www.rhumatos.fr

RHUMATOS

LA PRATIQUE QUOTIDIENNE EN RHUMATOLOGIE

avec le soutien institutionnel de

Galápagos

Best of EULAR 2020

e-congrès • 3-6 juin

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Philippe Bertin
(Limoges)

Pr Cécile Gaujoux-Viala
(Nîmes)

Dr Sandrine Jousse-Joulin
(Brest)

Dr Augustin Latourte
(Paris)

Pr Benoît Le Goff
(Nantes)

Pr Alain Saraux
(Brest)

Polyarthrite rhumatoïde

Spondyloarthrites

Nouveautés thérapeutiques

Imagerie

Douleur

Rhumatisme psoriasique

Lupus

Résultats d'essais de phase 3

Interviews exclusives

Grossesse...

Retrouvez les vidéos sur rhumatos.eular.fr

Attention ceci est un compte rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu a été réalisé sous la direction scientifique du comité d'experts, en toute indépendance et sous la seule responsabilité d'Expressions Santé éditeur de Rhumatos.

JUIN 2020 . VOL.17 .
N° 155 . CAHIER 2

EXPRESSIONS SANTÉ

ÉDITORIAL

L'édition 2020 : un réel succès virtuel !

Ce suivi du congrès à distance était l'occasion de vérifier que c'était possible de le faire. C'est rassurant de savoir que finalement on peut avoir un suivi tout à fait correct, sans aller sur place ; malheureusement sans la convivialité et sans les échanges que l'on fait habituellement lors de ces congrès. Je vous invite bien sûr à aller sur le site dédié de *Rhumatos* (rhumatos.eular.fr), qui vous permettra d'accéder à toutes les présentations qui ont été faites. Je remercie les collègues qui m'ont accompagné pour cette couverture du congrès, et je vous souhaite de vous retrouver l'an prochain à Paris, cette fois-ci de façon physique, et en attendant faites attention de ne pas rencontrer le coronavirus. À bientôt et bonne lecture !

Pr Alain Saraux

RHUMATOS
LA PRATIQUE QUOTIDIENNE EN RHUMATOLOGIE

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier • **Journalistes** : Gaëlle Monfort, Juliette Dunglas • **Directrice des opérations** : Gracia Bejjani • **Assistante de production** : Cécile Jeannin • **Rédacteur graphiste** : Élodie Lecomte • **Directrice de clientèle/projets** : Catherine Patary-Colsenet • **Service abonnements** : Claire Voncken • **Impression** : Imprimerie de Compiègne - 2, av Berthelot - ZAC de Mercières - BP 60524 - 60205 Compiègne cedex • **Rédacteurs en chef** : Dr Dominique Clerc (Paris) et Pr Thierry Schaeverbeke (Bordeaux).

Comité scientifique du supplément :
• Pr Philippe Bertin (Limoges),
• Pr Cécile Gaujoux-Viala (Nîmes),
• Dr Sandrine Jousse-Joulin (Brest),
• Dr Augustin Latourte (Paris),
• Pr Benoît Le Goff (Nantes),
• Pr Alain Saraux (Brest).

Rhumatos est une publication © Expressions Santé SAS - 2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai, 75011 Paris - Tél. : 01 49 29 29 29 - E-mail : rhumatos@expressiongroupe.fr • RCS Paris B 394 829 543 • N° de Commission paritaire : 1121 T 85687 - ISSN : 1771-0081 • Mensuel : 10 numéros par an.

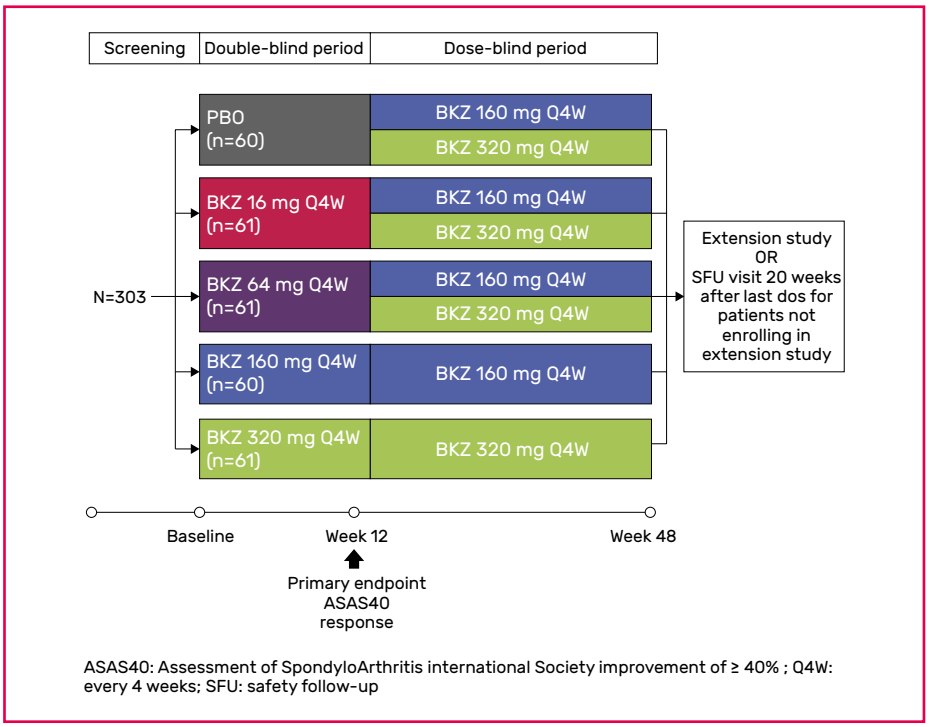
Les articles de "Rhumatos" sont publiés sous la responsabilité de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

SpA SPONDYLOARTHRITES

De nouvelles données d'efficacité du bimekizumab dans la spondylarthrite ankylosante

Dr Augustin Latourte

Le premier essai de phase 2b comparant le bimekizumab (BKZ), un anticorps neutralisant à la fois l'IL-17A et l'IL-17F, à un placebo dans la spondylarthrite ankylosante a été très récemment publié dans *Annals of Rheumatic Diseases* (essai BE-AGILE). Cet essai a montré la supériorité, par rapport au placebo, des quatre doses de BKZ étudiées (16, 64, 160 et 320 mg/4 semaines) sur la réponse ASAS40 à 12 semaines, date à partir de laquelle les patients des bras placebo et BKZ 16 et 64 mg étaient rerandomisés pour recevoir BKZ 160 ou 320 mg jusqu'à 48 semaines. Cette étude, présentée en communication orale par Désirée van der Heijde, avait pour objectif de communiquer les résultats de l'essai BE-AGILE sur les fameux « *patient-reported outcomes* » (PROs : douleur, fatigue, sommeil, fonction, qualité de vie) à 48 semaines. Sur tous ces critères, le BKZ à 160 ou 320 mg était supérieur au placebo à 12 semaines, avec un effet qui se maintenait jusqu'à 48 semaines. La dose de 320 mg n'apparaissait pas supérieure à 160 mg, mais s'accompagnait d'un peu plus d'effets secondaires (81,3 % *versus* 69,1 %), notamment infectieux, sans signal alarmant concernant les candidoses. Après avoir montré son efficacité dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, le BKZ semble donc être une option prometteuse dans la spondylarthrite ankylosante.



ASAS40: Assessment of SpondyloArthritis international Society improvement of ≥ 40% ; Q4W: every 4 weeks; SFU: safety follow-up

Van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A et al. Efficacy and safety of bimekizumab in ankylosing spondylitis: 48-week patient-reported outcomes from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. OP0105.

Thp THÉRAPEUTIQUE

Filgotinib : analyse de 7 essais cliniques poolés

Pr Alain Saraux

La tolérance des anti-JAK reste une question souvent débattue après des signaux potentiels, notamment en termes de risque thromboembolique et de zona. Le filgotinib (FIL) est un inhibiteur oral et sélectif de la janus kinase 1 en cours de développement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres maladies inflammatoires. L'innocuité et l'efficacité du filgotinib ont été étudiées dans le programme clinique FINCH, qui comprend quatre études de phase 3, et DARWIN, qui comprend trois études de phase 2 *(Tab. 1)*.

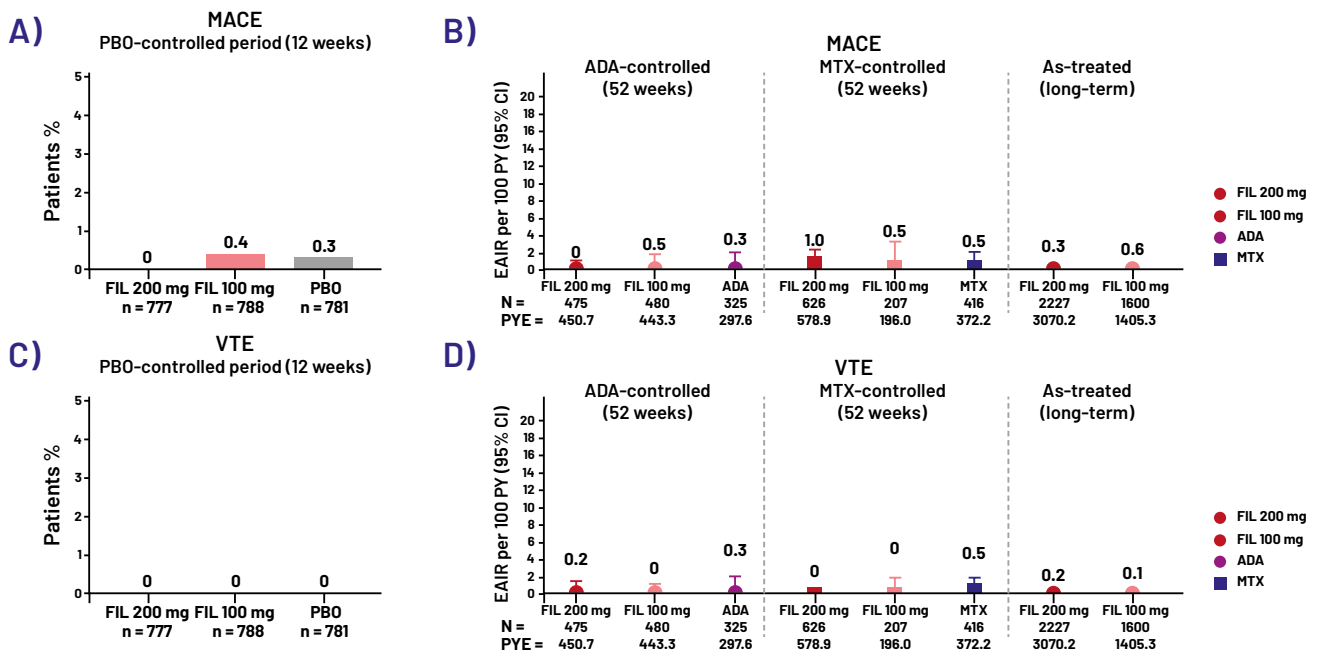
Tableau 1 – Key features of filgotinib clinicals trials.

	Required Background Medication			Control		Rescue Treatment		Protocol-Defined rerandomization to FIL
	None	MTX	csDMARDs	PBO	Active Comparator	FIL	Sandard of Care	
Phases 3 Studies								
FINCH 1		X		24 weeks	52 weeks (ADA)		X	PBO subjects at week 24
FINCH 2			X	24 weeks			X	
FINCH 3	X				52 weeks (MTX)		X	
FINCH 4	X							At study entry
Phase 2 Studies								
DARWIN 1		X	24 weeks			X		Nonresponders at week 12
DARWIN 2	X		12 weeks			X		PBO subjects and nonresponders at week 12
DARWIN 3	X							At study entry

2 227 et 1 600 patients ont reçu respectivement au moins une dose de 200 ou 100 mg de traitement soit 3 079 et 1 465 patient-années d'exposition. Globalement, sur les infections graves, le zona, le cancer, les accidents vasculaires majeurs et la maladie thromboembolique *(Fig. 2)*, il n'y a pas de différence avec le groupe placebo (et même numériquement moins de thrombose dans le groupe traité), ou entre les groupes traités par filgotinib et ceux traités par méthotrexate ou adalimumab. Il ne semble pas y avoir d'effet dose.

Ces résultats demandent à être confirmés, mais semblent montrer une bonne tolérance du traitement, y compris sur le risque de zona et de maladie thromboembolique.

Genovese MC, Winthrop K, Tanaka Y et al. Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis from 7 clinical trials. THU0202.



ADA : adalimumab ; CI : confidence interval ; EAIR : exposure-adjusted incidence rate ; FIL : filgotinib ; MACE : major adverse cardiovascular event ; MTX : methotrexate ; PBO : placebo ; PY : patient-years ; PYE : patient-years exposure ; VTE : venous thromboembolism.

Figure 2 – MACE and VTE incidence rates in the PBO-controlled set (A, C) and EAIRs in the active-controlled and long-term analysis sets (B, D).

LP LUPUS

Risque de cancer chez les patients porteurs d'un lupus cutané et systémique dans une cohorte danoise

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Cette étude observationnelle réalisée de 1995 à 2014 du registre national danois a comparé 3 424 patients porteurs de lupus systémique (groupe SLE) et 1 886 patients porteurs de lupus cutané (groupe CL) à la population générale. Comparativement à la population générale, le taux de cancer était globalement plus élevé dans le groupe SLE avec un ratio standardisé d'incidence (*standardized incidence ratio* ou SIRs) de 1,45 (IC 95 % 1,3-1,6) et dans le groupe CL avec un SIR de 1,35 (IC 95 % 1,15-1,58). Les ***figures 1 et 2*** montrent les différents organes les plus particulièrement atteints dans les deux groupes, et notamment l'importance des cancers hématologiques.

Ces deux groupes de patients lupiques ont donc pour 45 % des SLE et 35 % des CL plus de cancers que la population générale, avec notamment une incidence élevée pour les cancers hématologiques. Dans le groupe SLE, on note une incidence élevée des cancers ORL, hépato-pancréatiques et pulmonaires, et également pulmonaires, pancréatiques, mais aussi ovariens pour le groupe CL.

Westermann R, Zobbe K, Cordtz R, Dreyer L. Cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared to the general population: a danish nationwide cohort study. THU0288.

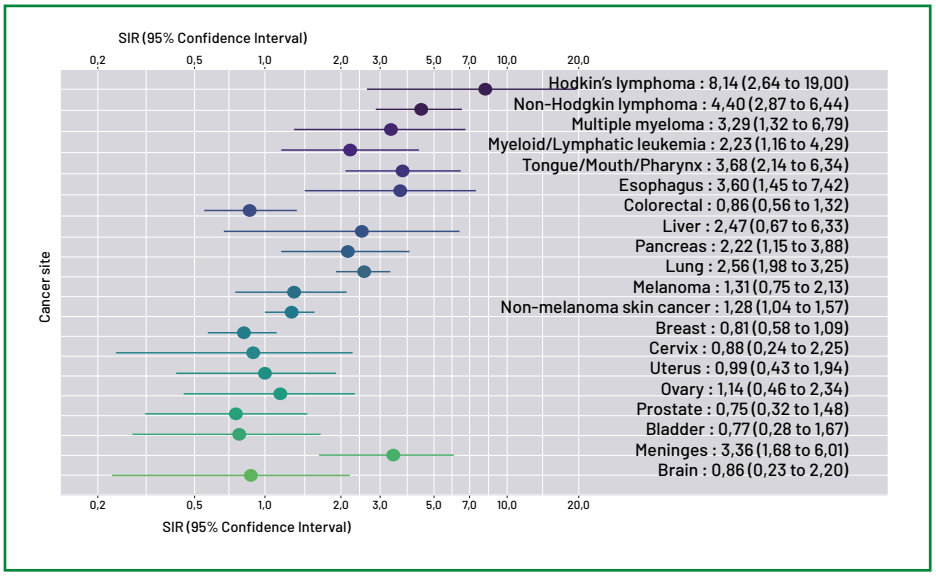


Figure 1 – Ratios standardisés d'incidence (SIRs) des sites de cancer chez les 3 424 patients avec SLE (IC 95 %).

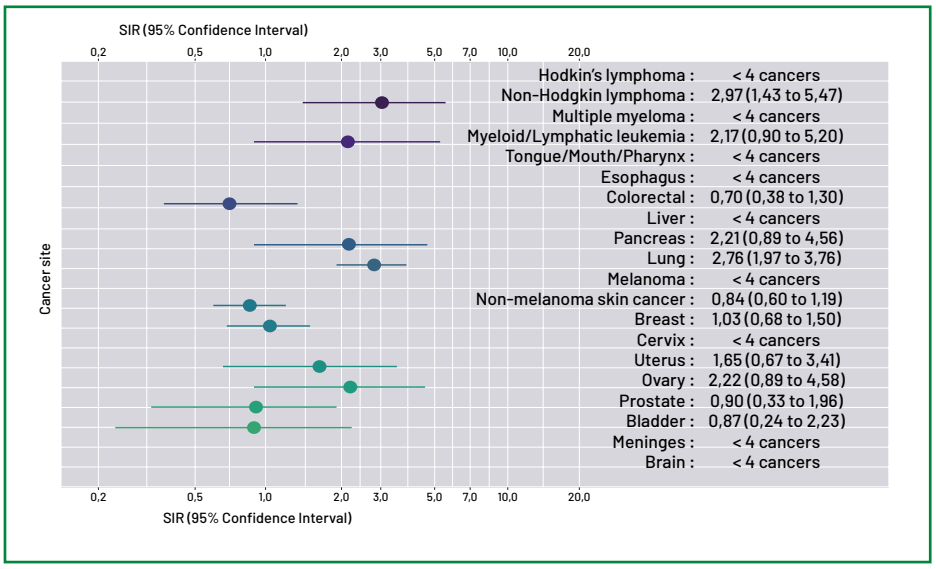


Figure 2 – Ratios standardisés d'incidence (SIRs) des sites de cancer chez les 1 886 patients avec CL (IC 95 %).

Thp THÉRAPEUTIQUE

Place du méthotrexate dans le traitement de la maladie de Horton

Pr Alain Saraux

La place du méthotrexate dans le traitement de la maladie de Horton fait toujours débat. Stone a regardé dans l'étude GIACTA qui avait comparé le tocilizumab au placebo en utilisant quatre bras qui avaient soit du tocilizumab (toutes les semaines ou tous les 15 jours), soit du placebo, associé à une corticothérapie (26 ou 52 semaines). Dans les sous-groupes qui ont eu du méthotrexate, le nombre de patients est assez faible (30). Mais quand on les compare aux 134 patients qui n'ont pas eu de méthotrexate, il n'y a globalement aucune différence en termes d'efficacité entre le groupe traité par méthotrexate et l'autre. Il y a des biais liés au fait que les patients sous méthotrexate pouvaient avoir une maladie plus grave que les autres. Mais cette étude ne donne pas d'arguments laissant penser que le méthotrexate associé au tocilizumab ou à un placebo donne un meilleur résultat chez ces patients. Nous ne sommes donc pas tentés de conseiller ou de mettre du méthotrexate en plus du tocilizumab lorsque l'on l'utilise dans la maladie de Horton, et son efficacité ne semble pas être réelle quand il est mis en association à un placebo, mais cela demandera à être montré par des études en double aveugle, d'où l'intérêt de l'étude METOGiA qui est actuellement en cours en France.

Mohan S, Han J, Stone JH. Efficacy of adjunctive methotrexate in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab plus prednisone tapering: subanalysis of the giacta trial. FRI0220.

RIC

Toxicité des corticoïdes dans la pseudopolyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton

Pr Alain Saraux

La toxicité des corticoïdes dans la pseudopolyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton est toujours un sujet de débat. Patrick Lafontaine a regardé, dans la population américaine, quelle était la posologie de corticoïdes utilisée dans ces deux maladies, et a comparé des patients ayant ces pathologies à des patients appariés qui, eux, n'avaient pas de pseudopolyarthrite rhizomélique ou de maladie de Horton, dans la base de données américaine Clinformatics entre 2006 et 2018. Ils ont utilisé un score de propension pour choisir les témoins, et ont pu étudier ainsi 16 865 pseudopolyarthrites rhizoméliques et 6 071 maladies de Horton. Ils ont montré que la quantité cumulée de corticoïdes utilisée dans la pseudopolyarthrite rhizomélique était d'un peu plus de 2 g, contre à peu près 500 mg chez les appariés, et qu'elle était d'un peu plus de 3 g chez les patients qui ont une maladie de Horton, contre environ 500 mg chez les appariés. Ils ont également retrouvé qu'il y avait globalement plus d'hypertension artérielle, plus de diabète, plus d'infections, plus de pathologies cardiovasculaires, plus de conséquences cutanées et de troubles neuropsychiatriques, et plus d'atteintes oculaires, essentiellement des cataractes, dans le groupe de patients ayant une pseudopolyarthrite rhizomélique ou une maladie de Horton en comparaison aux témoins. Nous avons donc désormais une idée de la dose cumulée de corticoïdes utilisée et la preuve des effets secondaires observés et avec leur fréquence dans cette population.

Punekar R, Lafontaine P, Stone JH. Real-world clinical burden and glucocorticoid use in patients with giant cell arteritis. OP0275.

Thp THÉRAPEUTIQUE

Résultats de l'étude ADVOCATE

Dr Divi Cornec (CHU Brest)

Les résultats de l'étude ADVOCATE ont été présentés en session plénière, par Peter Merkel de Philadelphie. C'est l'une des rares études présentées chaque année avec le potentiel de changer de façon majeure les traitements que nous proposons à nos patients. Cette étude a été menée sur un grand nombre de patients, plus de 300, suivis pour une vascularite associée aux ANCA sévères. Ils ont tous été traités par rituximab ou cyclophosphamide, et ont été randomisés en prednisone ou un inhibiteur oral du récepteur au C5a qu'est l'avacopan. Cette étude menée sur 1 an est positive sur ces différents points, notamment sur le critère principal d'évaluation à 6 mois qui était un critère de non-infériorité par rapport à la prednisone, avec la même proportion de patients ayant atteint une rémission complète à 6 mois. Ils obtiennent ainsi une supériorité vis-à-vis de la prednisone à 1 an, avec une proportion plus importante de patients sous avacopan qui était toujours en rémission à 1 an, comparée au groupe de prednisone. En termes d'effets secondaires, une analyse très intéressante a été menée sur un nouveau score de toxicité des glucocorticoïdes, qui s'appelle le GTI. L'étude montre une proportion moins importante d'effets secondaires en lien avec les glucocorticoïdes dans le groupe avacopan. Pour ce qui est du reste de la tolérance, il n'y a pas de signal d'effets secondaires particuliers en lien avec la molécule. Ce sont donc des résultats très intéressants qui pourraient, si le médicament arrive sur le marché dans les mois ou années qui viennent, changer de façon importante les traitements que l'on apporte à ces patients. Il faut désormais attendre la publication des résultats complets de l'étude pour pouvoir les évaluer de façon extensive, mais ces résultats sont tout à fait prometteurs.

Merkel PA, Jayne D, Yue H et al. A randomized, double-blind, active-controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (anca)-associated vasculitis. OP0011.

Img IMAGERIE

20 % des patients avec une endocardite ont une atteinte infectieuse ostéo-articulaire, asymptomatique dans environ la moitié des cas…

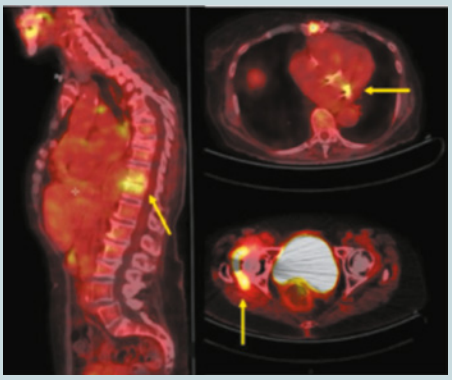
Pr Benoît Le Goff

Dans ce travail français, mené par Benjamin Hugues, tous les patients avec endocardites infectieuses (diagnostiquées selon les critères de Duke ou au TEP-scanner) ont bénéficié d'un TEP-scanner systématique à la recherche d'une atteinte ostéo-articulaire. Les résultats sont résumés dans le tableau.

	90 EI Duke + 18 OAF (20 %)	52 cardiac fixations (PET-CT) 10 OAF (24 %)
Asymptomatic	39 %	70 %
Spondylodiscitis C – T – L	9 (10 %) 4 – 7 – 2	5 (12 %) 2 – 5 – 0
Glenohumeral	5	2
Coxofemoral	2	2
Sternoclavicilar	1	1
Sacro-iliac	1	0

On voit donc la fréquence des atteintes infectieuses ostéo-articulaires qui peuvent parfois être découvertes de manière fortuite. Elles concernent le rachis (dont cervical) et les articulations périphériques plutôt proximales. Cette atteinte est importante à identifier car elle peut modifier la prise en charge thérapeutique des patients.

Hugues B, Emsen B, Ternacle J et al. Pet-ct in the assessment of osteoarticular infections associated with infective endocarditis. FRI0439.



Dlr DOULEUR

Le challenge d'évaluer le bien-être chez les patients souffrant de PR débutante

Pr Philippe Bertin

Les auteurs rappellent que les avancées thérapeutiques et les nouvelles stratégies thérapeutiques dans la PR ont amélioré les symptômes cliniques. De façon parallèle, il a été montré une amélioration du bien-être des patients, notamment par les PRO (*Patients-reported outcome*). Néanmoins, un grand nombre de patients considérés en rémission clinique restent dans une situation de réduction de leur état de bien-être.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs pouvant contribuer à l'évaluation du bien-être chez les patients souffrant de PR débutante. Les auteurs ont étudié de façon pragmatique, pendant 2 ans, une cohorte de patients souffrant de PR traités selon la technique *treat to target*.

Les patients ont été traités intensément avec des combinaisons de DMARDs conventionnels et de glucocorticoïdes jusqu'à l'induction de la rémission. Différents questionnaires évaluant l'état de bien-être ont été utilisés :

- *Arthritis Self-Efficacy Scale* (ASES),
- *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI),
- *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI),
- *Revised Illness Perception Questionnaire* (IPQ-R),
- *Utrecht Coping List* (UCL),
- *Short Form 36* (SF-36),
- *RA Quality of Life questionnaire* (RA-QOL),
- *Social Support List* (SSL).

Les questionnaires ont été administrés au début puis aux semaines 16, 52 et 104, excepté pour le IPQ-R et le UCL, qui n'ont été administrés qu'au début et à la semaine 16.

Les patients ont été classés soit dans un groupe global, soit dans un groupe rémission avec un DAS28 < 2,6, soit dans un groupe non-rémission. De nombreuses variables de tous les questionnaires utilisés ont été analysées pour évaluer le bien-être des patients.

Sur 379 patients inclus, neuf modèles ont été définis sans l'échelle visuelle analogique de la douleur, dans lesquels 53 variables ont été utilisées, préférentiellement les variables concernant la douleur du corps, la fonction sociale, le SF-36 et les émotions positives du SSL. Neuf modèles incluant l'échelle visuelle analogique de la douleur ont inclus 31 variables, au moins utilisées une fois. La plupart des variables sont la vitalité, la fonction sociale du SF-36 et l'identité de l'IPQ-R.

Les auteurs concluent qu'il est difficile d'appréhender au mieux l'état de bien-être, puisque de nombreux facteurs potentiels y contribuent. Comme cela avait déjà été démontré, l'état de bien-être est surtout défini par le PGA (évaluation globale du patient) et la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique. Même si les patients en rémission ne devraient pas avoir de douleur, certains en conservent, et ce paramètre conditionne leur évaluation du bien-être. Les auteurs considèrent qu'il faudrait d'autres études pour mieux appréhender cet état de bien-être, de façon plus précise et individuelle.

De Cock D, Poffe T, Verbeke G et al. The challenge of assessing well-being in patients with early rheumatoid arthritis. FRI0035.

Thp THÉRAPEUTIQUE

Dosages de cytokines pour prédire l'effet d'un traitement ? (Étude FINCH 1)

Pr Alain Saraux

Beaucoup de rhumatologues se posent la question de l'effet d'un traitement ciblé par comparaison à un autre sur les différentes cytokines produites, et leur mesure pourrait permettre d'imaginer les conséquences en aval. L'étude FINCH 1 avait comparé le filgotinib à l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde en échec du méthotrexate. Peter Taylor a regardé, par comparaison au groupe placebo plus méthotrexate, les conséquences sur les marqueurs à la semaine 12, dans le bras filgotinib 100 mg plus méthotrexate, filgotinib 200 mg plus méthotrexate, et adalimumab plus méthotrexate. Dans le groupe filgotinib 200 mg plus méthotrexate, il y a une augmentation de l'interleukine 2 ; dans le groupe filgotinib 100 mg plus méthotrexate il y a une augmentation de l'interleukine 17A, mais la plupart des effets sont à la diminution. Par exemple, il y a une baisse du CCL3 ou du TNF dans tous les groupes, mais l'interleukine 6 a diminué dans les deux bras filgotinib alors qu'elle n'a pas été modifiée dans le bras adalimumab plus méthotrexate. Beaucoup d'autres paramètres ont été étudiés et confirment bien la grande différence de conséquences en aval de l'utilisation des diverses molécules et l'effet à la fois anti-IL-6 et anti-TNF de l'anti-JAK. Il n'y a bien sûr pas aujourd'hui d'utilisation pratique, mais on peut imaginer à l'avenir que l'on puisse se fonder sur les dosages initiaux et sur leur modification pour juger très rapidement de l'effet d'une molécule.

Taylor PC, Elboudwarej E, Downie B et al. Peripheral protein biomarker changes following selective inhibition of janus kinase 1 (jak1) by filgotinib in adults with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis with prior inadequate response to methotrexate (FINCH1). FRI0136.

Img IMAGERIE

Très faible prévalence de l'atteinte sacro-iliaque dans les rhumatismes psoriasiques

Pr Benoît Le Goff

Ces résultats proviennent de la cohorte belge BEPAS qui a inclus et suivi, pendant 2 ans, 461 patients porteurs de rhumatismes psoriasiques d'une durée moyenne d'évolution de 8,5 ans. Environ un tiers des patients présentait des douleurs inflammatoires axiales. Malgré cela, une sacroiliite radiographique (≥ grade 2) n'a été retrouvée que chez 3 % des patients, et seul un patient a développé une sacro-iliite dans le suivi à 2 ans… Cette prévalence est faible par rapport à ce qui avait été jusqu'à présent rapporté dans la littérature. Le nombre important de patients, la lecture par deux experts avec un agrément de 98,5 % (Kappa = 0,75), et le suivi longitudinal assurent pourtant la rigueur de cette étude. Des lésions dégénératives et/ou non spécifiques étaient peut-être à l'origine des prévalences.

De Hooge M, Ishchenko A, Steinfeld S et al. Minimal radiographic damage of sacroiliac joints detected in psoriatic arthritis patients. OP0055.

LP LUPUS

Conséquences de la grossesse sur le lupus

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Les données de 168 grossesses de 136 patientes lupiques remplissant les critères ACR ont été colligées 6 mois avant la grossesse, pendant toute la période de la grossesse et 6 mois après celle-ci pour étudier son effet sur l'activité de la maladie, et la rechute en termes de SLEDAI-2K. Les morts prématurées, la prématurité due à la pré-éclampsie, l'éclampsie ou le HELLP syndrome ont été notés comme facteur de mauvaise évolution de la grossesse. Les facteurs de mauvaise évolution ont été corrélés à l'activité de la maladie et les patients ayant des facteurs de mauvaise évolution comparés à ceux qui n'en avaient pas. Les résultats montrent que la moyenne des SLEDAI-2K en préconceptionnel était de 1,3 +/- 2,2 ; 1,3 +/- 2,6 pendant la conception, 1,7 +/- 3,2 au premier trimestre, 1,4 +/- 2,7 pendant le deuxième trimestre, 1,5 +/- 3,3 pendant le troisième trimestre, et 3,5 +/- 3,4 en post-partum. La faible activité de la maladie était maintenue chez 79 % des patients pendant toute la grossesse et 19 % ont présenté une rechute. 42 % de ces rechutes étaient sévères et apparaissent pendant le post-partum et ce pourcentage était significativement plus élevé comparé à chaque trimestre de la grossesse ($p < 0,05$). La plupart des rechutes durant la grossesse et le post-partum étaient cutanées (37 %), rénales (35 %) et hématologiques (25 %). Les facteurs de mauvaise évolution de la grossesse étaient observés chez 34 % des grossesses (54 patientes), et ce, d'autant que la durée de la maladie était plus longue et l'activité de la maladie plus élevée comparée à ceux n'ayant pas ces facteurs. Parmi ces derniers, la proportion de patients avec une activité sévère pendant la grossesse et post-partum était significativement plus basse (18 *vs* 35 patientes, $p < 0,05$), alors que la proportion avec une faible activité de la maladie était plus élevée.

Cette étude nous montre que le suivi doit être intensifié en post-partum et que l'activité élevée de la maladie pendant la grossesse est un facteur de risque de mauvaise évolution de la grossesse. Le suivi doit être multidisciplinaire (rhumatologues, gynécologues et obstétriciens).

Cetin C, Saraç-Sivrikoz T, Ateş-Tikiz M et al. The correlation between pregnancy, disease activity and adverse pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. FRI0160.

Dlr DOULEUR

Amélioration des symptômes dépressifs chez les patients souffrant d'une PR traitée par tocilizumab : résultats d'une étude non interventionnelle allemande nommée ARATA

Pr Philippe Bertin

Les auteurs rappellent que la dépression est un symptôme commun au cours de la PR et qu'elle influence défavorablement la perception de l'activité de la maladie et de la qualité de vie. Il avait déjà été suggéré que le tocilizumab pouvait réduire ces symptômes dépressifs de façon parallèle à la réduction de l'activité de la maladie.

L'objectif de l'étude est d'évaluer le changement de l'état dépressif chez des patients souffrant de PR traités par tocilizumab sur une période de 52 semaines.

Les auteurs ont analysé une étude observationnelle de patients souffrant de PR traités dans différents centres de rhumatologie en Allemagne par du tocilizumab. C'est l'échelle de Beck qui a servi à l'évaluation des symptômes dépressifs. Cette échelle est un autoquestionnaire largement validé dans la PR. Les patients ont été classés en quatre catégories :

- pas de dépression (score de Beck < 14),
- dépression faible (score de Beck entre 14 et 19),
- dépression modérée (score de Beck entre 20 et 28),
- dépression sévère (score de Beck > 29).

Le changement du score individuel de Beck a été évalué entre le début du traitement et la semaine 52. Par ailleurs, les paramètres classiques d'évaluation cliniques ont été évalués au départ et à la semaine 52, et notamment le DAS28-VS.

Sur les 1 155 patients initialement inclus dans l'étude entre mai 2014 et juillet 2018, 474 patients ont complété l'échelle de Beck à l'entrée dans l'étude. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients ayant complété cette échelle étaient les mêmes que ceux de l'ensemble de la cohorte.

Parmi les 474 patients ayant rempli le questionnaire au début de l'étude :

- 125 n'avaient pas de dépression,
- 39 avaient une dépression faible,
- 39 avaient une dépression modérée
- et 26 avaient une dépression sévère.

Après 52 semaines de traitement, 229 patients ont de nouveau rempli l'échelle de Beck. Ceci a permis de montrer qu'environ la moitié des patients qui avaient des symptômes dépressifs passaient dans la catégorie inférieure de dépression ou n'avaient plus de dépression.

Au final, les dépressions sévères ne touchaient plus que 17 patients, les dépressions modérées 23 patients, les dépressions faibles 44 patients, et l'absence de dépression 144 patients.

Les auteurs concluent qu'après 52 semaines de traitement par tocilizumab, les symptômes dépressifs sont réduits dans cette population de PR, sans qu'il soit pour autant possible de savoir si cette réduction des symptômes dépressifs est dépendante ou non de l'amélioration clinique objective de la PR.

Behrens F, Burmester GR, Feuchtenberger M et al. Changes in depressive symptoms in rheumatoid arthritis (RA) patients during tocilizumab (TCZ) therapy: the german noninterventional arata study. FRI0054.

LP LUPUS

Évaluation de la voclosporine dans la néphrite lupique (Étude AURORA)

Dr Sandrine Jousse-Joulin

L'étude AURORA présentée par Cristina Arriens, de la Fondation de recherche clinique de l'Oklahoma, a évalué la voclosporine dans la néphrite lupique. La voclosporine est une molécule qui ressemble à la ciclosporine (changement structural moléculaire). Les critères d'inclusion étaient une biopsie rénale positive, chez des patients qui avaient un lupus, soit une biopsie rénale de grade 3 ou 4, ou une biopsie rénale de grade 5. L'objectif principal de cette étude était la rémission complète rénale obtenue à 52 semaines, avec une protéinurie inférieure à 0,5 mg/mg et une clairance supérieure à 60 mg/min/1,73 m^2, ainsi qu'une diminution de la corticothérapie de moins de 10 mg obtenue entre la semaine 44 et la semaine 52. Il y avait deux bras de randomisation : un bras contrôle de 178 patients qui avaient le traitement standard de la néphrite lupique, c'est-à-dire le mycophénolate mofétil à la dose de 2 g par jour associé à une corticothérapie, et un bras de 179 patients qui recevaient la voclosporine en association avec le mycophénolate mofétil 2 g par jour et une corticothérapie. **Le bras voclosporine a atteint son objectif principal** à la semaine 52, avec 40,8 % de rémission complète rénale *vs* 22,5 % dans le bras contrôle, soit 2,6 fois plus de réponses dans le bras voclosporine que dans le bras contrôle. L'auteure a souligné l'importance des objectifs secondaires, avec la rémission dans la durée d'atteinte de la protéinurie à moins de 0,5 mg/mg, qui était obtenue en 24 semaines dans le bras voclosporine *vs* 52 semaines dans le bras contrôle. Un autre objectif secondaire était de comparer la population hispanique *vs* non hispanique, car les Hispaniques ont une atteinte rénale plus sévère et sont souvent résistants au traitement de la néphrite lupique. Dans ce groupe hispanique, les patients ont atteint de façon significative leur rémission rénale complète dans le bras voclosporine. D'ailleurs, on distinguait les différentes ethnies (hispanique et non hispanique), chaque ethnie avait obtenu sa rémission rénale complète. Au niveau de la tolérance, les effets secondaires sévères étaient les mêmes dans tous les groupes quelle que soit l'ethnie, avec, dans le groupe voclosporine et le groupe contrôle, environ 20 % d'effets secondaires sévères. Il faut noter cinq décès dans le groupe contrôle et un décès dans le groupe voclosporine. Au total, la voclosporine a montré sa supériorité par rapport au traitement standard dans la néphrite lupique et semble être un traitement prometteur dans cette population lupique avec atteinte rénale.

Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I et al. AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). OP0277.

RP RHUMATISME PSORIASIQUE

Résultats de l'essai face-face sécukinumab *versus* adalimumab dans le rhumatisme psoriasique

Dr Augustin Latourte

L'essai EXCEED est un essai face-face comparant l'anti-IL-17 sécukinumab (SEC, 300 mg/4 semaines après dose de charge, n = 371) à l'adalimumab (ADA, n = 338) dans le rhumatisme psoriasique en échec de DMARDs. Le critère d'évaluation principal était purement articulaire, à savoir la réponse ACR20 à 52 semaines (avec arrêt des DMARDs au plus tard à la 36e semaine). Contrairement à l'autre essai de face-face dans cette indication, SPIRIT-H2H, qui comparait l'ixekizumab à l'adalimumab, l'aspect dermatologique n'était pas pris en compte dans le critère d'évaluation principal. Les résultats de cet essai, très attendus, ont été présentés par Iain McInnes. Le SEC n'a pas montré sa supériorité à l'ADA sur la réponse ACR20 (OR : 1,30 [IC95 0,98-1,72], p = 0,0719). En revanche, il y avait (comme pour l'ixekizumab) une claire supériorité sur la peau, avec 65,4 % de réponse PASI90 dans le bras SEC contre 43,2 % dans le bras ADA (p < 0,0001). Cela était attendu au vu de la très grande efficacité des anti-IL-17 sur le psoriasis. Le SEC était aussi associé à un meilleur maintien thérapeutique à 1 an, avec 14 % d'interruption du traitement à 1 an contre 24 % dans le bras ADA. Il n'y avait pas de grande différence en termes de tolérance. Deux cas de MICI ont été détectés dans le bras SEC, aucun dans le bras ADA. Ces données sont globalement superposables avec celles de l'essai SPIRIT-H2H. L'efficacité des anti-IL-17 semble comparable à celle des anti-TNF sur l'articulation, mais meilleure sur la peau.

McInnes I, Behrens F, Mease PJ et al. Secukinumab versus adalimumab head-to-head comparison in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis through 52-weeks (EXCEED): a randomised, double-blind, phase-3b study. OP0227.

RIC RIC

Romilkimab dans la sclérodermie

Pr Alain Saraux

Il est très difficile de montrer l'efficacité d'un médicament dans la sclérodermie et, jusque-là, les spécialistes se posent toujours la question de savoir si c'est lié au fait que leur critère principal, souvent fondé sur l'indice de Rodnan d'atteinte cutanée, est peut-être peu sensible aux changements. Cette étude, présentée par Yannick Allanore, évalue le romilkimab, un anti-IL-4/IL-13, un anticorps monoclonal IgG4 bispécifique, qui joue à la fois sur les deux cytokines. C'est une phase 2 qui a comparé le médicament à 200 mg contre un placebo avec une évaluation à 24 semaines sur le Rodnan modifié. L'étude montre qu'il y a une supériorité du traitement par rapport au placebo, sur le score de Rodnan, avec une différence de 2,31, ce qui est une différence assez nette. Malheureusement il n'y a pas de preuve d'efficacité sur l'atteinte pulmonaire, mais numériquement les résultats sont plutôt à la faveur du médicament que dans le groupe placebo. Il n'y a pas de différence sur le HAQ. La tolérance était très bonne, sans différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité par romilkimab. C'est donc une piste intéressante, avec une probable efficacité du médicament dans la sclérodermie, qui sera, là encore, peut-être un des traitements que l'on pourra utiliser demain dans cette maladie.

Allanore Y, Wung P, Soubrane C et al. Efficacy and safety of romilkimab in diffuse cutaneous systemic sclerosis (DCSSC): randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week, proof of concept study. OP0230.

LP LUPUS

Les JAK inhibiteurs dans le lupus systémique

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Thomas Dörner nous explique l'un des mécanismes d'action du baricitinib dans le lupus. Beaucoup de cytokines sont dépendantes de l'activation des JAK-kinases pour transmettre le signal intracellulaire. La famille des JAK induit le signal de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron de type I, IL-6, IL-12, et IL-23. Le baricitinib est une molécule orale, et un inhibiteur réversible de JAK 1 et 2. Son mécanisme d'action suggère que cette molécule inhibe des cytokines centrales qui entrainent la dérégulation du système immunitaire inné et adaptatif dans le lupus. Le rationnel physiopathologique est en partie fourni par deux études qui montrent d'une part que la protéine STAT-1 est augmentée chez des patients lupiques par rapport à des sujets sains, dans les lymphocytes T CD4+, mais également dans des lymphocytes B. Cette augmentation est corrélée avec l'activité de la maladie (SLEDAI).D'autre part, on connaît aussi la signature interferon chez les patients lupiques.

Thomas Dorner nous présente une étude de phase 2 multicentrique, en double aveugle, évaluant le baricitinib *vs* traitement standard (bras contrôle) en trois bras : baricitinib 2 mg (105 patients), baricitinib 4 mg (104 patients) et le bras contrôle (105 patients), avec comme objectif principal l'amélioration du SLEDAI-2K arthrite et peau à la semaine 24 ***(Fig. 1)***.

Les résultats montrent que seul le baricitinib 4 mg/j a atteint son objectif principal à S24 ***(Fig. 2)*** de façon significative par rapport au placebo. Lorsque l'on regarde l'action du baricitinib sur les cinquante plus importantes cytokines dans le lupus, la diminution de l'expression du gène interféron n'est pas corrélée au SLEDAI-2K ni au SRI-4 aux S12 et S24, mais on voit une diminution de STAT 1, 2.

En conclusion : les JAK inhibiteurs sont capables de supprimer les signaux de multiples cytokines : IL-6, IL-12, et IL-23, mais pas (directement) BAFF, IL-17, IL-1 et les TNF. Le baricitinib a montré son efficacité dans une étude de phase 2 et est capable de diminuer les STAT 1,2, et ce de façon corrélée à la maladie.

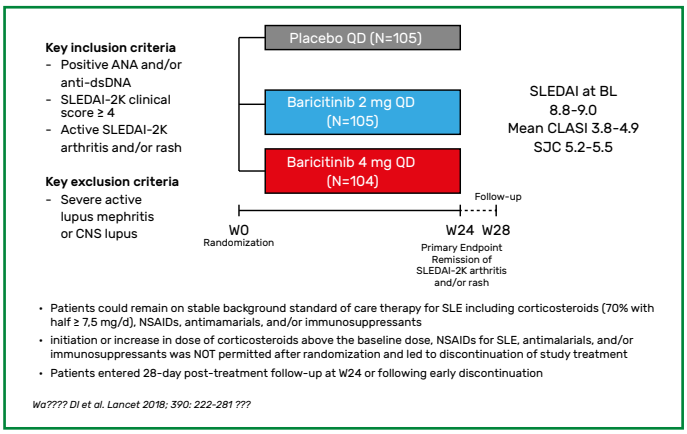


Figure 1

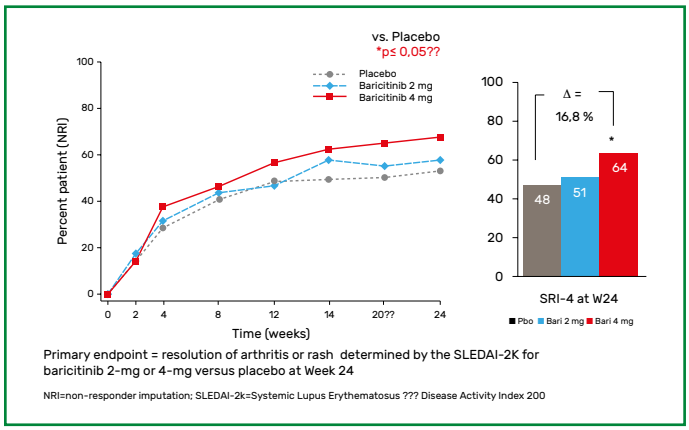


Figure 2

Dörner T, Tanaka Y, Petri MA et al. Delineation of a proinflammatory cytokine profile targeted by jak1/2 inhibition using baricitinib in a phase 2 SLE trial. OP0045.

PR POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'optimisation de la fenêtre thérapeutique dans la PR débutante

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

Y a-t-il un intérêt supplémentaire pour nos patients à être vu par le rhumatologue dans les 6 premières semaines d'évolution de la PR? Deux cohortes de PR débutante ont été utilisées pour mener à bien ce travail : la cohorte de Leiden, avec environ 1 000 patients souffrant de PR débutantes sans aucun traitement, et la cohorte ESPOIR avec 514 patients souffrant de PR sans traitement. Le délai entre la survenue du premier symptôme de PR et la consultation chez le rhumatologue a été utilisé, pour définir trois groupes :

- premier groupe : délai ≤ 6 semaines ;
- deuxième groupe : délai entre 7 et 12 semaines ;
- troisième groupe : délai > 12 semaines.

Deux critères de jugement principaux ont été utilisés : la rémission prolongée sans traitement, c'est-à-dire qu'il n'y avait plus de traitement de fond pendant toute la durée du suivi disponible et pendant au moins 1 an, et la progression radiographique. Les résultats des deux cohortes ont été poolés pour gagner en puissance. Ce travail a démontré qu'être vu dans les six premières semaines apporte un bénéfice supplémentaire significatif par rapport à être vu entre 7 et 12 semaines après le début des symptômes, et notamment sur le critère de la rémission prolongée sans traitement. Il n'y avait pas de différence entre ces deux délais sur la progression radiographique. Bien sûr, être vu dans les 6 premières semaines était significativement plus avantageux pour les patients PR qu'être vu après 12 semaines, que ce soit sur le critère rémission prolongée sans traitement ou sur le critère progression radiographique. Il est donc intéressant d'être plus réactif pour non seulement essayer de voir les patients PR dans les 12 premières semaines d'évolution, mais encore plus, essayer de les voir le plus précocement possible, et si possible dans les 6 premières semaines d'évolution.

E. Niemantsverdriet, M. Dougados, B. Combe, A. Van der Helm – van Mil. Is referring early arthritis patients within 6 weeks associated with better long-term outcomes than referring within 12 weeks after symptom onset? – investigating the evidence for the first eular recommendation for early arthritis in two observational cohorts. OP0222.

Dlr DOULEUR

La douleur et le handicap fonctionnel, mais non l'activité de la maladie, sont associés à une mauvaise qualité de vie reliée à la polyarthrite rhumatoïde

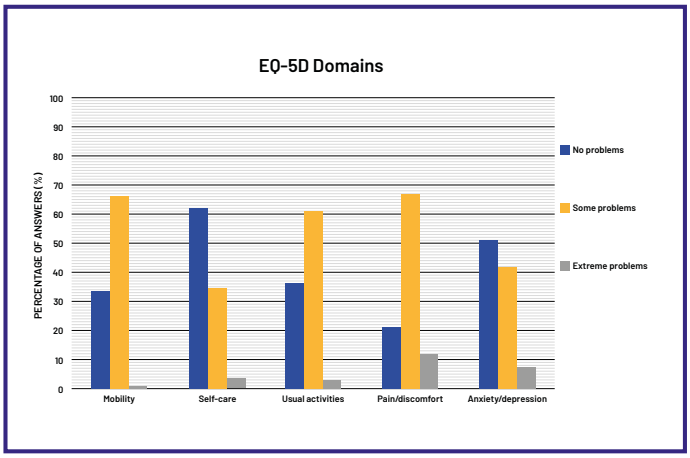
Pr Philippe Bertin

Les auteurs rappellent que l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique globale d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) est de maintenir la meilleure qualité de vie possible, qualité de vie reliée à la PR. Dans ce contexte, ils ont fait une étude transversale sur une cohorte de 358 patients souffrant de PR, en évaluant les critères cliniques habituels, les données sociodémographiques et la qualité de vie par le questionnaire EQ-5D évaluant cinq domaines de qualité de vie. La population était essentiellement féminine (80,2 %), d'un âge moyen de 63 ans.

- Le score moyen du questionnaire EQ-5D était de 0,48,
- 0,6 % des patients rapportaient des problèmes extrêmes de mobilité,
- 3,4 % des patients rapportaient des problèmes extrêmes d'autogestion,
- 2,5 % des patients rapportaient des problèmes extrêmes pour les activités quotidiennes,
- 12 % des patients rapportaient de l'inconfort ou des douleurs extrêmes et
- 7,3 % des patients se sentaient extrêmement anxieux et/ou déprimés.

En analyse univariée, il y a une différence significative concernant le score EQ-5D entre les hommes (0,55) et les femmes (0,46) (plus le score EQ-5D est faible, moindre est la qualité de vie). L'EQ-5D était faiblement corrélé au DAS28-CRP ($R = -0,32$, $p < 0,001$), modérément corrélé à l'évaluation globale de la maladie par le patient ($R = -0,54$, $p < 0,001$), et à la douleur évaluée par une échelle visuelle analogique ($R = -0,58$, $p < 0,001$). L'EQ-5D était très corrélé au HAQ ($R = -0,71$, $p < 0,001$). Après analyse multivariée, il apparaît que seul le score HAQ et la douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique sont des facteurs prédictifs de la qualité de vie évaluée par EQ-5D ($R2 = 0,56$, $p < 0,001$). Les auteurs concluent qu'indépendamment des critères habituels d'évaluation de la PR, ce sont la douleur d'une part et le handicap fonctionnel d'autre part qui conditionnent la qualité de vie ressentie reliée à la PR. Ils considèrent que ces notions doivent nous permettre de développer des stratégies adaptées à cette problématique.

Brites L, Costa F, Dinis de Freitas J et al. Functional disability and pain but not disease activity are associated with poor health-related quality of life in a cohort of rheumatoid arthritis patients AR. AB0218.



Thp THÉRAPEUTIQUE

Dosage de l'hydroxychloroquinémie et risque de thrombose veineuse ou artérielle

Dr Sandrine Jousse-Joulin

L'étude de Michelle Petri de Baltimore, sur le **dosage de l'hydroxychloroquinémie** et le risque de thrombose veineuse ou artérielle, est une étude longitudinale qui vise à mesurer l'hydroxychloroquinémie chez des patients qui feront ou non une thrombose veineuse ou artérielle. 812 patients ont été inclus, avec une majorité de femmes (93 %), dont la moitié était d'origine américano-africaine, et l'autre moitié d'origine caucasienne. La mesure de l'hydroxychloroquinémie était faite avant l'événement thromboembolique. La thrombose était définie comme veineuse ou artérielle. Les résultats montrent que, sur 812 patients, 43 lupiques vont faire des thromboses veineuses (3 %) ou artérielles (3 %). **La présence de l'anticoagulant circulant lupique était un facteur majeur de risque thrombotique**, et la dose fixée d'hydroxychloroquine, que ce soit 5 mg/kg ou jusqu'à 6,5 mg/kg, ne prédisait pas le dosage de l'hydroxychloroquinémie. En d'autres termes, lorsque vous avez une hydroxychloroquinémie basse, vous êtes plus à risque d'événement thromboembolique. Cette étude nous montre que le dosage de l'hydroxychloroquinémie chez tous nos patients permet de surveiller leur risque thromboembolique. L'auteur a précisé qu'un dosage de l'hydroxychloroquinémie supérieur à 1 000 ng/ml est probablement nécessaire pour prévenir ce risque.

Petri MA, Konig M, Goldman D. Hydroxychloroquine blood levels and risk of thrombotic events in systemic lupus erythematosus. OP0160.

DOULEUR

Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde débutante et ayant par ailleurs des douleurs disséminées non articulaires évaluent leur état de santé de façon plus négative que les patients qui n'ont pas de douleurs extra-articulaires

Pr Philippe Bertin

L'objectif de l'étude est de comparer, dans une population de polyarthrites rhumatoïdes (PR) récentes, la différence concernant les PRO (critères d'évaluation rapportés par les patients) et le questionnaire PROMIS 29 (auto-questionnaire générique standardisé évaluant l'état de santé physique et mentale), entre deux groupes de patients ; l'un n'ayant que des douleurs articulaires et l'autre ayant, en plus, des douleurs diffuses non articulaires. L'étude a porté sur 96 patients d'âge moyen 48 ans avec 83 % de femmes, 67 % d'origine caucasienne, 17 % de fumeurs, 21 % d'obèses, 82 % de facteurs rhumatoïdes positifs, avec une évolution des symptômes de 7,3 mois en moyenne. À l'entrée dans l'étude, 32 % des patients étaient sous méthotrexate, 22 % sous traitement conventionnel csDMARDs non méthotrexate, 40 % sous corticoïdes oraux et 13 % sous biologiques ou JAK-I. 28 % des patients n'avaient pas de traitement. Les patients ont été évalués avec les critères cliniques habituels, les PRO classiques, le questionnaire PROMIS 29 - évaluation standardisée de l'état de santé physique et mentale - et avec un schéma corporel de la douleur. Dans cette cohorte, un tiers des patients avait des douleurs diffuses indépendantes des douleurs articulaires de la PR. Ces patients avaient des scores de PRO et du questionnaire PROMIS plus sévères. Comme nous pouvons le constater dans le ***tableau***, les patients ayant des douleurs diffuses non articulaires ont de façon statistiquement significative une douleur globale et une raideur matinale plus importantes, une évaluation globale faite par le patient plus sévère, un HAQ moins bon, un RAPID 3 plus élevé et un nombre d'articulations douloureuses périphériques plus élevé. Par ailleurs, dans le score PROMIS, tous les items sont aggravés par le fait d'avoir des douleurs diffuses non articulaires excepté l'item « anxiété ». Les auteurs concluent que chez des patients débutant une PR, si les douleurs ne sont pas exclusivement articulaires, il est utile de faire remplir le questionnaire PROMIS 29 pour bien appréhender la globalité de la symptomatologie et orienter au mieux les différentes prises en charge thérapeutiques complémentaires.

Tableau 1 - PROMIS Scores differ between patients with and without NAP as do Legacy PROs in real world early RA patients.

	NAP Any Pattern (n = 26)	No Co-existing NAP (n = 70)	p-value
Baseline Characteristics			
Age	50,2 (14,1)	47,1 (15,1)	0,356
Female sex	84 %	81 %	-
Current smoker	19 %	5 %	-
RF+/ACPA+	57 %/62 %	62 %/76 %	-
BMI	27,2 (6,7)	26,1 (6,4)	0,236
RDCI (0-9)	0,68 (1,03)	0,69 (0,97)	0,963
Symptom Duration, mos	7,4 (1,3)	7,4 (0,6)	0,979
Legacy PROs and Clinical Measures			
ESR mm/hr	22,5 (6,8)	16,7 (2,3)	0,425
CRP (mg/dl)	1,03 (0,260)	1,02 (0,19)	0,985
Pain (0-10)	4,5 (2,4)	3,0 (2,5)	0,009
Pt global (0-10)	4,5 (2,6)	2,6 (2,3)	0,002
Stiffness (0-10)	5,1 (2,5)	3,07 (2,90)	0,002
MDHAQ (0-3)	2,2 (1,7)	0,9 (1,2)	0,001
RAPID 3 (0-10)	2,8 (2,3)	1,8 (1,8)	0,036
ESR mm/hr	22,5 (6,8)	16,7 (2,3)	0,425
CRP (mg/dl)	1,03 (0,26)	1,02 (0,19)	0,965
MDTJC 28	4,1 (5,4)	2,9 (3,8)	0,290
MDSJC 28	6,9 (8,3)	3,4 (3,9)	0,013
MD global (0-10)	4,1 (2,3)	3,4 (2,0)	0,183
DAS28 ESR	4,14 (2,25)	3,14 (1,39)	0,123
CDAI	19,6 (13,6)	12,2 (9,5)	0,015
Promis Scores			
Function	44,03 (8,79)	49,47 (7,02)	0,007
Anxiety	53,2 (10,5)	50,4 (9,4)	0,238
Depression	52,6 (9,2)	47,1 (8,0)	0,012
Sleep disturbance	55,3 (8,4)	50,3 (8,4)	0,013
Fatigue	58,3 (7,9)	49,3 (9,5)	< 0,001
Social Participation	43,7 (9,9)	50,7 (10,4)	0,004
Pain interference	60,2 (8,0)	52,7 (8,9)	0,007
Data are mean(sd) unless noted			

Bykerk V, Benson C, Vitone G et al. Early RA patients seen in practice who have co-existent non-articular pain have significant worsening of PROMIS®29 domain scores. Results from the catch us study. AB0183.

LP LUPUS

Réponses rapides et maintenues avec un traitement par anifrolumab (anticorps monoclonal humain IgG1k dirigé contre le récepteur des IFN alpha) chez des patients lupiques dans deux essais cliniques de phase 3

Dr Sandrine Jousse-Joulin

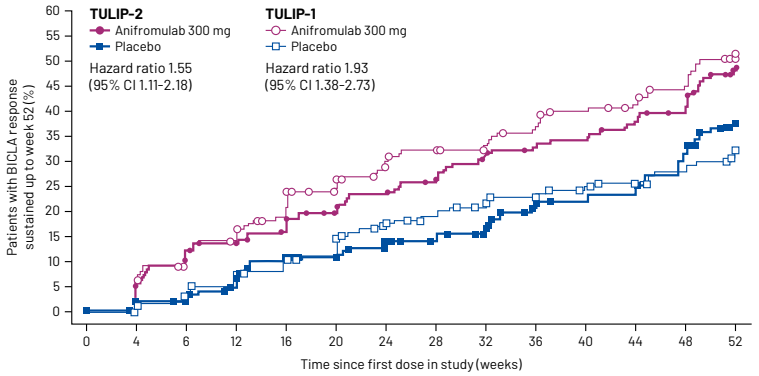
Objectifs : évaluer au cours du temps et jusqu'à la semaine 52 les réponses BICLA **d'un traitement par anifrolumab** *versus* traitement standard du lupus (placebo). Le score BICLA est l'un des indices de référence validé par les autorités de santé, pour évaluer la réponse clinique dans les études cliniques ciblant le lupus.

Méthodes : les essais randomisés, à double insu contrôlés contre placebo TULIP-2 et TULIP-1, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'anifrolumab (300 mg toutes les 4 semaines) en IV, sur une période de 52 semaines, chez les patients lupiques modérément ou sévèrement actifs qui recevaient un traitement standard.

Résultats : dans l'ensemble, 180 patients des groupes TULIP-2 et TULIP-1 ont reçu de l'anifrolumab, comparativement à 182 et 184 patients des groupes placebo, respectivement. Lors des trois premières évaluations de TULIP-2 (semaines 4, 8 et 12), des pourcentages numériquement plus élevés de patients traités par anifrolumab (26,8 %, 35,3 % et 42,9 %, respectivement) ont été classés comme ayant une réponse BICLA comparativement au placebo (21,3 %, 21,6 % et 31,8 %). Une tendance similaire a été observée dans TULIP-1 avec anifrolumab (23,3 %, 34,2 % et 36,5 %) par rapport au placebo (18,3 %, 23,2 % et 27,5 %). L'anifrolumab a maintenu la réponse BICLA tout au long des 52 semaines dans TULIP-2 (HR 1,55, IC à 95 %, 1,11–2,18) et TULIP-1 (HR 1,93, IC à 95 %, 1,38–2,73). Dans TULIP-2, 86 (47,8 %) patients traités par l'anifrolumab ont obtenu un pourcentage de réponse BICLA statistiquement significatif par rapport au 57 patients (31,3 %) du groupe placebo à la semaine 52. Dans TULIP-1, 85 (47,2 %) patients recevant l'anifrolumab ont obtenu un pourcentage de réponse BICLA statistiquement significatif par rapport au groupe placebo (29,9 %) à la semaine 52.

Conclusion : dans les deux études de phase 3, les patients recevant de l'anifrolumab ont une réponse BICLA significativement plus importante par rapport au traitement standard.

Figure. Time to onset of BICLA response that was sustained from attainment through week 52 in TULIP-2 and TULIP-1



Number at risk in TULIP-2														
Anifromulab 300 mg	180	178	158	150	143	130	124	115	107	101	99	91	85	60
Placebo	182	175	170	160	146	139	132	124	119	105	99	96	85	56

Number at risk in TULIP-1														
Anifromulab 300 mg	180	170	153	142	129	119	108	102	99	91	85	81	74	53
Placebo	184	179	171	163	154	147	133	127	120	116	110	106	101	83

BICLA, Bristish Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment.
Note: Evaluated using a Cox proportional hazards model; time course of sustained BICLA response is not multiplicity adjusted. Patients without a BICLA response sustained up to Week 52 are censored at the date of study treatment discontinuating or Week 52, wichever occured earlier. Points on graph show cesored patients. Data were analyzed for TULIP-1 data using the amended restricted medication rules.[2]

Morand EF, Furie R, Bruce IN. Early and sustained responses with anifrolumab treatment in patients with active systemic lupus erythematosus (sle) in 2 phase 3 trials. OP0003.

Img IMAGERIE

Quelle fréquence des névromes de Morton, et bursites intermétatarsiennes et sous-métatarsiennes dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Pr Benoît Le Goff

Cette étude transversale a recherché sur les IRM de l'avant-pied de 157 PR, 284 autres rhumatismes inflammatoires et 193 contrôles-sains la prévalence d'anomalies de type névromes de Morton, et bursites intermétatarsiennes et sous-métatarsiennes.

Voici les fréquences dans la PR :

- bursite intermétatarsienne, 69 %
- bursite sous- métatarsienne, 25 %
- névrome de Morton, 19 %.

À noter que les névromes de Morton étaient généralement de petite taille, car seulement 12 % avaient un diamètre dorso-plantaire > 6 mm. Ces lésions étaient, de plus, très spécifiques de la PR, même en les comparant aux autres rhumatismes inflammatoires, avec notamment la bursite sous-métatarsienne qui avait une spécificité de 96 %. Cette spécificité était moindre pour les bursites intermétatarsiennes (70 %). Il faut donc connaître la prévalence importante de ces anomalies qui sont, de plus, évocatrices du diagnostic de PR.

Dakkak Y, Niemantsverdriet E, Van der Helm – van Mil A, Reijnierse M. Increased frequency of inter- and submetatarsal bursitis and morton's neuroma in rheumatoid arthritis: results of a large case-controlled mri study of forefeet in patients with early arthritis and healthy controls. SAT0559.

Thp THÉRAPEUTIQUE

Continuer ou arrêter (comment ?) le tocilizumab dans l'artérite à cellules géantes en rémission ?

Pr Alain Saraux

Quand on utilise du tocilizumab pour mettre en rémission un patient ou une patiente qui a une artérite à cellules géantes se pose toujours la question de savoir si le patient doit le continuer ou l'arrêter, et à quelle vitesse. Une analyse faite en *post hoc* sur l'étude GIACTA qui a été coordonnée par Stone et présentée par lui-même à l'Eular. L'étude GIACTA comparait quatre bras de traitement chez des patients ayant une artérite à cellule géante soit *de novo*, soit en récidive. Tous les patients avaient eu des corticoïdes, mais il y avait un bras qui avait des corticoïdes qui étaient rapidement arrêtés (26 semaines) + un placebo de tocilizumab, un bras qui avait des corticoïdes qui étaient plus lentement arrêtés (52 semaines) + un placebo de tocilizumab, et deux bras qui recevaient du tocilizumab, l'un tous les 15 jours et l'autre toutes les semaines avec des corticoïdes qui étaient rapidement arrêtés (26 semaines). Au bout de 1 an, les patients ont été suivis en ouvert, pendant 2 ans, et il était laissé à la discrétion des cliniciens de savoir ce qu'ils voulaient faire comme traitement à la suite. Les résultats indiquent qu'indépendamment du bras dans lequel ils étaient dans la première année, les patients qui ont été en rémission ont beaucoup plus de chance, de rester en rémission si l'on a continué le tocilizumab une fois par semaine que si l'on est passé à une injection tous les 15 jours. Et la différence est globalement assez nette puisque 50 % des patients restent en rémission dans le bras tocilizumab toutes les semaines contre seulement environ 30 % dans le bras qui est sous tocilizumab tous les 15 jours, ou sans tocilizumab. C'est une information intéressante, ne voulant pas dire qu'il ne faut pas arrêter le tocilizumab quand on le débute dans une artérite à cellules géantes dans les 2 années qui suivent la mise en rémission, mais qu'il y a une nette différence quand on essaie d'espacer ou de ne pas mettre de tocilizumab.

Stone JH, Spotswood H, Unizony S et al. Time to flare and glucocorticoid exposure in patients with new-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab or placebo plus prednisone tapering: 3-year results from a randomized controlled phase 3 trial. OP0027.

Img IMAGERIE

Artérite à cellules géantes, comment diagnostiquer par écho-Doppler ?

Pr Alain Saraux

Devons-nous seulement faire une échographie des artères temporales ou d'autres échographies complémentaires quand nous avons une suspicion d'artérite à cellules géantes ? Irene Monjo et ses collègues répondent à la question : ils ont étudié 198 suspicions d'artérites à cellules géantes, tous les patients ayant eu non seulement un écho-Doppler des artères temporales, mais également au niveau de la carotide, aux niveaux axillaire et sous-clavier. Les patients ont eu au moins une anomalie sur l'un des sites, ce qui retenait le diagnostic d'artérite à cellules géantes. 87 avaient soit un halo, soit une épaisseur intimia-media très pathologique. 51,7 % avaient une atteinte seulement crâniale, 35,6 % avaient une atteinte crâniale et extracrâniale, et 12,6 % avaient une atteinte seulement extracrâniale. Cela veut dire qu'il y a tout de même un petit pourcentage de patients pour lesquels il peut être intéressant, notamment quand l'artère temporale est normale, de compléter en faisant d'autres écho-Doppler. Il est en fait possible de tous les capter en se contentant de l'axillaire et de la sous-clavière, et ce n'est donc pas la peine de faire la carotide pour ce complément. Une information pratique au quotidien devant toute suspicion d'artérite à cellules géantes.

Monjo I, Fernández E, Peiteado D. Diagnostic validity of ultrasound including extra-cranial arteries in giant cell arteritis. OP0180.

RP RHUMATISME PSORIASIQUE

Faut-il associer le méthotrexate à l'adalimumab ou à l'ixekizumab dans le rhumatisme psoriasique ?

Dr Augustin Latourte

Les résultats de l'étude SPIRIT-H2H, essai face-face comparant l'ixekizumab (IXE) à l'adalimumab (ADA) ont été publiés, montrant que l'anti-IL-17 est équivalent à l'anti-TNF sur l'articulation, et supérieur sur la peau. Josef Smolen a présenté des résultats complémentaires, comparant l'efficacité des deux traitements avec ou sans DMARD (méthotrexate surtout, et sulfasalazine, leflunomide, cyclosporine). L'efficacité de l'IXE était similaire en monothérapie et en association à un DMARD, mais celle de l'ADA était un peu moins bonne en monothérapie que ce soit sur les critères articulaires ou dermatologiques. De façon étonnante, la fréquence des réactions au site d'injection était un peu plus importante lorsque l'IXE était associé à un DMARD qu'en monothérapie (6,7 % contre 3,3 %), ce qui n'était pas le cas avec l'ADA (1,5 % contre 1,2 %). Ces résultats n'ont pas pu être testés statistiquement dans cette étude *post-hoc*, mais ils donnent des renseignements intéressants sur l'intérêt d'associer un DMARD à la biothérapie dans le rhumatisme psoriasique. Si cela semble optimiser les résultats d'un anti-TNF, cela n'est *a priori* pas le cas avec l'IXE.

Smolen JS, Sebba A, Ruderman E et al. Efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab (spirit-h2h) with and without concomitant conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (dmard) in biologic dmard-naïve patients with psoriatic arthritis: 52-week results. OP0228.

Dlr DOULEUR

La douleur, au-delà de l'activité de la maladie, est un facteur majeur de handicap chez les patients souffrant de PR : résultats d'une étude de cohorte en vraie vie

Pr Philippe Bertin

Les auteurs ont souhaité réaliser une étude transversale sur une cohorte de 251 patients souffrant de PR (79 % de femmes âgées en moyenne de 62 ans) avec une durée de la maladie évoluant en moyenne depuis 17 ans, un DAS moyen de 2,24, et 65 % des patients en rémission ou en activité faible. Ils ont étudié, outre les données sociodémographiques et les variables cliniques telles que la durée de la maladie, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic, la période de diagnostic (avant l'année 2000, entre 2000 et 2009, et après 2010), l'activité fondée sur le DAS28, l'analyse de la douleur selon une échelle visuelle analogique, et la perception par le patient de l'anxiété et la dépression à partir de l'EQ-5D, ainsi que l'évaluation du HAQ. Malgré le pourcentage élevé de patients en rémission ou en faible activité, il apparaît dans cette étude que près de 60 % des patients ont un handicap considéré comme modéré à sévère. Ceci est, dans une analyse univariée, plus fréquent chez les femmes (61 % *vs* 40 %, $p < 0{,}006$), chez les patients ayant une perception modérée à sévère de leur anxiété ou de leur dépression (67,2 % *vs* 44,2 %, $p < 0{,}001$), et chez les patients pour qui le diagnostic avait été fait avant l'année 2000 *vs* après l'année 2010 (71,4 % *vs* 36,7 %, $p < 0{,}001$). De plus, les patients ayant un handicap modéré à sévère étaient un peu plus âgés (65 ans *vs* 58 ans, $p < 0{,}001$) et avaient une durée de maladie plus longue (20 ans *vs* 12 ans, $p < 0{,}01$). Le fait important est qu'ils décrivent des douleurs plus intenses sur l'échelle visuelle analogique (58 mm *vs* 28 mm, $p < 0{,}01$) et ont une activité de la maladie plus élevée (DAS28 à 2,48 *vs* 1,95, $p = 0{,}001$). Les auteurs concluent que, malgré l'activité faible ou la rémission clinique, pour un grand nombre de patients souffrant de PR, le handicap fonctionnel reste un problème majeur quotidien pour eux. Au-delà des facteurs non modifiables, les deux facteurs principaux conditionnant le handicap fonctionnel sont : la douleur et l'activité de la maladie. Un autre facteur mis en évidence dans cette étude est le trop long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic chez les patients diagnostiqués depuis 2010.

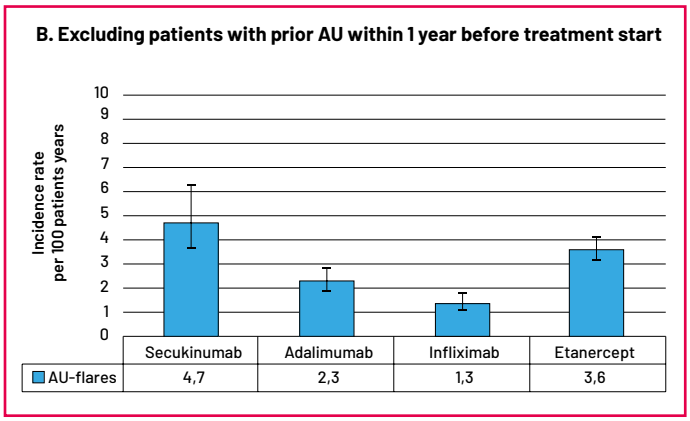
Assunção H, Prata AR, Luis M et al. Beyond disease activity, pain, "time" and "timing" account for disability in patients with rheumatoid arthritis: results from a real-life cohort. AB0179.

SpA SPONDYLOARTHRITES

Quel risque d'uvéite sous sécukinumab dans la spondyloarthrite axiale ?

Dr Augustin Latourte

Les atteintes extrarhumatologiques déterminent parfois le choix de la biothérapie chez les patients avec spondyloarthrite axiale (axSpA). Nous connaissons bien, par exemple, l'efficacité des anti-IL-17, supérieure aux anti-TNF, sur le psoriasis. À l'inverse, nous savons que leur utilisation n'est pas souhaitable chez les patients qui présentent une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) associée. En revanche, nous en savons assez peu sur l'efficacité des anti-IL-17 sur les uvéites antérieures. Cette étude observationnelle a été faite à partir d'un registre suédois chez 2 684 patients axSpA (52 % de femmes) qui initiaient un traitement par sécukinumab (SEC), adalimumab (ADA), infliximab (IFX) ou étanercept (ETN) entre 2015 et 2017, et chez qui les consultations ophtalmologiques avec diagnostic d'uvéites étaient renseignées. Au total, 3 255 initiations de biothérapies étaient recensées, et 397 poussées d'uvéite sont survenues au cours du suivi. Deux points sont importants à considérer, d'une part, tous les patients ayant fait une uvéite dans la période de suivi avaient déjà fait au moins une uvéite avant l'introduction du traitement et, d'autre part, les patients ayant un antécédent d'uvéite étaient plus volontiers traités par ADA (34 %) que ETN (17 %), SEC (21 %) et IFX (21 %). Afin de compenser au mieux ce biais d'indication, les auteurs ont fait des analyses de sensibilité en excluant d'abord les patients qui avaient fait une uvéite dans l'année précédant l'introduction de la biothérapie, puis ceux qui commençaient une première ligne de biothérapie. Comparé aux patients traités par ADA, le risque d'uvéite était plus élevé chez les patients traités par SEC (Hazard ratio [HR] 2,23, IC 95 % 1,13 - 4,43) et ETN (HR 1,80, IC 95 % 1,12 - 2,89), mais pas chez ceux traités par IFX. Malgré les risques de biais liés au caractère observationnel de l'étude, ces données laissent penser que, comme l'ETN, le SEC protège moins bien du risque d'uvéite que l'ADA ou l'IFX chez les patients suivis pour axSpA.



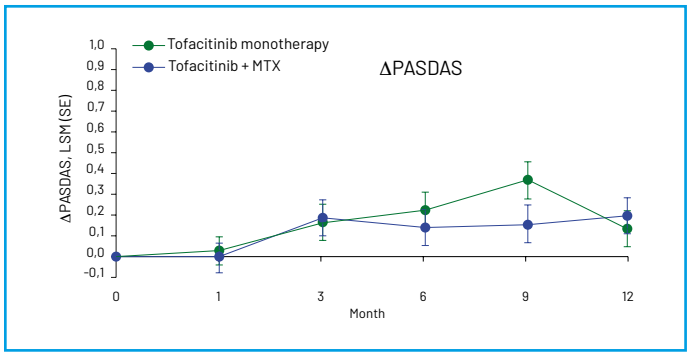
Lindström K, Bengtsson T, Olofsson D et al. Comparison of anterior uveitis occurrence during treatment with secukinumab, adalimumab, infliximab and etanercept in spondyloarthritis. OP0014.

RP **RHUMATISME PSORIASIQUE**

Tofacitinib dans le rhumatisme psoriasique : avec ou sans méthotrexate ?

Dr Augustin Latourte

Le tofacitinib est indiqué dans le rhumatisme psoriasique en cas d'échec d'un DMARD, en association au méthotrexate (MTX). Cette étude évaluait le devenir des patients après arrêt ou non du MTX. Il s'agit d'une étude randomisée conduite au sein de l'étude OPAL Balance, qui est elle-même une étude d'extension des deux études de phase 3 OPAL Broaden (en échec de MTX) et OPAL Beyond (en échec d'anti-TNF) conduites dans le rhumatisme psoriasique. Les patients inclus avaient complété 24 mois de suivi dans l'étude OPAL Beyond, et recevaient le tofacitinib 5 mg x 2/jour en association à du MTX. Ils étaient randomisés pour arrêter (n = 85) ou pas (n = 83) le méthotrexate. Pendant les 12 mois de suivi, l'arrêt du méthotrexate n'a pas entraîné de rechute de la maladie articulaire ni du psoriasis. En revanche et de façon attendue, les auteurs rapportaient un peu moins de cas de toxicité hépatique chez les patients en monothérapie. Aucun cas de thrombose veineuse n'a été rapporté. Cette étude n'était pas construite pour permettre de faire des analyses statistiques, mais elle apporte des éléments rassurants permettant de penser que l'on peut raisonnablement arrêter le MTX chez les patients stabilisés sous association de tofacitinib et MTX.



Nash P, Coates LC, Mease PJ et al. Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib + methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of opal balance. OP0225.

RIC **RIC**

Vers une définition universelle des seuils de score d'activité de la maladie

Pr Alain Saraux

Actuellement, chaque critère d'activité de maladie a ses propres étendues (par exemple minimum et maximum de 0-50 pour le DAS PPR, 2,7-9,1 pour le DAS PR-VS et 2,5-6,4 pour l'ASDAS-VS) et seuils (par ex < 7 pour l'activité faible du DAS PPR, 3,2 pour la PR, et 2,1 pour l'ASDAS). Ceci rend leur utilisation difficile pour un profane.

Nathan Foulquier a fait une revue de littérature par recherche manuelle et intelligence artificielle permettant d'identifier les critères d'activité de maladie existants. Puis il a retenu ceux qui avaient des seuils correspondant à la rémission, la faible activité, l'activité modérée et la forte activité, et sélectionné ceux qui peuvent être utiles au rhumatologue. Il a enfin choisi des seuils simples à retenir et développé un outil mathématique permettant de transformer chaque valeur obtenue pour le critère d'origine en un nouveau chiffre se situant dans les intervalles définis par les seuils. Une application pour mobile permettant à tout médecin de calculer un score d'activité et d'obtenir la nouvelle valeur de ce score après transformation en critère universel a alors été créée.

108 critères d'activité ont été recensés (rhumatologie, dermatologie, gastroentérologie, psychiatrie, neurologie et pneumologie), mais c'est essentiellement en rhumatologie que l'on retrouve la séparation en quatre classes (rémission, faible activité, activité modérée et forte activité). Ces critères sont toutefois définis sur des intervalles variés et adoptent différents seuils pour caractériser ces quatre classes *(Tab. 1)*.

Le critère AS135 a été créé pour harmoniser ces valeurs. Ce critère est une interpolation linéaire des critères existants, il est défini sur l'intervalle [0,10]. Les valeurs 1, 3 et 5 sont utilisées comme seuils pour les niveaux d'activités faible, moyen et élevé de la maladie. Ces seuils arbitraires sont ensuite associés aux seuils des critères existants et une interpolation peut être calculée, permettant la conversion des critères existants en critère AS135. Il a été créé une application mobile qui permet à chaque médecin d'obtenir à la fois la valeur d'origine du critère d'activité qu'il souhaite employer et la nouvelle valeur de ce critère après transformation en critère universel.

Cette application mobile permet à tout médecin d'obtenir de façon simple le niveau d'activité des maladies puisque l'application renvoie, en plus de la valeur du critère d'activité calculé, la transformation en critère AS135 et son interprétation *(Fig. 1)*.

Foulquier N, Chevet B, Carvajal Alegria G et al. Towards a universal definition of disease activity scores thresholds. THU0617.

Tableau 1 - Seuils d'origine des critères d'activité ayant quatre classes utilisées en rhumatologie.

Maladie	Critère	Seuil d'origine			
		Rémission	Activité faible	Activité modérée	Activité forte
PR	DAS28-ESR	< 2,6	2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2	3,2 < DAS28 ≤ 5,1	> 5,1
PR	DAS28-CRP	< 2,6	2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2	3,2 < DAS28 ≤ 5,1	> 5,1
PR	CDAI	≤ 2,8	2,8 < CDAI ≤ 10	CDAI > 10	-
PR	SDAI	≤ 3,3	3,3 < SDAI ≤ 11	11 < SDAI ≤ 26	> 26
Rhum psor	DAPSA	≤ 4	4 < DAPSA ≤ 14	14 < DAPSA ≤ 28	> 28
SPA	ASDAS	≤ 1,3	1,3 < ASDAS ≤ 2,1	2,1 < ASDAS ≤ 3,5	> 3,5
SPA	BASDAI				
Lupus	SLEDAI-2K	0	1 ≤ SLEDAI ≤ 5	6 ≤ SLEDAI ≤ 10	SLEDAI ≥ 11
Sjôgren	ESSDAI	0	1 ≤ ESSDAI < 5	5 ≤ ESSDAI ≤ 13	ESSDAI ≥ 14
PPR	PMR-AS	≤ 1,5	1,5 < PMR-AS < 7	7 ≤ PMR-AS ≤ 17	> 17

Figure 1 - Exemple de capture d'écran de l'application AS135.

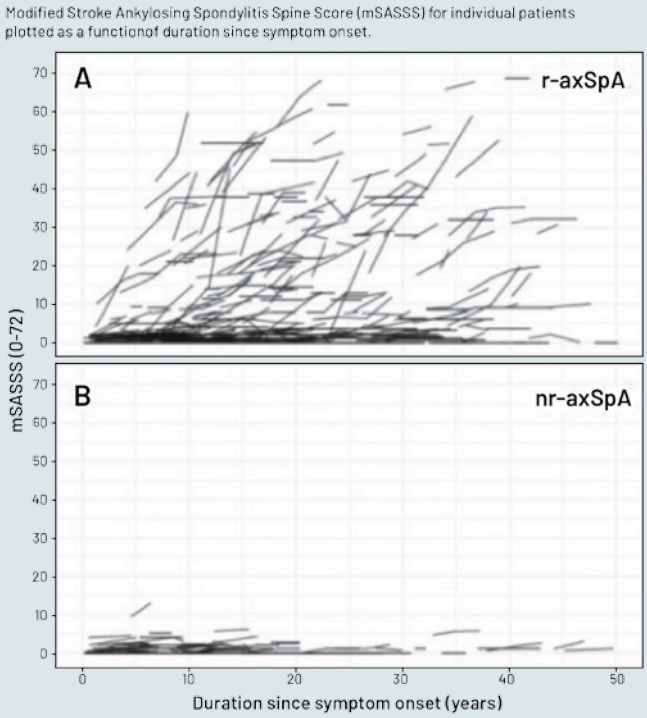
IMAGERIE

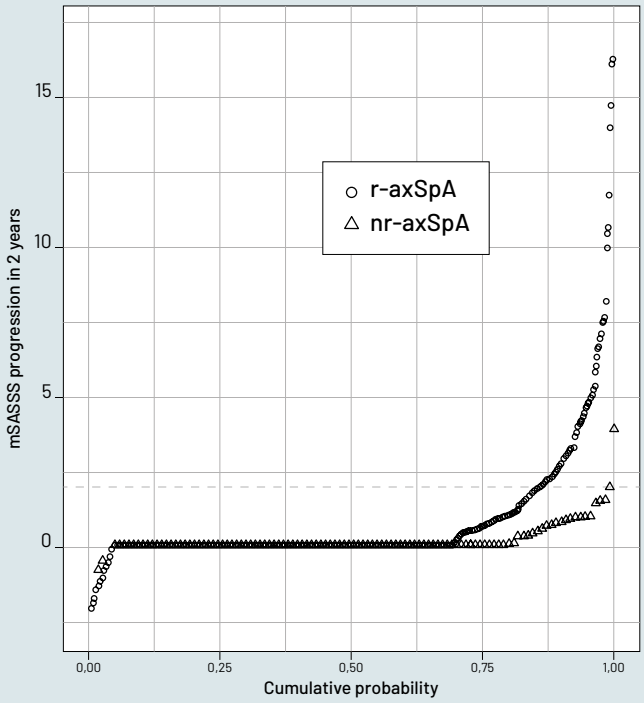
Très faible progression structurale rachidienne chez les SPA non radiographiques !

Pr Benoît Le Goff

Un suivi longitudinal sur 2 ans d'une cohorte de patients porteurs d'une spondyloarthrite non radiographique montre que ces patients ne progressent pas non plus sur le plan rachidien avec un score mSaSSS (progression définie par plus de deux points) qui ne se modifie quasiment pas.

Hebeisen M, Micheroli R, Scherer A et al. Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease. OP0075.





RHUMATISME PSORIASIQUE

Tildrakizumab dans le rhumatisme psoriasique : résultats d'un essai de phase 2b

Dr Augustin Latourte

Nous avons vu dans le congrès les résultats du guselkumab, un anticorps ciblant la sous-unité p19 de l'IL-23, sur les manifestations axiales du rhumatisme psoriasique. Philip Mease a présenté les résultats d'un essai de phase 2b contre placebo du tildrakizumab, qui partage le même mécanisme d'action que le guselkumab, dans le rhumatisme psoriasique. Quatre doses ont été comparées au placebo : 20 mg, 100 mg et 200 mg/12 semaines et 200 mg/4 semaines. Après 24 semaines, date d'évaluation du critère principal (réponse ACR20), les patients du groupe placebo et TIL 20 mg étaient switchés pour le TIL 200 mg/12 semaines. Les quatre doses ont rempli le critère d'évaluation principal, sans franc effet dose. Un effet dose était un peu plus net sur les critères secondaires (réponse ACR50 et 70, critère composite DAPSA, PASI75...), avec une discrète supériorité de la dose de 200 mg/12 semaines sur la dose de 100 mg/12 semaines. Sur tous ces critères, aucun bénéfice net de la dose de 200 mg/4 semaines n'était montré. La tolérance du TIL était globalement bonne, sans signal alarmant. L'absence d'effet dose très net est déroutante, mais ces données confirment l'efficacité des inhibiteurs de l'IL-23-p19 dans le rhumatisme psoriasique, et ouvrent la voie à un essai de phase 3.

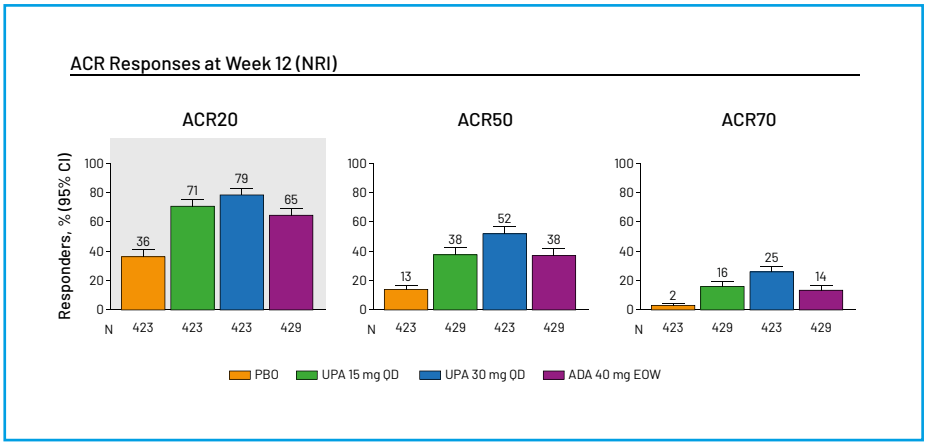
Mease PJ, Chohan S, García Fructuoso FJ et al. Efficacy and safety of tildrakizumab, a high-affinity anti–interleukin-23p19 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, phase 2b study. OP0230.

RP RHUMATISME PSORIASIQUE

L'upadacitinib dans le rhumatisme psoriasique : résultats de l'essai SELECT-PsA-1

Dr Augustin Latourte

Nous ne présentons plus l'upadacitinib, un inhibiteur de JAK qui a fait la preuve de son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et dans la spondyloarthrite axiale (axSpA). Cet essai de phase IIIa comparé l'upadacitinib (UPA) à deux doses, 15 mg/j et 30 mg/j, à un placebo, et à l'adalimumab (ADA) 40 mg/14 j chez 1 704 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses). Le critère d'évaluation principal (réponse ACR20 à 12 semaines) était atteint chez 70,6 % et 78,5 % des patients traités par UPA 15 mg et 30 mg/j, respectivement, contre 36,2 % des patients du bras placebo et 65,0 % du bras ADA. Fait important, les deux doses d'UPA étaient non inférieures à l'ADA sur la réponse ACR20, 50 ou 70, mais la dose de 30 mg était significativement supérieure à l'ADA sur ces critères. L'UPA était également efficace sur la peau avec un PASI75 atteint chez 62,6 % et 62,4 % des patients traités par UPA 15 et 30 mg/j, respectivement, contre 53,1 % des patients traités par ADA et 21,3 % des patients du bras placebo. Il n'y avait toutefois pas de supériorité statistique de l'UPA sur l'ADA. Il semblait également y avoir un effet structural de l'UPA à 24 semaines, délai un peu court pour conclure formellement.



Concernant la tolérance, les données étaient globalement superposables aux résultats obtenus dans la PR et l'axSpA. À 24 semaines, les événements indésirables graves étaient un peu plus fréquents dans le bras UPA 30 mg (6,1 %) que pour 15 mg (3,3 %) et que dans les bras ADA (3,7 %) et placebo (3,1 %). Cela s'explique surtout par un risque infectieux plus important, avec 2,6 % d'infections sévères dans le bras UPA 30 mg, 1,2 % dans le bras UPA 15 mg, 0,7 % dans le bras ADA et 0,9 % dans le bras placebo. Enfin, les taux de zonas étaient de 1,2 % et 0,9 % dans les bras ADA 30 et 15 mg, contre 0,7 % dans le bras placebo, et aucun cas dans le bras ADA. Aucune alerte sur le risque thromboembolique n'était rapportée. L'UPA est donc en bonne voie pour une future indication dans le rhumatisme psoriasique !

Mcinnes J, Anderson M, Magrey JF et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (select-pSA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. LB0001.

SpA SPONDYLOARTHRITES

Spondyloarthrite et grossesse : une méta-analyse française apporte de précieux renseignements

Dr Augustin Latourte

La gestion des grossesses chez les patientes présentant une spondyloarthrite axiale (axSpA) ou un rhumatisme psoriasique (RP) est un problème fréquemment rencontré par les rhumatologues, qui disposent néanmoins de peu d'informations à ce sujet. Une méta-analyse conduite par Sabrina Hamroun et Anna Molto a inclus 21 articles, permettant de pooler les données de 3 306 patientes (4 104 grossesses) et 42 248 contrôles. Globalement, les données montrent un surrisque de prématurité (x 1,6 dans les deux rhumatismes), de retard de croissance *in utero* (x 2 dans l'axSpA), et de césarienne programmée ou en urgence (x 1,7 dans les deux rhumatismes). Dans l'axSpA, les patientes ont également un risque de pré-éclampsie augmenté d'un facteur 1,6. Concernant l'activité de la maladie, il existait une hétérogénéité des études qui ne permet pas de conclure formellement, mais les auteurs rapportent une tendance une amélioration de l'activité de la maladie, ou au moins une stabilité, pendant la grossesse. La période du *post-partum* serait en revanche à risque de rechute pour l'axSpA comme pour le RP. Enfin, les données sont insuffisantes pour conclure sur l'incidence des axSpA sur la fertilité des patientes. Cette belle étude française va donc nous permettre d'améliorer l'information aux patientes, et incite à une prise en charge multidisciplinaire et programmée des grossesses chez les patientes avec axSpA.

Hamroun S, Hamroun A, Bigna J et al. Fertility and pregnancy outcomes in women with spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. FRI0305.

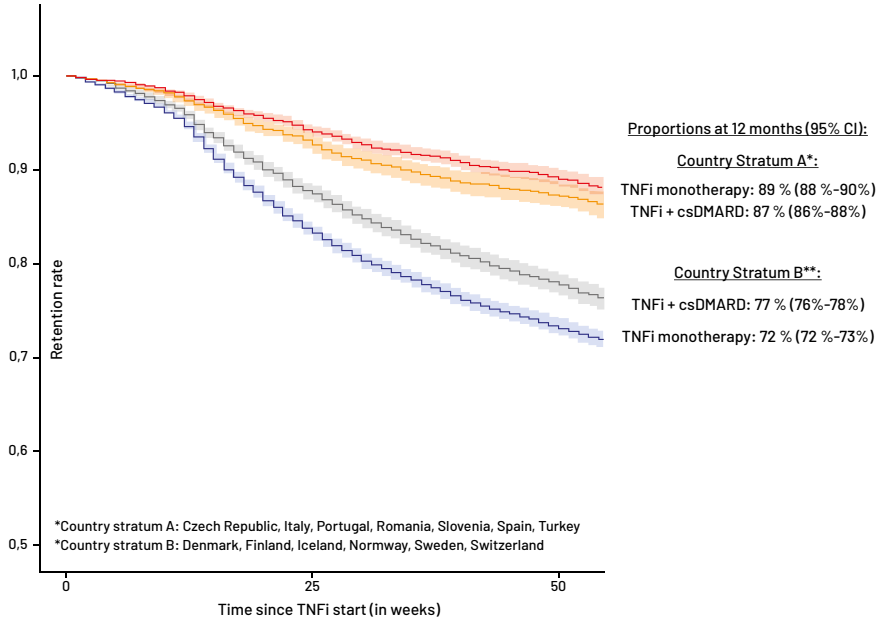
SpA **SPONDYLOARTHRITES**

Pour ou contre l'association d'un csDMARD à un anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale ?

Dr Augustin Latourte

Si les csDMARDs ne sont pas recommandés dans le traitement des spondyloarthrites axiales (axSpA), il est pressenti que l'association d'un csDMARD à un anti-TNF permette un meilleur maintien thérapeutique. Cette communication orale a rapporté les résultats de la collaboration EuroSpA de 13 registres européens (à laquelle ne participaient pas la France), qui a permis de comparer le devenir des patients qui débutaient un anti-TNF en monothérapie (n = 14 633) à ceux qui le recevaient en association à un csDMARD (n = 7 563, essentiellement méthotrexate et sulfasalazine), ces derniers ayant une CRP médiane un peu plus élevée (11,0 *vs* 6,9 mg/l). D'une manière générale, l'association permettait un meilleur maintien thérapeutique à 1 an par rapport à la monothérapie, avec un Hazard ratio (HR) du risque d'arrêter l'anti-TNF de 0,88 (IC 95 % 0,82 - 0,93), après ajustement sur le pays, le sexe, l'âge, l'année d'inclusion, la durée d'évolution de la maladie et le BASDAI. Cela était particulièrement vrai dans le cluster des pays dont le taux de maintien thérapeutique était inférieur à la moyenne (Danemark, Finlande, Suède, Norvège, Islande, Suisse, « cluster B ») que dans celui dont le maintien était supérieur à la moyenne (République tchèque, Italie, Portugal, Roumanie, Espagne, Slovénie, Turquie, « cluster A ») comme le montre la ***figure*** ci-dessus. Cette étude observationnelle suggère que l'association d'un csDMARD à un anti-TNF pourrait améliorer le maintien thérapeutique dans la spondyloarthrite axiale, mais cela doit bien sûr être confirmé par un essai randomisé avant de pouvoir être recommandé.

Figure 1. Retention rate of TNFi monotherapy vs TNFi and cs DMARD comedication, stratified by each country's one-year retention rate being above (stratum A) or below (startum B) the average one-year retention rate



Nissen M, Delcoigne B, Giuseppe DDI et al. Co-medication with a conventional synthetic dmard in patients with axial spondyloarthritis is associated with improved retention of tnf inhibitors: results from the eurospa collaboration. OP0109.

LP **LUPUS**

Corrélation de l'interféron de type 2 à l'activité échographique des arthrites dans la maladie lupique

Dr Sandrine Jousse-Joulin

L'étude *USEFUL*, longitudinale, compare deux scores d'expression de gènes d'interféron : le score A, qui mesure l'interféron de type 1 avec les différentes expressions de gènes, et le score B, qui mesure l'interféron de type 2, avec différentes expressions de gènes. Ces deux types d'interférons vont être évalués échographiquement dans une population de 133 lupus. L'échographie est réalisée au niveau des mains, des poignets et des tendons selon le critère OMERACT. Les objectifs de cette étude étaient :

- de comparer les différents scores interférons A et B avec l'activité échographique des arthrites des lupus,
- de comparer chaque score interféron avec le traitement glucocorticoïdes reçu par ces patients, puisque ces patients vont recevoir à la semaine 0, 2 et 6 du Depo-Medrol en IM, 120 mg, et nous allons pouvoir évaluer la signature interféron avec ce traitement.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différences échographiques entre les patients qui sont non actifs et les patients qui sont actifs échographiquement et la signature interféron de score A qui est la signature interféron la plus classique mesurant l'interféron alpha. En revanche, il existe une différence significative entre les patients qui présentent des synovites actives avec l'interféron de score B. Les résultats concernant les corticoïdes sont également surprenants puisque le traitement par glucocorticoïdes n'affecte pas la signature interféron chez les patients qui recevaient des glucocorticoïdes. Nous retenons de cette étude que l'interféron de type 2, score B, est corrélé à l'activité échographique des arthrites dans la maladie lupique.

Wigston Z, Burska A, Alase A. A Two-score interferon signature and musculoskeletal imaging explain the association between interferon and arthritis in sle. OP0091.

LP LUPUS

Efficacité de l'anifrolumab chez des lupiques actifs : analyse de la réponse BICLA en sous-groupes de patients dans deux études de phase 3

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Objectifs : les données de TULIP-2 et TULIP-1 ont été analysées pour évaluer la réponse BICLA (*British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) *based Composite Lupus Assessment*) de l'anifrolumab contre placebo à la semaine 52 dans un protocole défini de sous-groupes patients lupiques actifs.
Méthodes : TULIP-2 et TULIP-1 sont des essais contrôlés, randomisés en double aveugle *vs* placebo, qui évaluent l'efficacité clinique et la tolérance de l'anifrolumab en IV toutes les 4 semaines *vs* placebo. L'objectif principal était de comparer les réponses BICLA de l'anifrolumab *vs* placebo à la semaine 52 chez des patients lupiques à activité modérée à sévère malgré un traitement standard de leur maladie dans les sous-groupes de patients de TULIP 1 et 2 et en faisant un pool des résultats des deux études. Les réponses BICLA étaient définies par :
• la réduction des scores des domaines du BILAG-2004 A et B en B/C/D et C/D respectivement, et aucune aggravation d'organes,
• aucune aggravation du score SLEDAI -2K,
• aucune aggravation ≥ 0,3 point du *Physician's Global Assessment* (*range* 0 – 3),
• aucun arrêt du traitement de l'étude,
• et aucun traitement non autorisé dans le protocole d'étude.
Résultats : 180 patients recevaient de l'anifrolumab 300 mg dans TULIP-2 et TULIP-1 (182 et 184 patients recevaient le placebo, respectivement). Les caractéristiques démographiques de la maladie ainsi que les traitements du lupus étaient semblables entre les deux groupes, les patients de TULIP-2 et TULIP-1 avaient des réponses BICLA comparables. Parmi les sous-groupes de patients, ceux recevant l'anifrolumab avaient un plus fort taux de réponse BICLA à la semaine 52 comparé au bras placebo. Quels que soient les sous-groupes de patients, les réponses BICLA étaient en faveur de l'anifrolumab vs placebo pour le score SLEDAI -2K (SLEDAI-2K < 10 points [différence 15,3 %, TULIP-2 ; 16,9 %, TULIP-1] *vs* ≥ 10 points [différence 16,7 %, TULIP-2 ; 17,1 %, TULIP-1]), la corticothérapie orale (prednisone ou équivalent < 10 mg/j [différence 20,1 %, TULIP-2 ; 16,2 %, TULIP-1] *vs* ≥ 10 mg/j [différence 12,0 %, TULIP-2 ; 17,7 %, TULIP-1). La réponse BICLA de la signature IFN était en faveur de l'anifrolumab comparé au placebo (forte signature [différence 17,3 %, TULIP-2 ; 19,1 %, TULIP-1] vs faible signature [différence 11,2 %, TULIP-2 ; 7,5 %, TULIP-1]).
Conclusion : le taux de réponse BICLA est en faveur de l'anifrolumab *vs* placebo dans les sous-groupes de patients de TULIP 1 et 2 et dans les données « poolées » TULIP. Cependant, le faible nombre de patients dans certains sous-groupes doit nous faire interpréter les résultats avec précaution.

Morand EF, Furie R, Tanaka Y. Efficacy of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus: patient subgroup analysis of bicla response in 2 phase 3 trials. OP0049.

Thp THÉRAPEUTIQUE

Tolérance des faibles doses de corticoïdes sur une période de 10 ans (cohorte ESPOIR)

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

Cette étude française s'est intéressée à la tolérance des faibles doses de corticoïdes sur une période de 10 ans dans la cohorte ESPOIR. En tout, 608 PR débutantes ont pu être incluses dans l'analyse, elles ont été divisées en deux groupes : un groupe de 397 patients PR qui avaient eu des corticoïdes (65 % de l'effectif) et un groupe de 211 patients PR qui n'avaient jamais reçu de corticothérapie. Dans le groupe corticothérapie, la dose médiane était de 1,9 mg par jour, pour une dose cumulée à près de 8,5 g (correspondant par exemple à 5 mg par jour environ pendant 5 ans) ; 70 % des patients avaient une introduction de cette corticothérapie sur les 6 premiers mois, pour une durée moyenne de 45 mois, et plus de la moitié (55 %) avait une corticothérapie pendant plus de 2 ans. Le critère principal de jugement était la survenue d'un événement indésirable parmi la mortalité toute cause, les maladies cardiovasculaires, les fractures et les infections sévères. Un modèle de Cox a été utilisé d'un score de propension pour rendre les deux groupes le plus comparable possible. Les patients avec corticothérapie avaient une maladie plus active, plus de syndromes inflammatoires (CRP), plus d'incapacité fonctionnelle, plus de traitements de fond biologiques, plus d'AINS, ils avaient plus fréquemment des ACPA ou des facteurs rhumatoïdes positifs et à des taux significativement plus élevés. Les résultats ont montré un effet significatif de la corticothérapie sur ces critères de jugement, surtout sur le risque cardiovasculaire et les infections sévères. L'analyse multivariée a montré que ce risque augmentait significativement avec l'utilisation de la corticothérapie, avec une augmentation de l'âge, en cas d'antécédents d'hypertension et avec la VS de la première heure. Ce risque augmentait au cours du temps, il devenait significatif à partir de la 6e année de suivi, avec un surrisque dans le groupe corticoïdes multiplié par deux. Il ne cessait de croître jusqu'à la 10e année de suivi, où le surrisque était aux alentours de 6,8. Il faut donc être attentif aux faibles doses de corticoïdes, surtout lorsqu'on arrive à des doses cumulées non négligeables, aux alentours de 8 g (5 mg par jour pendant 5 ans), car on peut se retrouver assez vite dans ce genre de situation, avec un effet clair sur la tolérance, notamment infections sévères et risques cardiovasculaires.

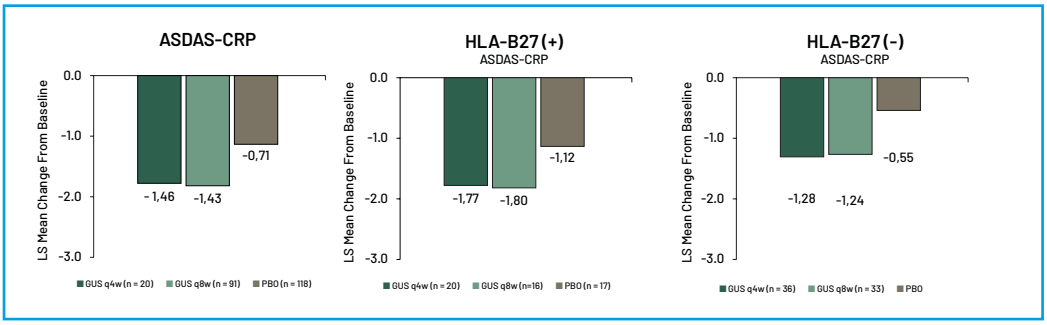
Roubille C, Coffy A, Rincheval N et al. Ten-year analysis of very low-dose glucocorticoids in early ra (espoir cohort) supports a time-dependent risk of severe outcomes. OP0116.

RP RHUMATISME PSORIASIQUE

Guselkumab : efficace sur les manifestations axiales du rhumatisme psoriasique ?

Dr Augustin Latourte

Le guselkumab (GUS) est un anticorps ciblant spécifiquement la sous-unité p19 de l'IL-23 qui a déjà fait la preuve de son efficacité dans le traitement du psoriasis, et plus récemment du rhumatisme psoriasique, dans deux essais de phase 3 (DISCOVER-1 et -2). Cette étude *post-hoc* des essais DISCOVER-1 et -2 s'intéressait à l'efficacité du GUS dans le sous-groupe des patients présentant un rhumatisme psoriasique avec manifestations axiales et sacro-iliite confirmées en imagerie. Au total, 312 des 1 120 patients inclus dans ces essais ont été étudiés. Il faut noter que dans cette population, seuls 30 % des patients étaient HLA-B27 positifs, et la CRP moyenne était de 2,5 ± 3,03 mg/l. Les deux doses de GUS étudiées (100 mg/4 semaines ou 100 mg/8 semaines après dose de charge de 100 mg à semaine 0 et semaine 4) amélioraient significativement les manifestations axiales à 24 semaines par rapport au placebo, avec une amélioration des scores BASDAI et ASDAS-CRP. Il faut noter que cette amélioration s'observait aussi bien chez les patients HLA-B27 (+) qu'HLA-B27 (-), bien que l'amplitude de l'effet semble un peu plus importante chez les patients HLA-B27 (+). Alors que le ciblage de l'IL-12/23 a donné des résultats décevants dans les rhumatismes axiaux, le GUS, inhibiteur de l'IL-23, semble pouvoir apporter un bénéfice sur les atteintes axiales des rhumatismes psoriasiques avec sacro-iliite. Ces données *post-hoc* doivent bien sûr être confirmées.



Helliwell D, Gladman D, Poddubnyy D et al. Efficacy of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of il-23, on endpoints related to axial involvement in patients with active psa with imaging-confirmed sacroiliitis: week-24 results from two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. OP0054.

PR POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Risque de cancer chez les patients PR avec antécédents de cancer et traités par traitement de fond biologique

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a inclus les études observationnelles chez les patients PR avec antécédents de cancer, traités par traitement de fond biologique et avec un bras contrôle avec des patients PR ayant des antécédents de cancer traités par traitement de fond conventionnel synthétique ou par placebo. Les auteurs ont collecté la survenue d'un cancer (nouveau cancer ou rechute) dans les études. Sur les 1 657 études, ont été incluses dans la revue systématique de littérature : 24 études et, dans la méta-analyse, 12 études. Les données sont globalement rassurantes. Si l'on regarde le surrisque de cancer global, il n'est pas retrouvé chez les patients recevant un traitement de fond biologique. Si l'on s'intéresse au type de traitement utilisé : pas de surrisque de cancer global chez les patients PR avec antécédents de cancer traités par anti-TNF (10 études); pas de surrisque de cancer global chez les patients PR avec antécédents de cancer traités par rituximab (quatre études). Pour le type de cancer, les données sont rassurantes : aucun surrisque retrouvé avec le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus. En revanche, il y avait un surrisque significatif concernant les cancers cutanés avec le traitement de fond biologique. Le rapport de risque significatif était à 1,32 et il était à la limite de la significativité pour les cancers cutanés non mélanome. Les données sont donc rassurantes, cependant il y a un certain nombre de limites. Il s'agit de résultats poolés d'études observationnelles, avec un biais de sélection probable. Ce n'est pas n'importe quel patient PR que l'on choisit de traiter par biologique alors qu'il a déjà eu un cancer, et vraisemblablement pas n'importe quel type de cancer, avec une méfiance chez les cancers sévères ou à fort risque de métastase à distance. L'autre limite est qu'il n'y a pas eu d'ajustement sur l'activité de la PR, et l'on sait qu'elle influence le risque de cancer. En conclusion, les données sont rassurantes sur le risque de cancer global chez les patients PR avec antécédents de cancer recevant un traitement de fond biologique, mais une vigilance est nécessaire, notamment sur les cancers cutanés.

Wetzman A, Barnetche T, Lukas C et al. Szafors. Incidence of cancer (relapse or new one) following bdmards initiation in patient with rheumatoid arthritis and history of cancer: a systematic review with meta-analysis of observational studies. OP0214.

PR **POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

Essai NORD-STAR TRIAL : évaluation en aveugle des stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde débutante

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

L'essai NORD-STAR TRIAL multicentrique, contrôlé randomisé en ouvert, mais avec évaluation en aveugle, s'est intéressé aux stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde débutante. Cet essai a eu lieu dans l'Europe du Nord et a inclus 812 PR récentes complètement typiques : âge autour de 50 ans, ACPA +, DAS28-CRP autour de 5, 80 % avaient des auto-anticorps facteurs rhumatoïdes ou anti-CCP. Elles ont été randomisées en quatre bras. Toutes avaient du méthotrexate (MTX), qui a rapidement été augmenté puisque à 1 mois elles étaient déjà, si nécessaire autour de 25 mg/semaine. Puis, il y avait un bras appelé traitement de fond synthétique actif, comportant soit le méthotrexate + une corticothérapie orale par prednisolone, la dose n'était pas spécifiée, mais il a été mentionné que la décroissance était rapide, soit une trithérapie MTX + salazopyrine + Plaquénil, avec possibilité également de réalisation d'infiltrations de corticoïdes. Le deuxième bras était un bras MTX + certolizumab pegol (Cimzia) en sous-cutané. Le troisième bras, un bras MTX + abatacept en sous-cutané. Et le quatrième bras était un bras MTX + tocilizumab en sous-cutané. Le critère principal de jugement était la rémission CDAI à 6 mois. Les infiltrations de corticothérapie étaient autorisées dans les quatre bras, mais devaient être arrêtées au plus tard à la vingtième semaine. Les résultats montrent des taux relativement élevés de rémission CDAI à 6 mois dans tous les bras, autour de 50 %. Les auteurs ont observé significativement plus de résultats dans le bras abatacept par rapport au bras traitement de fond synthétique : + 9 %. Il y avait également plus de patients en rémission dans le bras certolizumab pegol par rapport à ce traitement de référence par traitement de fond synthétique conventionnel : + 4 %. Il n'y avait pas de différence avec le tocilizumab. Avec une marge de non-infériorité à 15 %, cet essai a montré que la prise en charge par traitement de fond synthétique actif était non inférieure au bras certolizumab pegol + MTX et au bras tocilizumab + MTX. Par contre, la non-infériorité n'a pu être démontrée pour l'abatacept.

Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A et al. A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy results of the nord-star trial. OP0018.

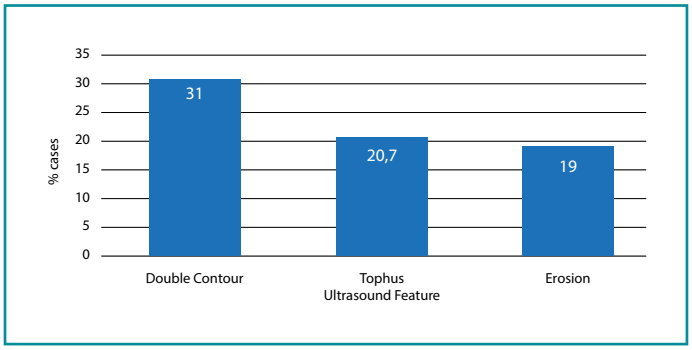
Img **IMAGERIE**

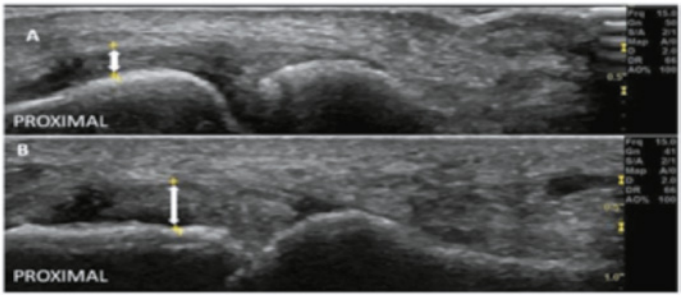
Un nouveau signe de goutte à l'échographie ? L'épaississement du ligament collatéral médial

Pr Benoît Le Goff

Nous sommes maintenant tous habitués à rechercher les signes classiques de goutte à l'échographie : double contour, aspect en tempête de neige de la synoviale, tophus… Cependant, ces signes manquent de sensibilité dans les formes précoces de la maladie. Le ligament collatéral médial est tendu entre la face médiale de la tête métatarsienne et la base de P1. On peut y détecter des tophus et des dépôts cristallins. L'hypothèse de ce travail est que le simple épaississement de ce ligament pourrait être un signe de goutte à un stade précoce où les dépôts d'urates de sodium ne sont pas encore visibles à l'échographie. La mesure était faite au-dessus de la tête métatarsienne. Les autres signes classiques étaient recherchés. Au total, dans cette population de patients hyperuricémiques, voici la fréquence des signes classiques qui confirment leur faible sensibilité. Les auteurs ont retrouvé une corrélation significative entre l'épaisseur du ligament ***(figure)*** et le taux d'acide urique ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

L'épaisseur était également plus importante chez les patients présentant des tophus ou des érosions de la première MTP. La méthodologie de ce travail est cependant loin d'être parfaite puisqu'il n'y a pas de groupe contrôle, pas de *cut-off* proposé pour différencier le normal du pathologique, et enfin la corrélation entre épaisseur et uricémie n'était plus significative chez les patients porteurs de double contour. Malgré tout, cela rappelle l'importance d'aller regarder le ligament collatéral médial dans un contexte de suspicion de goutte et offrirait un signe échographique plus précoce à rechercher. À confirmer par d'autres études !





Flood R, Kane D, Mullan R. Metatarsophalangeal joint medial collateral ligament measurement, a novel ultrasound feature of monosodium urate deposition in the joint. SAT0561.

Img IMAGERIE

Détection des cristaux d'urate monosodique par le scanner double énergie

Pr Benoît Le Goff et Dr Tristan Pascart

Pr Benoît Le Goff : Le scanner double énergie est un examen dont nous entendons parler depuis longtemps, mais finalement nous avons des difficultés pour connaître un peu mieux sa place dans la pratique quotidienne, et notamment l'expérience d'un manque de spécificité.

Dr Tristant Pascart : Effectivement, le scanner double énergie, cela fait une bonne dizaine d'années maintenant que nous l'utilisons dans la goutte. C'est vrai qu'il est assez sensible comme examen puisqu'il permet de détecter, grâce à l'utilisation de deux énergies différentes, les dépôts de cristaux d'urate de sodium qui sont déposés dans les tissus. C'est ainsi un avantage important, notamment lorsqu'il faut diagnostiquer la goutte chez des patients que nous voyons en intercritique. Pourtant, se pose la question : est-ce toujours ce qui s'allume comme du cristal d'urate monosodique, en est-ce vraiment ? La question que nous nous sommes posée dans notre étude est celle de savoir ce qui s'allume dans les vaisseaux et dans les artères notamment, s'agit-il vraiment de cristaux d'urate monosodique ? Comme vous le savez, il y a un lien important entre le risque cardiovasculaire et la goutte, et parmi les hypothèses qui sont élaborées, il y a celle d'un lien direct avec la présence de cristaux dans les vaisseaux. Dans une publication du *JAMA Cardiology*, de moins d'un an, qui retrouvait des dépôts, en tout cas étiquetés comme tels, dans le scanner double énergie, au niveau du cœur, des coronaires et de l'aorte. Nous nous sommes posé la question de la véracité de tels dépôts également au niveau des artères périphériques.

Nous avons inclus 152 patients. Sur ces 152 patients, il y avait 126 goutteux et 26 contrôles qui étaient des patients avec des chondrocalcinoses. Nous nous sommes intéressés aux associations cliniques, mais aussi à la détermination biochimique de ces cristaux qui étaient vus sur ce scanner double énergie. En termes d'association, nous avons remarqué que ces cristaux étaient autant associés aux patients goutteux qu'aux non goutteux. Ce qui était déjà un petit peu suspect pour des dépôts d'urate monosodique. Nous avons remarqué aussi qu'il y avait un lien entre la présence de ces dépôts et le volume de dépôts de cristaux qui étaient dans les tissus mous. C'était de vrais dépôts de cristaux dans ces tissus. Mais surtout nous avons vu une énorme association entre le grade de calcification artérielle aux membres inférieurs et la présence de ces dépôts étiquetés cristaux d'urate monosodique. En fait, lorsque nous regardons le lien entre ce que nous retrouvons dans les tissus et ce que nous retrouvons au niveau vasculaire, si nous nous ajustons sur la présence de calcification artérielle, le lien disparaît complètement. Donc finalement, il n'y a pas de lien entre ce qui est retrouvé dans les vaisseaux et ce que l'est dans les tissus.

En allant un peu plus loin, nous avons suivi uniquement 17 patients qui ont eu des scanners de contrôle aux mois 6 et 12 après avoir fait ce scanner initial. Nous nous sommes rendu compte, entre autres, qu'au fil du temps - alors que ce sont des patients qui sont traités à l'objectif et qui ont à côté de ça une dépression importante de leur stock de cristaux dans les tissus - qu'au niveau vasculaire, il n'y avait pas du tout de disparition de ces dépôts. C'est un peu surprenant pour de véritables cristaux. En rentrant plus dans le détail de la biochimie, que l'on peut examiner avec le scanner double énergie, nous nous sommes rendu compte que la signature biochimique de ces voxels étiquetés cristaux d'urate monosodique sont un peu différents de ce qui peut être attendu en réalité sur des dépôts tels qu'ils sont visibles dans les tophus qui suggèrent plutôt que ce sont en fait des zones de calcification qui commencent et qui sont étiquetés à tort uratonosodiques. Donc, c'est très probablement uniquement des artefacts que nous voyons sur ces artères.

Dans la pratique, déjà sur un plan diagnostique, oui il y a certaines situations effectivement propices au recours du scanner double énergie. Notamment des situations intercritiques où je me sers quand il y a clairement un doute diagnostique chez des patients qui me sont adressés, et que je vois en consultation par exemple. Le scanner double énergie est, là, vraiment utile et particulièrement si des dépôts uratiques sont visibles. Sur les maladies débutantes, ce n'est pas forcément observable parce qu'il y a une limite au niveau de la résolution de l'examen. Mais globalement, si doute il y a déjà, avec véritables dépôts, c'est un argument très fort pour le diagnostic. Il y a tout de même ce problème d'artéfacts qui sont souvent bien connus, des artéfacts de peau à certains endroits, des ongles également. Une fois que c'est éliminé, mais il faut que ce soit fait par quelqu'un qui sait où chercher ces artéfacts, il faut être bien sûrs que ce sont véritablement une positivité de l'examen. Si tout l'examen est bien fait, c'est vraiment un atout essentiel pour le diagnostic dans ces situations précises.

Pascart T, Carpentier P, Norberciak L. Identifying peripheral vascular monosodium urate crystal deposition with dual-energy CT : fact or fiction? the vascurate study. OP0175.

SpA SPONDYLO-ARTHRITES

Spondyloarthrite et vie sexuelle ne font pas bon ménage...

Dr Augustin Latourte

Le projet *European Map of Axial Spondyloarthritis* (EMAS) est un projet espagnol impliquant 13 pays européens, dont la France, auquel ont participé 2 846 patients (61 % de femmes) avec un diagnostic auto-rapporté de spondyloarthrite axiale (axSpA) et qui ont répondu de façon spontanée à un questionnaire en ligne (2017-2018). La France était bien représentée dans ce panel puisqu'elle était le deuxième contributeur en termes de nombre de patients (n = 639). Le questionnaire en ligne incluait des questions sur la vie sexuelle et les relations avec leur conjoint(e), auxquelles ont répondu 2 515 participants. Cette étude, présentée en communication orale, en rapportait les résultats pour le moins parlants : 30,4 % des patients rapportaient une dégradation de leur relation avec leur conjoint(e), 56,4 % une diminution de la fréquence des rapports sexuels et 74,1 % des difficultés importantes ou modérées lors des rapports sexuels après l'apparition des symptômes de la maladie. Les principaux facteurs associés à l'effet négatif de la maladie sur la vie sexuelle en analyse multivariée étaient un score élevé de limitation fonctionnelle pour les rapports sexuels, une dégradation de la relation avec l'autre, le sexe féminin, et un faible niveau d'activité physique. Cette étude met en lumière un aspect souvent négligé de la qualité de vie des patients qui apparaît être, sans surprise, sévèrement affecté par la spondyloarthrite axiale. Ces résultats devraient encourager les cliniciens à mieux l'évaluer.

Garrido-Cumbrera C, Bundy D, Poddubnyy S et al. The impact of axial spondyloarthritis on patients' sexual life: results from the european map of axial spondyloarthritis (EMAS). OP0081.

PR POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Hydroxychloroquine et insuffisance cardiaque

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

Cette étude s'est intéressée au lien entre hydroxychloroquine et insuffisance cardiaque, qui est un traitement que nous utilisons depuis longtemps pour les connectivites ou les polyarthrites rhumatoïdes (PR) non érosives. Cette étude, de la Mayo Clinic, a comparé 143 PR traitées par hydroxychloroquine qui ont eu une insuffisance cardiaque avec 143 témoins PR de la même zone géographique, traitées aussi par hydroxychloroquine, mais qui n'ont pas présenté d'insuffisance cardiaque. Il y avait un appariement sur l'âge, le sexe et l'année de début de la PR. Les patients avaient en moyenne autour de 65 ans dont deux tiers de femmes, deux tiers étaient facteurs rhumatoïdes et/ou ACPA+, 22 % étaient tabagiques, tout ceci est comparable entre les deux groupes. L'IMC moyen se situait autour de 28, et là aussi comparable entre les deux groupes. En revanche, il y avait un peu plus de patients hypertendus dans le groupe insuffisance cardiaque par rapport au groupe qui n'a pas développé d'insuffisance cardiaque (59 *vs* 39 %). Il y avait également un peu plus de diabète dans le groupe qui a développé des insuffisances cardiaques vs le groupe témoin, de l'ordre de 15 % *vs* 8 %. La durée d'exposition à l'hydroxychloroquine était semblable, à peu près 2,8 ans pour le groupe avec insuffisance cardiaque *vs* 2,5 ans pour le groupe sans insuffisance cardiaque. Les doses cumulées étaient aux alentours de 300-370 g et il y avait le même pourcentage de patients qui avaient utilisé plus de 300 g d'hydroxychloroquine en cumulé, 55 % environ dans les deux groupes. A ensuite été réalisée une régression logistique, ajustée sur l'âge. En observant la durée de prise de l'hydroxychloroquine, il n'existait pas de lien avec la survenue d'une insuffisance cardiaque. Avec une dose cumulée d'hydroxychloroquine d'au moins 100 g, pas de lien avec la survenue d'une insuffisance cardiaque. Et même avec une dose cumulée d'au moins 300 g, voire plus, là encore, aucun lien avec la survenue d'une insuffisance cardiaque. Les limites de cette étude étaient : son caractère rétrospectif, le fait aussi que c'est ce qui a été déclaré, mais sans être certain de ce qui a été pris, en termes d'hydroxychloroquine, car pas de mesure des concentrations. Néanmoins, ce sont quand même des données rassurantes. En conclusion, dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de liens entre l'hydroxychloroquine utilisée dans la PR et la survenue d'une insuffisance cardiaque, que ce soit en termes de durée d'exposition ou de doses cumulées.

Sorour A, Shahin Y, Crowson CS et al. Use of hydroxychloroquine and risk of heart failure in patients with rheumatoid arthritis. OP0024.

Img IMAGERIE

Une session entière d'abstracts dédiés à l'intelligence artificielle ! Que faut-il en retenir ?

Pr Benoît Le Goff

• Tout d'abord, sur neuf travaux originaux présentés, seuls cinq utilisaient réellement des techniques d'intelligence artificielle (IA)… Toute analyse automatisée d'image n'est pas au sens propre de l'IA.

• Ensuite, la majorité des travaux étudiait la concordance entre des scores établis après lecture automatisée d'images et celle de lecteurs experts dans le domaine. Nous sommes donc plus dans des applications de recherche clinique (*scoring*) que dans celle d'une aide au diagnostic.

• Les modalités d'imagerie étudiées étaient diverses : radio, IRM, échographie (images fixes dont on connaît les limites). À partir du moment où image il y a, l'IA est possible !

• La méthodologie des études était classique : avec une phase d'apprentissage à partir d'un échantillon d'images issues d'une population qui sert à « nourrir » l'algorithme, une phase de validation, et enfin une phase de test sur des échantillons indépendants pour en tester sa qualité.

• Globalement, les performances des algorithmes sont plutôt bonnes, mais il est difficile de comparer les résultats entre études, car la manière de les présenter diffère. Par exemple, une lecture automatisée de radiographie standard pour détecter une progression radiologique (score de Van Der Heijde) entre plusieurs radios dans la PR est bonne avec une concordance de 80 % (MCP) et de 72,3 % (IPP) entre les lectures automatisée et manuelle (OP0059). Elle est moins bonne pour une lecture automatisée d'une IRM du rachis au cours des spondylarthrites où cet accord tombe à 70 % avec nécessité de simplifier le score en présence/absence d'œdème (OP0060). Pour l'échographie, une étude trouve des résultats excellents, mais les images montrées au cours de la présentation montraient de nombreux artéfacts (OP0064).

• Bref, session intéressante, mais il y a encore du travail pour amener cette technologie en pratique clinique pour le rhumatologue.

Deimel T, Aletaha D, Langs G. Autoscora: deep learning to automate scoring of radiographic progression in rheumatoid arthritis. OP0059.
Jamaludin A, Windsor R, Ather S et al. Machine learning based berlin scoring of magnetic resonance images of the spine in patients with ankylosing spondylitis from the measure 1 study. OP0060.
Christensen A, Just SA, Andersen JHK, Savarimuthu TR. Automatic scoring of arthritis disease activity on ultrasound images from rheumatoid arthritis patients with cascaded convolutional neural networks. OP0064.

PR POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Risque de lymphome malin non hodgkinien dans la polyarthrite rhumatoïde

D'après la vidéo du Pr Cécile Gaujoux-Viala

Cette étude française s'est intéressée au risque de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il s'agit d'une étude cas-témoin. Les cas ont été recrutés *via* un appel à observation sur le réseau du CRI, et également au travers des registres français AIR, REGATE, ORA, et aussi de la cohorte ESPOIR. À chaque cas de lymphome ont été appariés deux cas issus de la cohorte ESPOIR. Ils étaient appariés sur l'âge au moment du diagnostic de lymphome pour les cas, et l'âge à la visite de suivi de 10 ans dans la cohorte ESPOIR pour les contrôles. Ont été exclus bien sûr tous les syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires. Il y a eu 54 cas de lymphomes malins non hodgkiniens, 50 % avec des lymphomes B à grandes cellules, presque 60 % présentaient une atteinte ganglionnaire, 22 % une atteinte d'un organe solide et 20 % une atteinte de la moelle osseuse. La durée de suivi après le diagnostic de lymphome était en moyenne de 5 ans. Il faut savoir que presque les trois quarts des patients avec lymphome ont eu un traitement spécifique de ce lymphome, et 20 % ont été traités uniquement par rituximab. Sur ces 54 cas de lymphome, il y a eu 14 décès (à peu près un quart de la population) et 11 décès étaient reliés directement au lymphome. Concernant les facteurs qui ont été retrouvés associés dans l'analyse multivariée à cette survenue de LMNH, était retrouvée l'activité de la maladie *via* le DAS28, et également, quelque part, la sévérité de la PR *via* la présence d'érosion. Dans les analyses univariées, le sexe masculin était retrouvé comme facteur associé, mais c'est ce qui est déjà observé dans la population générale, la présence de facteurs rhumatoïdes était aussi retrouvée comme facteur associé ainsi que la présence d'ACPA. En conclusion, cette étude a montré qu'il y avait bien un surrisque de LMNH dans la PR, associé à l'activité de la PR, à sa sévérité *via* la présence d'érosion, mais également à des marqueurs d'activité auto-immune des lymphocytes B *via* la présence des auto-anticorps. Cela supporte ce concept de continuum entre auto-immunité et lymphomagénèse. Des études épigénétiques sont à venir.

Kedra J, Seror R, Dieudé P et al. Lymphomas complicating rheumatoid arthritis: results of a french multi-centre case-control study. OP0125.

Img IMAGERIE

Diagnostic des spondyloarthrites : étude à l'IRM des articulations sacro-iliaques

Pr Benoît Le Goff et Dr Sophie Hecquet

Pr Benoît Le Goff : Vous avez réalisé un travail très intéressant sur l'étude à l'IRM des sacro-iliaques, et comment différencier, en analysant finement la topographie des lésions, la SpA *versus* autres diagnostics.

Dr Sophie Hecquet : Nous avons en effet souhaité réaliser une étude assez pratique permettant l'évaluation de la localisation des lésions structurales et inflammatoires visibles sur les IRM des sacro-iliaques chez des patients atteints de SpA, mais également chez des patients qui étaient suspects de SpA, qui sont venus dans notre service pour une évaluation. C'est une étude rétrospective, réalisée dans le service de rhumatologie de Besançon, en collaboration avec le service de radiologie de Besançon. Nous avons utilisé les critères ASAS pour la définition des lésions structurales qui étaient : le remaniement graisseux et la sclérose sous-chondrale ; et pour les lésions inflammatoires, qui était : l'œdème osseux sous-chondral. Pour l'étude, nous avons subdivisé l'articulation, une articulation sacro-iliaque, en dix segments (cinq segments pour le versant sacré et cinq segments pour le versant iliaque). Il y avait un segment inférieur, un segment supérieur et un segment moyen ; et ce segment moyen était subdivisé lui-même en trois portions : une portion antérieure, une portion intermédiaire et une portion moyenne. Au total, nous avons colligé 200 patients, il y avait 96 patients atteints de SpA, 104 patients sans SpA. Comme déjà observé dans la littérature, nous avons obtenu une proportion non négligeable d'œdème osseux chez les patients sans SpA, et principalement dans le segment antérieur, avec une proportion qui pouvait atteindre tout de même près de 10 % des patients sans SpA. Les œdèmes étaient présents de manière plus significative chez les patients atteints de SpA, mais principalement présents dans le segment moyen. Il y avait également une différence significative sur la présence de remaniement graisseux qui étaient plus représentés chez les patients atteints de SpA. Le remaniement graisseux était d'ailleurs plus souvent localisé au niveau du segment inférieur. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été notée concernant la condensation sous-chondrale entre les deux groupes, même si, toutefois, on observait une tendance en faveur des patients sans SpA avec 38 % de condensation sous-chondrale dans le segment antérieur chez ces patients, contre 27 % chez les patients atteints de SpA. On observe donc qu'il y a plus souvent des lésions dans le segment antérieur chez les patients sans SpA. Nous pouvons mettre en parallèle nos données avec celles du travail réalisé par l'équipe danoise, qui a regardé les lésions IRM structurales et inflammatoires chez les patients avec SpA, mais également chez les patients non SpA, notamment les coureurs réguliers et les femmes en post-partum, et chez les sujets sains. Ils observent aussi la présence d'œdèmes osseux dans la majorité de ces groupes. Cependant, l'œdème était plus volontiers bilatéral chez les patients atteints de SpA, mais aussi chez les femmes en post-partum. On observe également une condensation sous-chondrale qui était présente régulièrement chez les patientes avec SpA, mais aussi encore une fois chez les femmes en post-partum. Les lésions de *backfill* et d'ankyloses étaient uniquement retrouvées chez les patients atteints de SpA. Il faut donc retenir que la présence d'œdèmes osseux, de remaniements graisseux et de scléroses sous-chondrales, associés ou non, ne signent pas le diagnostic de SpA et qu'il est réellement nécessaire de réaliser une analyse fine des articulations sacro-iliaques en IRM afin d'obtenir un diagnostic le plus fiable possible.

Hecquet S, Lustig JP, Verhoeven F et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging lesions in the sacro-iliac joints of healthy subjects and patients with spondyloarthritis. THU0527.
Seven S, Østergaard M, Morsel-Carlsen L et al. Anatomical location of sacroiliac joint mri lesions in patients with axial spondyloarthritis, postpartum women, patients with disc herniation, cleaning staff, runners and healthy persons. THU0541.

IMAGERIE

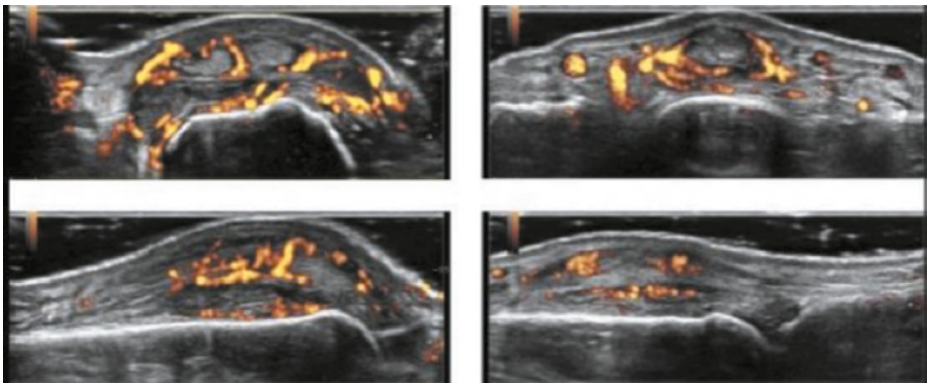
Péritendinite dans la PR : une théorie biomécanique ?

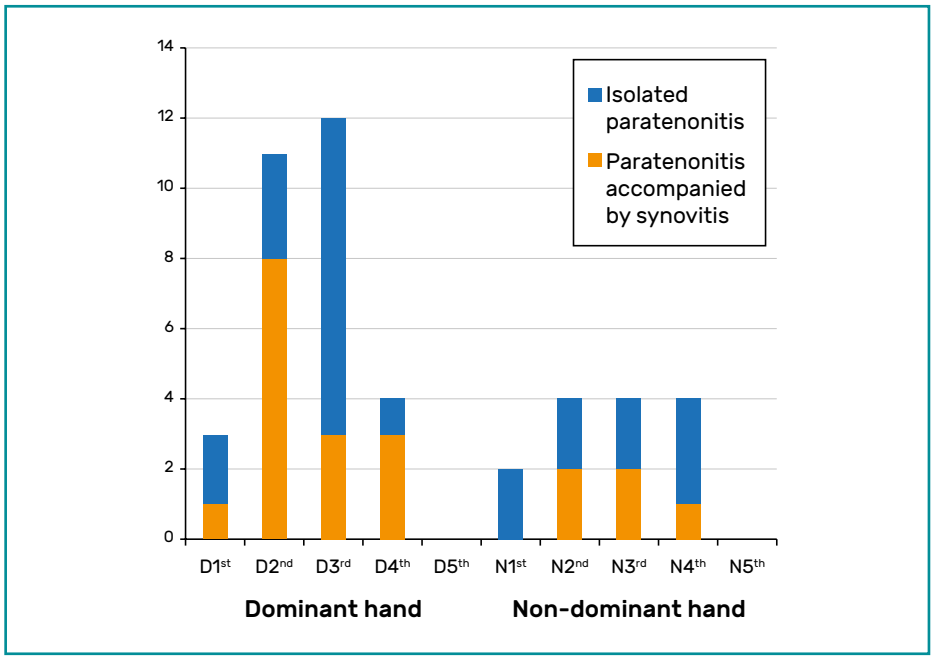
Pr Benoît Le Goff

Un travail a étudié de manière rétrospective 1 200 comptes rendus standardisés d'échographies de rhumatismes inflammatoires (utilisant le *scoring* simplifié US7) réalisées dans un centre depuis 2015. 44 péritendinites étaient rapportées chez 36 patients, principalement au cours de la PR (25 cas), les autres diagnostics étant deux cas de rhumatismes psoriasiques, quatre cas d'arthrites indifférenciées, un lupus et un Sjögren. Les auteurs ont différencié les péritendinites avec et sans synovite associées ***(figure)***.

De manière intéressante, ils ont trouvé que ces péritendinites se situaient de manière plus fréquente sur la main dominante et au niveau des 2e et 3e MCP. Comme on le voit, l'atteinte du tendon extenseur du 3e rayon était significativement moins associée à des synovites. De plus, le score global d'activité échographique était moindre chez les patients avec péritendinite isolée. Ces résultats ont conduit les auteurs à l'hypothèse d'une influence mécanique en partie à l'origine de ces péritendinites, expliquant à la fois l'atteinte de la main dominante et de la fréquence des lésions chez des patients par ailleurs non actifs sur le plan échographique.

Suzuki T, Shirai H. Clinical significance of finger extensor paratenonitis detected by musculoskeletal ultrasound. SAT0570.



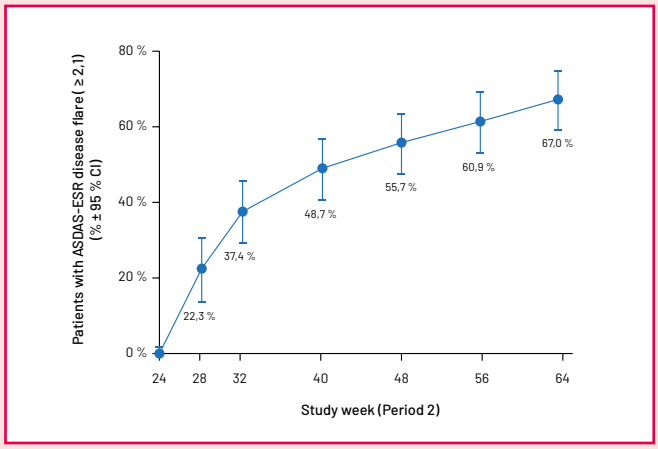


SPONDYLOARTHRITES

Peut-on raisonnablement arrêter l'étanercept dans la spondyloarthrite axiale en rémission ?

Dr Augustin Latourte

Le concept de « vacance thérapeutique » est de plus en plus étudié dans la spondyloarthrite axiale. L'étude de phase 4 RE-EMBARK, présentée en communication orale, a évalué l'arrêt de l'étanercept chez les patients avec spondyloarthrite axiale non radiographique qui avaient atteint la rémission (ou maladie « inactive », définie par un score ASDAS-CRP < 1,3) après 24 semaines de traitement (ce qui concernait 119 [57 %] des 209 patients inclus dans l'étude). Comme indiqué sur la ***figure***, 87 patients (75 %) qui avaient arrêté le traitement ont rechuté dans les 40 semaines, 22 % dans les 4 premières semaines et 50 % dans les 16 premières semaines suivant l'arrêt de l'étanercept. À titre de comparaison, dans l'étude EMBARK moins de 25 % des patients avaient rechuté dans les 40 semaines pendant lesquelles l'étanercept était maintenu après rémission. Dans les 12 semaines suivant la reprise de l'étanercept, seuls 54 (62 %) de ces 87 patients ont de nouveau atteint la rémission à 12 semaines. L'arrêt de l'étanercept ne semble pas être une option prudente chez ces patients.



Van den Bosch F, Wei JCC, Nash P et al. Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: results of re-embark, an open-label, phase iv trial. OP0107.

IMAGERIE

Atteintes structurales à l'IRM dans les spondyloarthrites : quelles sont les meilleures lésions et ou les chercher ?

Pr Benoît Le Goff

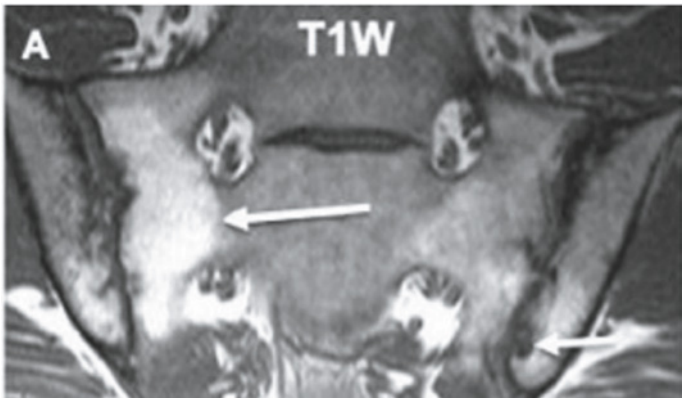
Le groupe ASAS IRM a récemment publié les définitions des changements structuraux visibles à l'IRM en complément de celles témoignant d'une activité inflammatoire : érosion, lésion graisseuse, métaplasie graisseuse d'une érosion, sclérose, ankylose et « *bone bud* » qui pourrait être traduite comme « bourgeon osseux », un début de comblement de l'articulation sans ankylose.

La question de cette étude était de déterminer le nombre et la localisation de ces lésions qui étaient le plus associées au diagnostic de spondyloarthrite. Il est important de noter que les patients considérés comme ayant une spondyloarthrite avaient une moyenne de suivi de 4,4 ans, il ne s'agissait donc pas de maladies récentes.

Au total, les auteurs ont trouvé trois candidats avec une très bonne spécificité (indiquée entre parenthèses) :

- la présence d'une érosion dans au moins deux coupes consécutive (95,0 % [89,3 - 98,1]),
- la présence d'une érosion dans trois quadrants ou plus (95,8 % [90,5 - 98,6])
- et la présence d'une métaplasie graisseuse de plus de 1 cm dans au moins un quadrant (95,0 % [89,3 - 98,1]).

Ces définitions privilégient la spécificité sur la sensibilité, qui est importante dans un diagnostic positif.



Coupe coronale oblique en séquence T1 montrant une érosion (en bas à droite) et une métaplasie graisseuse de la sacro-iliaque droite.

Maksymowych WP, Baraliakos X, Weber U et al. Preliminary definition of a positive mri for structural lesions in the sacroiliac joints in axial spondyloarthritis. OP0079.

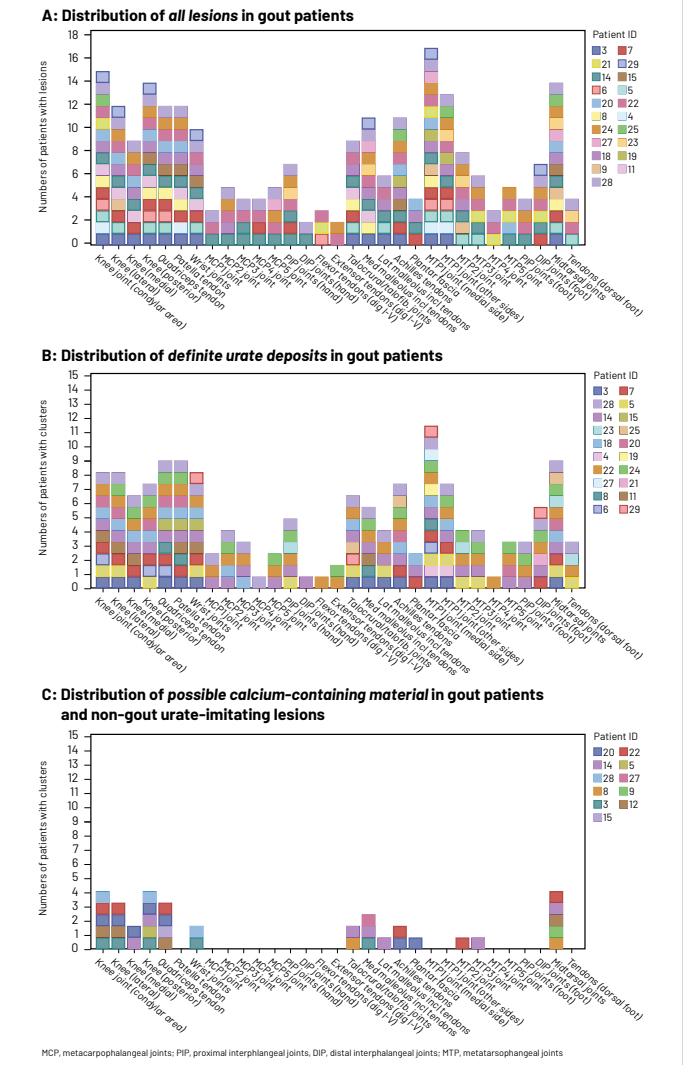
IMAGERIE

Les deux sites à regarder sur un scanner double énergie pour être sûr que c'est bel et bien un dépôt goutteux

Pr Benoît Le Goff

Le scanner double énergie pourrait être utile en pratique quotidienne s'il pouvait nous aider à différencier de manière assez précise les dépôts goutteux et calciques avec une bonne spécificité, et également d'évaluer l'évolution des dépôts sous traitement. Actuellement, la spécificité des images colorées obtenues est hélas encore mauvaise et dépend du logiciel fourni avec les scanners et des seuils utilisés pour coder les images. Une étude a examiné de manière précise les caractéristiques des dépôts codés en couleur par le logiciel, sur des DECT réalisés sur des patients goutteux (pieds, mains et genoux) confirmés par la ponction *vs* contrôle. Après analyse de toutes les données étaient considérés comme dépôts définitivement goutteux : gros volume + faible DECT ratio et haute densité. Les autres lésions codées en couleurs étaient soit des tissus conjonctifs (type tendons) ou des dépôts de calcium. Dans le graphique ci-contre, nous pouvons voir que la localisation des dépôts compte également beaucoup pour affirmer que le dépôt est réellement de la goutte. Deux localisations sortent du lot, car elles sont uniquement le siège de lésions considérées comme goutteuses : la première MTP et le tendon patellaire. De plus, une de ces deux localisations était toujours retrouvée chez les patients. Nous pourrions donc nous concentrer sur ces deux zones pour une analyse plus spécifique des scanners double énergie.

Nysom Christiansen S, Müller FC, Østergaard M et al. Properties and locations of color-coded dual energy CT lesions in gout patients – a systematic evaluation. OP0177.

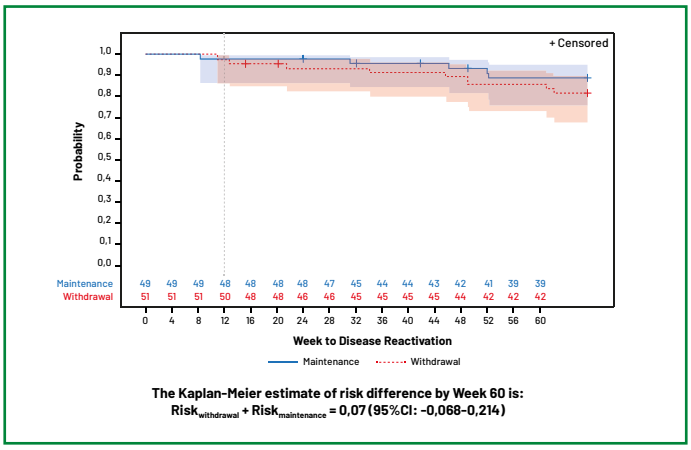


LP LUPUS

Arrêt possible du mycophénolate mofétil chez les lupus quiescents : résultats d'un essai randomisé

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Maintenir le mycophénolate mofétil (MMF) à long terme chez les patients lupiques non actifs (définis par un SELENA SLEDAI sans la biologie < 4) est source d'effets secondaires indésirables et représente un coût financier. L'objectif de cette étude randomisée multicentrique, sans aveugle, était de comparer 102 patients sur 60 semaines en deux bras de patients : ceux traités par MMF et ceux qui arrêtent le traitement. Les patients sélectionnés recevaient du MMF depuis au moins 2 ans pour une néphrite lupique et depuis au moins 1 an pour ceux n'ayant pas de néphrite lupique. La réactivation de la maladie était définie comme une rechute du SLEDAI nécessitant des immunosuppresseurs, ou une rechute du BILAG. L'évolution de ces deux groupes de patients montre sur la courbe de Kaplan-Meier que la réactivation de la maladie, la rechute du BILAG et du SLEDAI se chevauchent. Ces résultats nous montrent que le risque de réactivation de la maladie avec l'arrêt du MMF est inférieur à 15 % sur 60 semaines. En ce qui concerne les effets secondaires indésirables, ils étaient les mêmes dans les deux groupes, avec une petite supériorité des infections pour le groupe MMF. Cette étude intéressante nous rassure pour considérer l'arrêt du MMF chez des patients en rémission clinique.



Chakravarty E, Utset T, Kamen DL. Successful withdrawal of mycophenolate mofetil in quiescent sle: results from a randomized trial. OP0167.

LP LUPUS

Ustékinumab : une nouvelle molécule dans le traitement du lupus ?

Dr Sandrine Jousse-Joulin

Ronald Van Vollenhoven a présenté une étude de phase 2 sur l'ustékinumab dans le lupus et le ciblage de l'IL-12 et de l'IL-23. L'ustékinumab, un anti-IL-12/IL-23 est déjà utilisé dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. Pourquoi cibler l'IL-12 et l'IL-23 dans le lupus ? L'IL-12 et l'IL-23 font partie de la physiopathologie du lupus, puisque l'IL-12 aide au développement des lymphocytes T-helper, mais aussi des lymphocytes T folliculaires et des lymphocytes T cytotoxiques ; l'IL-23 entraîne la production de Th17 qui induit l'inflammation tissulaire. Une méta-analyse publiée en 2016 sur le lupus montrait l'intérêt de cibler l'IL-12 et l'IL-23 comme futur traitement potentiel du lupus. Cette étude est une étude de phase 2, multicentrique, contre placebo, randomisée, avec 60 patients qui vont bénéficier du bras ustékinumab, et 42 patients qui vont bénéficier du bras placebo. Les patients bénéficiant de l'ustékinumab vont recevoir une injection en intraveineuse à la semaine 0, puis une injection sous-cutanée toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 24. Le bras placebo va recevoir une injection en IV de placebo à la semaine 0, puis une injection sous-cutanée toutes les 8 semaines. À la semaine 24, le bras placebo pourra bénéficier du traitement sous-cutané d'ustékinumab jusqu'à la semaine 48. Il s'agit dans les deux bras de patients âgés d'une quarantaine d'années (avec plus de 80 % de femmes), dont la durée de la maladie est d'environ 9,5 ans avec un SLEDAI-2K très élevé (aux alentours de 9-10). La moyenne des corticoïdes est d'environ 10-11 mg dans ces deux bras. L'objectif principal est la réponse SRI-4 à la semaine 24, et les résultats montrent effectivement que les patients bénéficiant de l'ustékinumab atteignent cette réponse dans 62 % des cas *vs* 33 % dans le groupe placebo. Lorsque cette étude est poursuivie en ouvert à la semaine 48, la réponse SRI-4 est maintenue, ainsi que l'amélioration du SLEDAI-2K, et celle du CLASI. En ce qui concerne les effets secondaires, des infections légères par rapport au groupe placebo, mais comme attendu avec l'ustékinumab. Il n'y avait pas d'infections graves, pas de cas de tuberculose, pas de décès et pas de cancers signalés, comme attendu avec cette molécule. Ce sont des résultats très encourageants dont nous attendons la phase 3 qui est en cours, avec éventuellement un nouveau traitement pour nos patients lupiques.

Seridi L, Cesaroni M, Loza MJ. Association of baseline cytotoxic gene expression with ustekinumab response in systemic lupus erythematosus. OP0161.

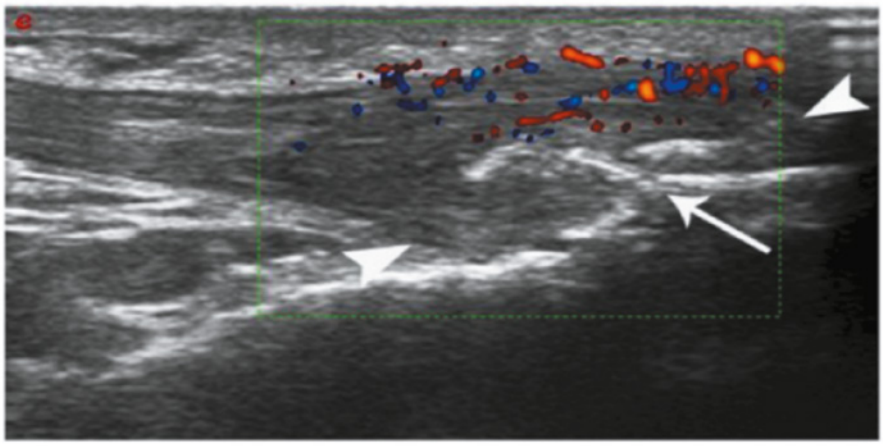
Img IMAGERIE

Quasiment tous les patients avec syndrome métabolique ont une atteinte structurale des enthèses !

Pr Benoît Le Goff

Soixante patients porteurs d'un syndrome métabolique (*International Diabetes Fundation Criteria*) ont bénéficié d'une échographie des enthèses « multi-sites ». La présence de lésions inflammatoires (0/1) et/ou structurales (0/1) était notée : 86 % des patients avaient au moins une lésion inflammatoire et… 95 % avaient au moins une lésion structurale. La présence de ces lésions était corrélée avec le poids, la présence d'un diabète et d'une douleur. La moitié de ces patients avaient également une hyperostose (plus fréquentes chez les patients âgés avec une inflammation à bas bruit). La grande prévalence d'atteinte des enthèses rapportées, par exemple chez les patients porteurs de psoriasis isolé, doit donc être interprétée avec précaution et les groupes contrôle de ces études devraient tenir compte de la fréquence des atteintes des enthèses dans le syndrome métabolique, également fréquent au cours du rhumatisme psoriasique.

Falsetti P, Conticini E, Baldi C et al. Diffuse enthesitis and low-grade inflammation in patients with metabolic syndrome: a clinical and ultrasound study. THU0520.



Img IMAGERIE

L'IRM dans la recherche de l'efficacité structurale des thérapeutiques (Étude TORTUGA)

Pr Alain Saraux

L'efficacité structurale des médicaments dans la spondylarthrite est difficile à démontrer. Mais l'IRM aujourd'hui, grâce au SPARCC structural qui est un système de mesure de l'atteinte en IRM, nous permet d'avoir une idée de l'effet d'un médicament par rapport à un placebo. Walter Maksymowich a présenté des résultats en IRM de l'étude TORTUGA sur l'aspect structural, sachant qu'il a déjà été montré que le filgotinib par rapport au placebo permettait de diminuer l'inflammation. Cette étude a consisté, en la réalisation d'une IRM initiale puis, à la semaine 12, chez 58 patients traités par filgotinib et 58 patients traités par placebo pour comparer l'atteinte structurale à terme entre les deux groupes. Et globalement, Walter Maksymowich a pu montrer qu'il y avait un effet sur les érosions, avec une diminution statistiquement significative, mais pas sur l'ankylose ni sur la métaplasie graisseuse au niveau des sacro-iliaques. Il s'agit donc d'une évaluation intermédiaire de l'évaluation structurale, au moins sur l'érosion, dès 12 semaines en IRM, pour estimer l'effet d'un médicament utilisé dans la spondylarthrite.

Maksymowych WP, Østergaard M, Landewé RBM et al. Impact of filgotinib on structural lesions in the sacroiliac joints at 12 weeks in patients with active axial spondyloarthritis: magnetic resonance imaging data from the double-blind, randomized tortuga trial. THU0377.

Cnv CONNECTIVITES

Ianalumab dans le syndrome de Sjögren

Pr Alain Saraux

À noter assez peu de communications très novatrices dans le domaine des connectivites pendant cet Eular. Dans le syndrome de Sjögren, une communication de Thomas Dörner qui est très intéressante avec l'ianalumab, un anti-BAFF qui est à la fois anti-BAFF et anti-lymphocyte B, ce qui lui donne une double activité. Jusqu'à présent, nous n'avions que l'anti-CD40, qui joue un peu sur les mêmes cibles puisqu'il empêche l'activation des lymphocytes B, et qui a montré une efficacité sur l'ESSDAI dans le syndrome de Sjögren. Dans cette nouvelle étude qui s'intéresse au même type de population, à savoir des patients qui ont un syndrome de Sjögren classique, avec un ESSDAI > 6, quatre bras ont été comparés : un bras qui avait de l'ianalumab, à 300 mg, deux bras qui avaient une dose beaucoup plus faible, 5 et 50 mg, et un bras placebo. Et bien par rapport au bras placebo, l'ianalumab 300 mg est nettement plus efficace sur l'ESSDAI. Cependant, il n'a pas été noté de différence sur l'ESSPRI, ce qui suggère qu'effectivement l'ESSPRI n'est probablement pas un très bon outil pour juger de l'efficacité d'un médicament, peut-être parce qu'il y a une forte variabilité des échelles visuelles analogiques au quotidien, ce qui pourrait diminuer la possibilité de mesurer un changement. Cette étude confirme l'efficacité d'une voie dirigée contre BAFF et B dans le syndrome de Sjögren avec une tolérance qui paraît satisfaisante en dehors des réactions au point d'injection chez 51 % des patients. C'est une nouvelle piste, peut-être pour l'un des traitements de demain avec le CD40 dans le syndrome de Sjögren qui a donc maintenant des biologiques montrant leur efficacité sur l'ESSDAI.

Dörner T, Bowman SJ, Fox R et al. Ianalumab (vay736), a dual mode of action biologic combining baff receptor inhibition with b cell depletion, reaches primary endpoint for treatment of primary sjogren's syndrome. OP0302.