurs rhumatoïdes ou des anticorps anti-peptides citrulinés (84 %) ou au moins trois érosions. L'âge moyen des patients était 53 ans et l'ancienneté moyenne de 9 ans. Le score radiologique moyen (mTSS) à l'inclusion était de 30-37 unités. Les patients ont été traités par tofacitinib 5 mg x 2/j ou 10 mg x 2/j *versus* placebo (puis 5 mg x 2/j ou 10 mg x 2/j à M3 ou M6 si non-réponse, c'est-à-dire moins de 20 % de réduction du compte articulaire. Ils ont été évalués radiologiquement à 6 et 12 mois, par le score de Sharp modifié. Les résultats cliniques confirment les études antérieures et un effet structural a été observé, les 2 groupes de traitement étant supérieurs au placebo en termes de non-progresseurs au douzième mois (score total et score d'érosion).

● Étude ORAL-Standard

L'étude ORAL-Standard a comparé le tofacitinib à l'adalimumab [18] chez des patients ayant une PR en réponse inadéquate au MTX, maintenus à doses stables durant l'essai. 717 PR actives malgré le

6. HAQ : Health Assessment Questionnaire.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

MTX ont été incluses. Il y a eu plus de réponses ACR 20 à S24 sous tofacitinib (51,5 % et 52,6 % sous 5 et 10 mg deux fois par jour) et sous adalimumab (47,2 %) que sous placebo (28,3 %). Il y a eu un plus grand nombre d'effets indésirables dans les groupes tofacitinib et deux tuberculoses ont été observées dans le groupe traité avec 10 mg deux fois par jour.

● L'étude ORAL-SOLO

L'étude ORAL-SOLO [19], portant sur le tofacitinib seul (non associé au méthotrexate) *versus* placebo, a évalué 611 patients ayant une PR active selon un ratio 4:4:1 : 1, traités :

- soit avec 5 mg de tofacitinib, 2 fois par jour ;
- soit 10 mg de tofacitinib 2 fois par jour ;
- soit placebo pendant 3 mois, puis 5 mg, 2 fois par jour ;
- soit placebo pendant 3 mois, suivi de 10 mg de tofacitinib, 2 fois par jour [14].

À 3 mois, un plus grand pourcentage de patients sous tofacitinib que sous placebo atteint un ACR 20 (59,8 % sous 5 mg de tofacitinib et 65,7 % sous 10 mg de tofacitinib *vs* 26,7 % sous placebo, $p < 0,001$). Il y a eu plus d'infections sévères dans les groupes tofacitinib que sous placebo.

Au total, le tofacitinib est efficace à des doses de 5 et 10 mg, 2 fois par jour, y compris dans un groupe de maladies très actives. En outre, il a été démontré qu'il a un effet structural par rapport au placebo chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active, malgré le méthotrexate. Les principaux effets indésirables de tofacitinib sont l'incidence accrue des infections (très peu d'infections opportunistes cependant) et l'augmentation du HDL.

munogénicité des biologiques [20-24]. La présence d'anticorps anti-médicaments dirigés contre les deux principaux anticorps monoclonaux anti-TNF α (adalimumab et infliximab) paraît, à l'échelon d'une population, liée à la diminution des taux sériques du produit, à la perte d'efficacité et à l'interruption du traitement. Il a également été montré que l'évolution de l'activité clinique dans la PR, chez des patients traités par infliximab, était chronologiquement liée à l'apparition des anticorps anti-médicaments ou à la diminution des taux sériques d'infliximab. Les données concernant l'immunogénicité du certolizumab pegol et du golimumab sont plus limitées, principalement en raison du développement plus récent de ces thérapeutiques, mais alors que des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez 17 à 44 % des patients traités par infliximab ou adalimumab, ils n'ont été retrouvés chez seulement 6 % des patients traités par golimumab. Des anticorps anti-médicaments ont également été mis en évidence chez des patients traités par étanercept dans plusieurs études, sans pour autant être associés à une perte d'efficacité ou à la survenue d'effets indésirables. La mise en évidence d'anticorps anti-médicaments, dans ce contexte de traitement, par une protéine de fusion peut correspondre sur le plan théorique soit à des faux positifs, soit à la sécrétion d'anticorps non neutralisants, ce qui explique, dans les deux cas, l'absence de retentissement pharmacocinétique et clinique mis en évidence par ces études. L'immunogénicité du tocilizumab et de l'abatacept a, pour le moment, été peu étudiée, mais elle semble modeste. **À ce jour, on ne peut prendre de décisions individuelles sur la base du dosage du médicament ou de l'anti-médicament, mais il s'agit toujours d'une piste d'avenir.**

Bibliographie

1. HUMPHREYS JH, VERSTAPPEN SM, HYRICH KL. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987

ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 2012 Sep 3.

2. ARKEMA EV, HART JE, BERTRAND KA *et al*. Exposure to ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study. *Ann Rheum Dis*, 2013 Feb 8. [Epub ahead of print].
3. HART JE, KÄLLBERG H, LADEN F *et al*. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013 Feb 11. [doi: 10.1002/acr.21975]. [Epub ahead of print].
4. RONNINGER M, SEDDIGHZADEH M, EIKE MC. Interaction analysis between HLA-DRB1 shared epitope alleles and MHC class II transactivator CIITA gene with regard to risk of rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 2012;7:e32861.
5. ZHAI Y, XU K, HUANG F *et al*. Association of interleukin 23 receptor gene polymorphisms (rs10489629, rs7517847) with rheumatoid arthritis in European population: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2012;39:8987-8994.
6. HOU S, GAO GP, ZHANG XJ *et al*. PADI4 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*, 2013;23:50-60.
7. SMOLLEN J *et al*. EULAR recommendation. Oral presentation 2013.
8. O'DELL JR, CURTIS JR, MIKULS TR *et al*. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1985-1994. [doi: 10.1002/art.38012].
9. DE JONG PH, HAZES JM, BARENDRECHT PJ *et al*. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:72-78. [doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162]. [Epub 2012 Jun 7].
10. O'DELL JR, MIKULS TR, TAYLOR TH *et al*. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Engl J Med*, 2013;369:307-318. [doi:10.1056/NEJMoa1303006]. [Epub 2013 Jun 11].
11. VAN VOLLHOFEN RF, GEBOREK P, FORSLIND K *et al*. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, 2012;379:1712-1720. [doi:10.1016/S0140-6736(12)60027-0]. [Epub 2012 Mar 29].
12. HØRSLEV-PETERSEN K, HETLAND ML, JUNKER P *et al*. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group,

Immunogénicité des biologiques

À côté des médicaments eux-mêmes, plusieurs travaux ont été réalisés sur l'im-

- placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
13. VERMEER M, KUPER HH, MOENS HJ *et al*. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res*, 2013;65:1219-1226.
 14. FLEISCHMANN R, CUTOLO M, GENOVESE MC *et al*. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*, 2012;64:617-629.
 15. KREMER JM, COHEN S, WILKINSON BE *et al*. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*, 2012;64:970-981.
 16. BURMESTER GR, BLANCO R, CHARLES-SCHOEMAN C *et al*. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2013;381:451-460.
 17. VAN DER HEIJDE D, TANAKA Y, FLEISCHMANN R *et al*. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*, 2013;65:559-570.
 18. VAN VOLLENHOVEN RF, FLEISCHMANN R, COHEN S *et al*. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:508-519.
 19. FLEISCHMANN R, KREMER J, CUSH J *et al*. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:495-507.
 20. VINCENT FB, MORAND EF *et al*. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:165-178.
 21. PLASENCIA C, PASCUAL-SALCEDO D, ALCOCER P *et al*. The timing of serum infliximab loss, or the appearance of antibodies to infliximab (ATI), is related with the clinical activity in ATI-positive patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis*, 2013 Jun 5.
 22. VAN SCHOUWENBURG PA, RISPENS T, WOLBINK GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:164-172.
 23. JANI M, BARTON A, WARREN RB *et al*. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatol Oxf Engl*, 2013 Aug 14;
 24. MANEIRO JR, SALGADO E, GOMEZ-REINO JJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2013 Jun 24;1-13.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec les laboratoires : Roche, Chugai, Bristol Myers Squibb, Abbott, UCB, GSK, Pfizer, Merck Sharp, Novartis.

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
Réalités en Rhumatologie

Médecin ☐ 1 an : 60 €
☐ 2 ans : 95 €

Etudiant/Interne ☐ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) ☐ 2 ans : 70 €

Etranger ☐ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) ☐ 2 ans : 120 €

Bulletin à retourner à :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E-mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire (SAUF American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature