

RHUMATOS

L'EXPERTISE PRATIQUE EN RHUMATOLOGIE

N° 179 • Volume 19 • Décembre 2022 • 25 €

ACR 2022

LES TOPS 5

Philadelphie

Spondyloarthrite axiale

Efficacité thérapeutique, facteurs associés...

Pr Daniel Wendling

Rhumatisme pédiatrique

Des nouveautés en thérapeutique

Pr Valérie Devauchelle

Ostéoporose

Diagnostic et efficacité des thérapeutiques

Dr Dominique Clerc

Polyarthrite rhumatoïde

Traitements préventifs de la PR

Pr Éric Toussiot

Polyarthrite rhumatoïde

Interventions non pharmacologiques

Pr Jacques Morel

Arthrose

Nouveautés thérapeutiques

Dr Augustin Latourte

Arthropathies microcristallines

Nouveaux gènes, facteurs prédictifs et alimentaires

Pr Hang-Korn Ea

Maladies auto-immunes

Recommandations, nouveautés et futures thérapeutiques

Dr Marc Scherlinger

Rhumatisme psoriasique

Quelle efficacité et quelle tolérance des traitements ciblés ?

Pr Arnaud Constantin

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier
 • Rédactrice : Gaëlle Monfort • Secrétaire de rédaction :
 Valérie Bansillon • 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, avenue Berthelot
 - ZAC de Mercières - BP 60524 - 60205 Compiègne Cedex

▷ RÉDACTEURS EN CHEF

Dr Dominique Clerc (Paris) et
 Pr Thierry Schaeverbeke (Bordeaux).

▷ COMITÉ DE LECTURE

Dr Didier Alcaix (Le Havre), Pr Yannick Allanore (Paris),
 Dr Laure Artru (Le Mans), Dr Laurence Bellaïche (Paris),
 Dr Michel Bodin (Griselles), Pr Valérie Bousson (Paris),
 Dr Olivier Brocq (Monaco), Dr Agnès Chabot (Paris),
 Pr Gérard Chalès (Rennes), Pr Arnaud Constantin
 (Toulouse), Dr Philippe Dieudé (Paris), Dr Patrick Djian
 (Paris), Pr Hang-Korn Ea (Paris), Dr Olivier Fichez (Saint-
 Raphaël), Dr Gilles Hayem (Boulogne-Billancourt), Pr Éric
 Houvenagel (Lomme), Dr Frédéric Jacq (Paris), Dr Alain
 Karneff (Versailles), Pr Isabelle Koné-Paut (Le Kremlin-
 Bicêtre), Dr Frédéric Lavie (Le Kremlin-Bicêtre), Pr Thierry
 Lequerré (Rouen), Pr Frédéric Lioté (Paris), Dr Bernard
 Maillet (Moulins), Pr Yves Maugars (Nantes), Pr Bernard
 Mazières (Toulouse), Dr Henri Nataf (Mantes-la-Jolie),
 Pr Souhaïbou Ndongo (Dakar), Dr Édouard Pertuiset
 (Pontoise), Dr Éric Roulot (Paris), Dr Didier Rousseau
 (Paris), Dr Philippe Thelen (Paris), Dr Philippe
 Thomas (Metz), Dr Anne Tournadre (Clermont-Ferrand),
 Dr Jean-Marc Ziza (Paris).

▷ COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Bernard Bannwarth (Bordeaux), Pr Thomas Bardin
 (Paris), Dr Karine Briot (Paris), Pr Alain Cantagrel
 (Toulouse), Pr Bernard Cortet (Lille), Pr Valérie
 Devauchelle-Pensec (Brest), Dr Henri Dorfmann
 (Paris), Pr Jean-Denis Laredo (Paris), Pr Frédéric
 Lioté (Paris), Dr Catherine Marty (Garches), Pr Bernard
 Mazière (Toulouse), Pr Thao Pham (Marseille), Pr Pierre
 Quartier (Paris), Pr Anne Redondo (Clichy), Dr Jacques
 Rodineau (Paris), Pr Christian Roux (Paris), Pr Alain Saraux
 (Brest), Pr Richard Trèves (Limoges), Pr Daniel Wendling
 (Besançon), Pr Pierre Youinou (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 : 1126T85687

ISSN : 1771-0081

Mensuel : 10 numéros par an

Abonnement au prix de 179 € 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.



■ DOSSIER

P. 470

TOP 5 - ACR 2022

Philadelphie

■ **Spondyloarthrite axiale** P. 470

Efficacité thérapeutique, facteurs associés...

Pr Daniel Wendling (Besançon)

■ **Rhumatisme pédiatrique** P. 483

Des nouveautés en thérapeutique

Pr Valérie Devauchelle (Brest)

■ **Polyarthrite rhumatoïde** P. 488

Traitements préventifs de la PR

et interventions non pharmacologiques

Pr Éric Toussirot (Besançon) & Pr Jacques Morel (Montpellier)

■ **Rhumatisme psoriasique** P. 502

Quelle efficacité et quelle tolérance des traitements ciblés ?

Pr Arnaud Constantin (Toulouse)

■ **Ostéoporose** P. 512

Diagnostic et efficacité des thérapeutiques

Dr Dominique Clerc (Paris)

■ **Maladies auto-immunes** P. 518

Recommandations, nouveautés et futures thérapeutiques

Dr Marc Scherlinger (Strasbourg)

■ **Arthropathies microcristallines** P. 526

Nouveaux gènes, facteurs prédictifs et alimentaires

Pr Hang-Korn Ea (Paris)

■ **Arthrose** P. 533

Nouveautés thérapeutiques

Dr Augustin Latourte (Paris)

■ BULLETIN D'ABONNEMENT P. 482, 497

■ ACTUALITÉS P. 511, 524, 532



Retrouvez-nous sur
www.rhumatos.fr

Consultez la bibliothèque numérique

Assemblé à cette publication : 1 bulletin d'abonnement (2 pages).
 Images de couverture : © DR

L'équipe de rédacteurs scientifiques intégrée à la
 rédaction et la validation systématique par les auteurs
 et les rédacteurs en chef garantissent la qualité des
 articles de la revue *Rhumatos*.
Rhumatos répond aux critères d'exigence de la presse :
 - Distinction des espaces publicitaires et des
 publi-rédactionnels par rapport aux articles
 scientifiques.
 - Déclaration des liens d'intérêt demandée aux auteurs.
 - Membre du SPEPS (Syndicat de la presse et de
 l'édition des professionnels de santé).
 - Accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des
 publications et agences de presse).

Top 5 Spondyloarthrite axiale

Efficacité thérapeutique, facteurs associés...

Pr Daniel Wendling

Service de rhumatologie, CHU, Université de Franche-Comté, Besançon

POINTS CLÉS

- Efficacité du bimékizumab dans l'axSpA non radiographique.
- Modalités d'adaptation des doses du golimumab dans l'axSpA non radiographique inactive.
- Même efficacité structurale du sécukinumab et de l'adalimumab dans l'axSpA radiographique à 2 ans.
- axSpA difficile à traiter : les facteurs associés.
- L'extinction des signaux inflammatoires IRM sous traitement à 6 mois est associée à une réponse clinique à 12 mois.

TOP 1 - BIMÉKIZUMAB DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE

Le bimékizumab (BKZ) est un anticorps monoclonal IgG1 qui inhibe sélectivement l'IL-17F en plus de l'IL-17A. Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active, le BKZ a démontré une efficacité soutenue et a été bien toléré jusqu'à 156 semaines dans une étude de phase 2b, et jusqu'à 24 semaines dans l'étude de phase 3 BE MOBILE 2. Cette étude présente les résultats de l'efficacité et de la tolérance du BKZ par rapport au placebo (PBO) chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (nr-axSpA) jusqu'à la 24^e semaine de l'étude pivotale de phase 3 en cours, BE MOBILE 1.

BE MOBILE 1 (NCT03928704) comprend une période de 16 semaines en double aveugle, contrôlée par

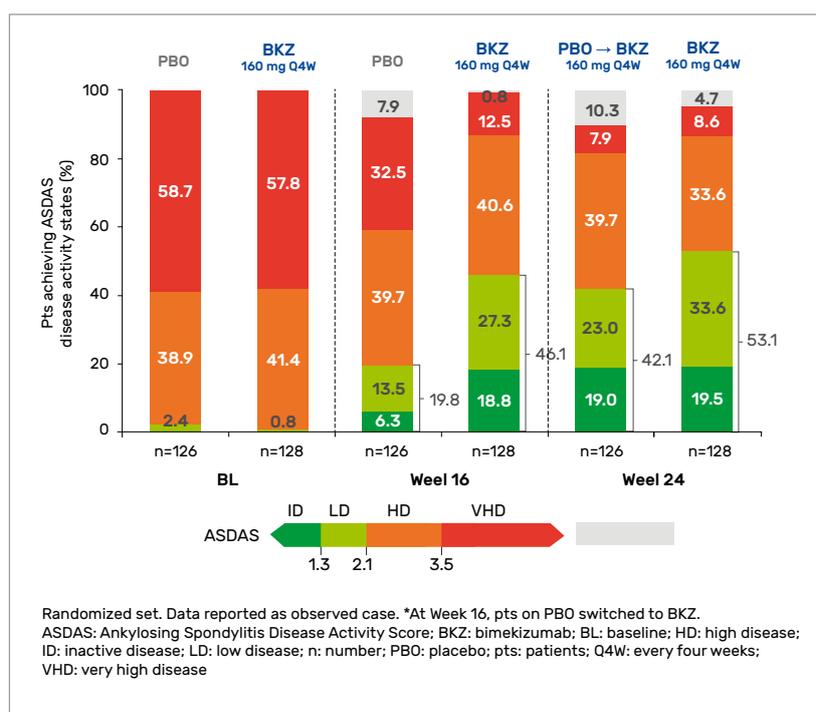


Figure 1 - Niveaux ASDAS en fonction du temps.

PBO et une période d'entretien de 36 semaines. Les patients étaient âgés de ≥ 18 ans, présentaient un BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 au départ (BL), et une sacro-iliite à l'IRM et/ou une CRP élevée au dépistage. Les patients ont été randomisés 1:1 BKZ 160 mg Q4W:PBO. À partir de la semaine 16, tous les patients ont reçu BKZ 160 mg Q4W. Les critères d'efficacité primaires et secondaires ont été évalués à la semaine 16 et jusqu'à la semaine 24. Les effets indésirables apparus pendant le traitement (TEAE) sont rapportés chez les patients ayant reçu ≥ 1 dose de BKZ selon le terme jusqu'à la semaine 24.

Sur 254 patients randomisés (BKZ : 128 ; PBO : 126), 244 (96,1 %) ont terminé la semaine 16, et 240 (94,5 %) la semaines 24. Les caractéristiques des BL étaient comparables entre les groupes : âge moyen 39,4 ans, durée des symptômes 9,0 ans ; 45,7 % des patients étaient des femmes, 77,6 % HLA-B27+ et 10,6 % des répondeurs inadéquats au TNFi (IR).

À la semaine 16, le critère principal (ASAS40 : 47,7 % BKZ vs 21,4 % PBO ; $p < 0,001$) et tous les critères secondaires classés ont été atteints. Les réponses ASAS40 à la semaine 16 étaient cohérentes dans les populations naïves de TNFi (46,6 % BKZ vs 22,9 % PBO) et TNFiIR (60,0 % BKZ vs 11,8 % PBO). Les réponses ont été rapides avec BKZ, y compris chez les patients PBO qui sont passés à BKZ à la semaine 16, et ont augmenté jusqu'à la semaine 24 (Fig. 1). À la semaine 24, >50 % des patients randomisés sous BKZ ont atteint un ASDAS $< 2,1$ (Fig. 1).

Des réductions substantielles par rapport à BL des scores d'inflammation à l'IRM de l'articulation

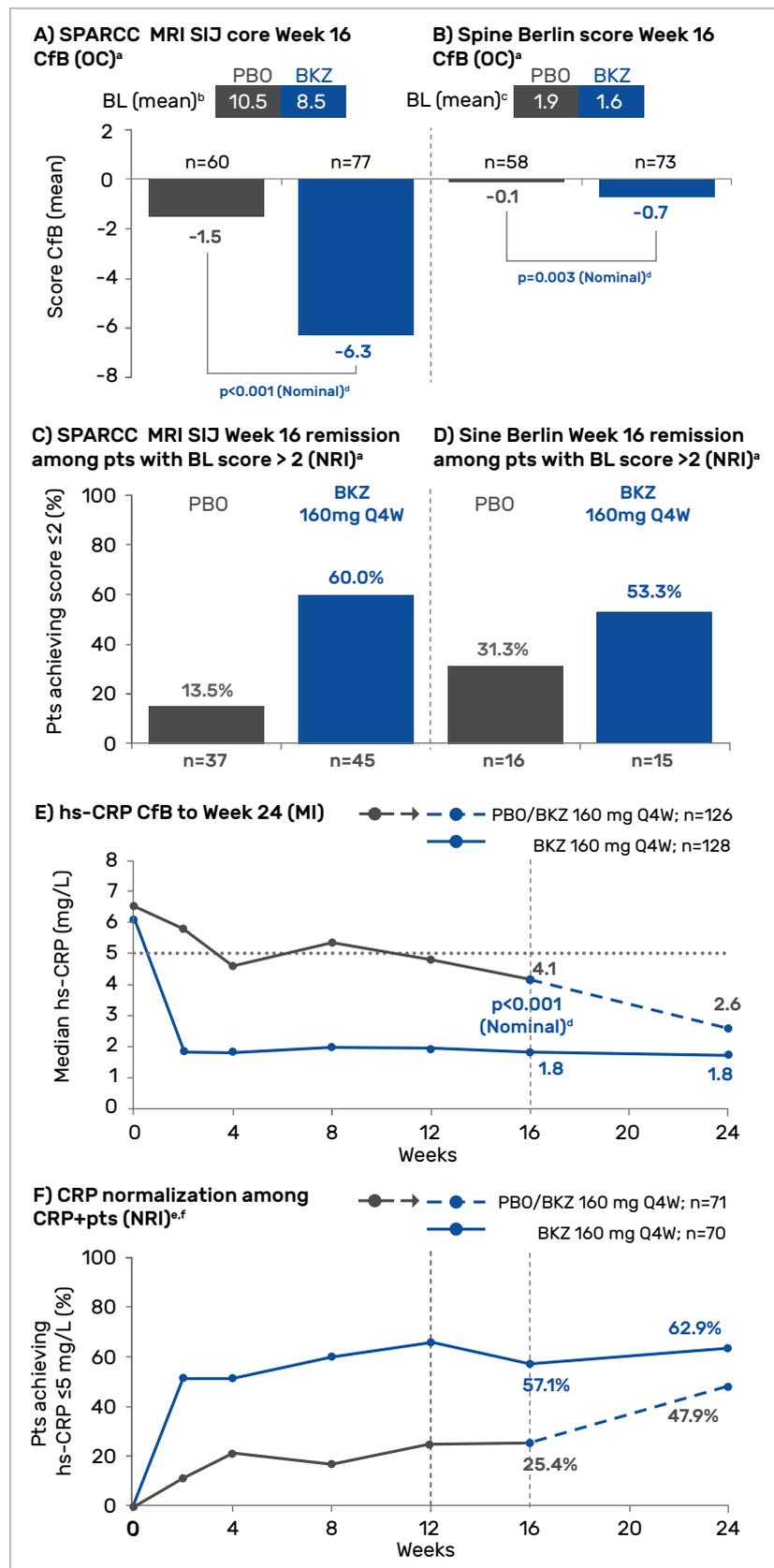


Figure 2 - Signes objectifs d'inflammation (IRM et CRP) sous traitement.

sacro-iliaque (score SPARCC) et de la colonne vertébrale (score de Berlin) à la semaine 16, et de la CRP ultrasensible à la semaine 2, ont été obtenues avec BKZ par rapport au PBO. Une plus grande proportion de patients présentant des scores SPARCC IRM SIJ et Berlin IRM Spine >2 au moment de l'examen BL a obtenu une rémission IRM (score ≤2) à la semaine 16 avec BKZ vs PBO. Parmi les patients CRP+ (CRP-us > 5,0 mg/l), une plus grande proportion traitée par BKZ vs PBO a atteint une normalisation (CRP-us ≤ 5,0 mg/l) de la CRP jusqu'à la semaine 16. Pour les patients qui sont passés du PBO au BKZ à la semaine 16, les taux de normalisation à la

semaine 24 se sont rapprochés de ceux observés chez les patients randomisés BKZ. (Fig. 2). Jusqu'à la semaine 24, 124/244 (50,8 %) patients ont présenté ≥1 TEAE ; les plus fréquents étaient une infection des voies respiratoires supérieures (7,0 %), une rhinopharyngite (6,6 %), une pharyngite (2,9 %) et une candidose orale (2,9 %). Tous les cas de candidose orale étaient non graves et non systémiques, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Jusqu'à la semaine 24, l'incidence des EI graves était faible (0,4 %). Aucun cas de MICI, de tuberculose active, de MACE ou de décès n'a été signalé ; l'incidence de l'uvéïte était faible (0,8 %).

Conclusion : La double inhibition de l'IL-17A et de l'IL-17F par le BKZ chez des patients atteints de nr-axSpA active a entraîné des améliorations rapides et cliniquement pertinentes des résultats d'efficacité par rapport au PBO, y compris la suppression de l'inflammation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

• Deodhar A, van der Heijde D, Gensler L et al. Bimekizumab Improves Signs and Symptoms, Including Inflammation, in Patients with Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24-Week Efficacy & Safety from a Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study. ACR 2022 : 0544.

TOP 2 - ADAPTATION POSOLOGIQUE DU GOLIMUMAB DANS LA axSpA NON RADIOGRAPHIQUE INACTIVE : ÉTUDE CONTRÔLÉE

Les résultats de l'essai de phase 3 GO-AHEAD démontrent l'efficacité et l'innocuité du golimumab (GLM) dans le traitement de la nr-axSpA. Cette étude évalue l'effet du retrait du GLM sur l'incidence d'une poussée d'activité de la maladie et caractérise la réponse clinique après le retraitement par GLM en cas de poussée de la maladie.

Cette étude de retrait en groupe parallèle de phase 4 (GO-BACK) a inclus des adultes, âgés de 18 à 45 ans, présentant une nr-axSpA active depuis ≤ 5 ans, des douleurs rachidiennes de ≥ 3 mois, des signes objectifs d'inflammation et une intolérance ou une réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Au cours de la période 1, les participants ont reçu du GLM sous-cutané en ouvert (OL) tous les mois pendant une durée maximale de 10 mois.
- Au cours de la période 2, les participants dont la maladie était inactive ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir soit un placebo mensuel (PBO, abandon du traitement), soit

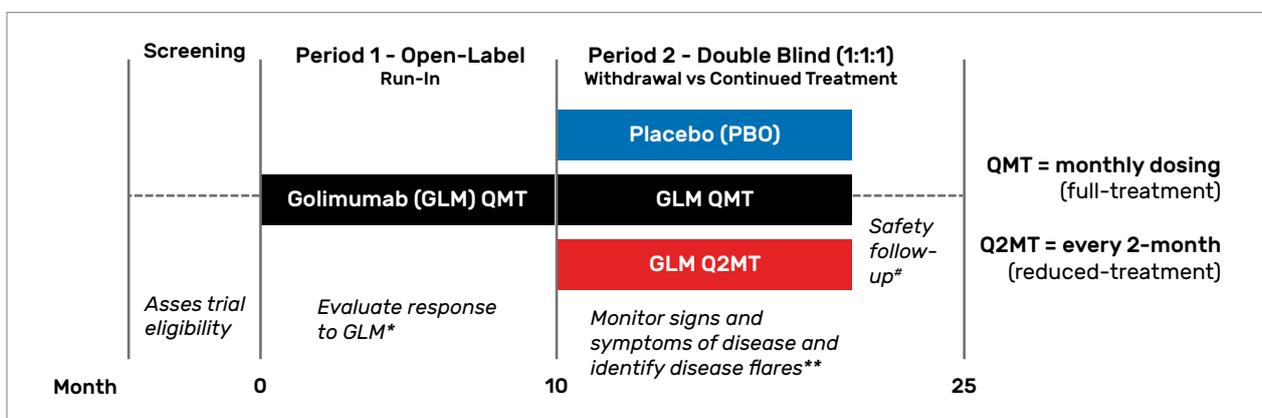


Figure 3 - Schéma de l'étude.

un traitement continu par GLM administré tous les mois (GLM QMT, traitement complet) ou tous les 2 mois (GLM Q2MT, traitement réduit).

Les participants qui n'ont pas eu de poussée de la maladie ont poursuivi le traitement randomisé pendant ~12 mois, tandis que les participants ayant eu une poussée de la maladie ont interrompu le traitement randomisé et ont repris le dosage mensuel du GLM (Fig. 3). Tous les participants ont été suivis pour des raisons de sécurité jusqu'à environ 3 mois après leur dernière dose. Le critère d'évaluation principal était la proportion de participants sans poussée de la maladie lors de la poursuite du traitement par GLM (GLM QMT ou GLM Q2MT) par rapport au retrait du GLM (PBO). Parmi les participants randomisés pour le GLM QMT ou le PBO qui ont connu une poussée de la maladie, la réponse clinique à un retraitement mensuel par GLM a été évaluée comme critère secondaire.

Sur les 323 participants de la période 1, 188 ont atteint une maladie inactive et étaient éligibles pour un retrait du traitement. Au départ, les participants de la période 2 avaient une durée médiane des symptômes de la maladie de 8 ans, un âge médian de 32,0 ans, 70,4 % étaient des hommes. La poursuite du traitement GLM (QMT ou Q2MT) était supérieure à l'arrêt du traitement ($p < 0,001$), avec une plus grande proportion de participants GLM QMT n'ayant aucune poussée de la maladie par rapport au GLM Q2MT (50,1 % vs 34,4 %) (Fig. 4). De même, le délai avant la première poussée était significativement plus long

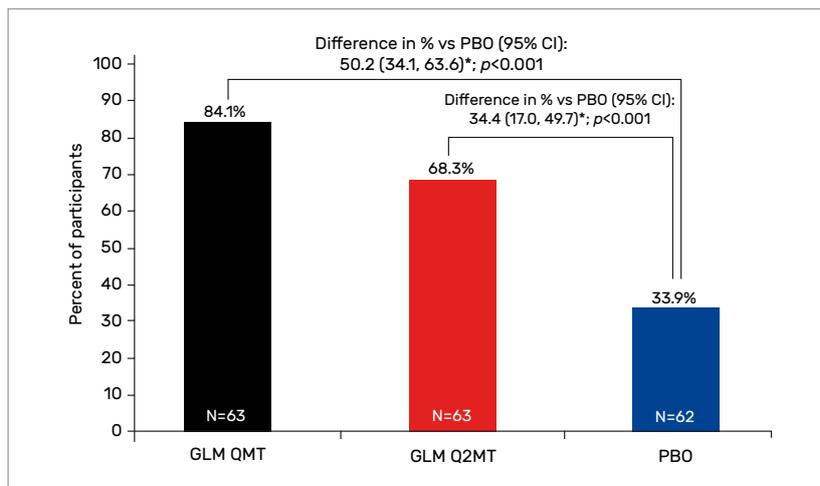


Figure 4 - Proportion de patients sans poussée de la maladie (période 2 - double insu).

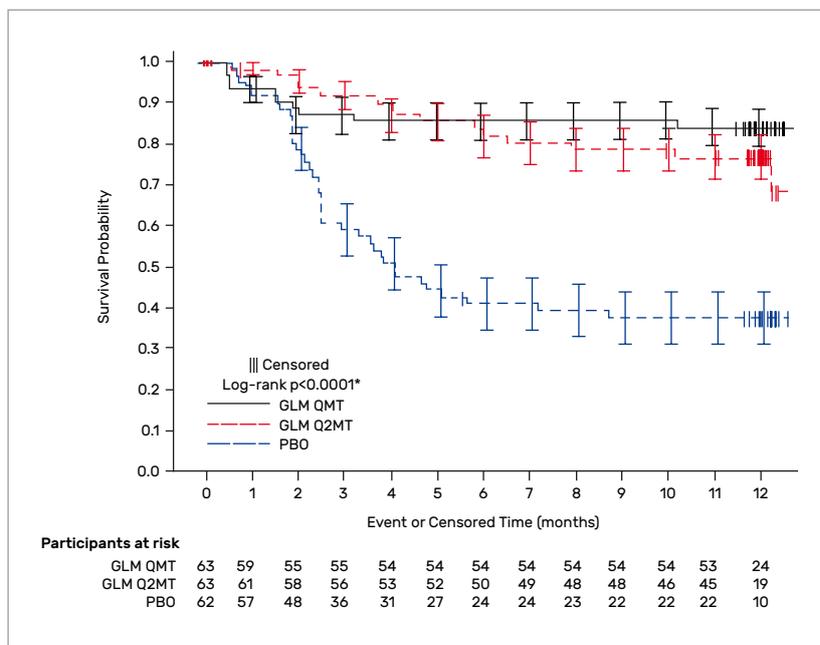


Figure 5 - Délai d'apparition de la première poussée (période 2 - double insu).

(log-rank $p < 0,0001$) pour les participants poursuivant le traitement GLM par rapport au groupe PBO (Fig. 5). Sur les 53 participants qui ont eu une poussée confirmée de la maladie, 51 (96,2 %) ont obtenu une réponse clinique au GLM dans les 3 premiers mois du retraitement. Les événements indésirables (EI) étaient conformes

au profil de sécurité connu du GLM. Tout au long de l'étude, il n'y a pas eu de décès ou d'événements indésirables graves liés au médicament. Au cours de la période 2, les incidences d'EI graves (1,6 %) et d'EI non graves liées au médicament (5,8 %) étaient faibles et comparables dans les deux groupes de traitement.

Conclusion : Chez les participants atteints de nr-axSpA active qui ont atteint une maladie inactive après 10 mois de traitement par GLM, la poursuite du traitement par GLM offre une protection supérieure contre les poussées de la maladie par rapport à

l'arrêt du traitement par GLM. Le GLM était généralement sûr et bien toléré, avec une incidence comparable d'EI dans tous les groupes de traitement.

• Weinstein C, Sliwinska-Stanczyk P, Hala T et al. Continuing (Full or Re-

duced Treatment) versus Withdrawing from Golimumab Treatment in Patients with Non-radiographic Spondylarthritis Who Achieved Inactive Disease: Efficacy and Safety Results from a Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal and Retreatment Study (GO-BACK). ACR 2022 ; 0545.

TOP 3 - ÉTUDE FACE-FACE SÉCUKINUMAB-ADALIMUMAB : EFFET STRUCTURAL (ÉTUDE SURPASS)

Les médicaments biologiques sont cliniquement efficaces chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale, y compris la spondyloarthrite axiale radiographique. Il existe peu de données sur l'effet des médicaments biologiques sur le ralentissement de la progression radiographique chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique. Les données à 2 ans de MEASURE 1 ont montré une faible progression radiographique avec le sécukinumab (SEC). SURPASS est la première étude en face-face dans l'axSpA radiographique qui a comparé l'effet du SEC par rapport au biosimilaire de l'adalimumab (SDZ-ADL) sur la progression radiographique du rachis. Dans cette étude de phase 2b, des patients bio-naïfs atteints de r-axSpA active avec un indice BASDAI ≥ 4 , un score de douleur rachidienne ≥ 4 (0-10), un score total de douleur dorsale ≥ 40 mm (0-100 mm), et avec une protéine C-réactive de haute sensibilité (hs-CRP) ≥ 5 mg/l ou ≥ 1 syndesmophyte sur la radiographie rachidienne ont été randomisés (1 : 1 : 1) à SEC (150/300 mg ; en aveugle) ou SDZ-ADL (40 mg ; en ouvert). Les radiographies et les IRM ont été

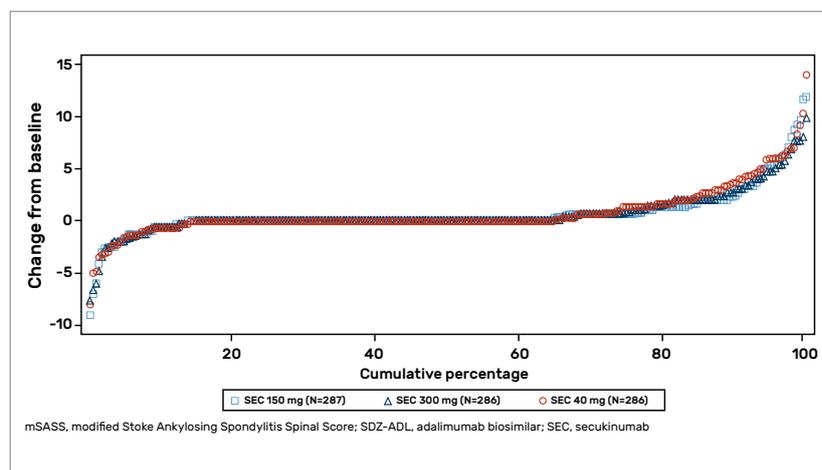


Figure 6 - Variation du score mSASSS entre semaines 0 et 104.

revues par trois lecteurs centraux indépendants, en aveugle par rapport au bras de traitement et à la chronologie des images. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients sans progression radiographique (changement par rapport à la ligne de base [delta] du score modifié de Stoke AS [mSASSS] $\leq 0,5$; score moyen des lecteurs) sous SEC vs SDZ-ADL à la semaine 104 (test de supériorité). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation du score mSASSS à la semaine 104, la proportion de patients avec ≥ 1 syndesmophyte au départ (BSL)

sans nouveau(x) syndesmophyte(s) à la semaine 104, la variation du score d'inflammation de l'articulation sacro-iliaque (SI) de Berlin par IRM, la modification du score de Berlin par IRM du rachis (ASspMRI-a) et la sécurité. Au total, 859 patients ont reçu SEC 150 mg (n = 287), 300 mg (n = 286), ou SDZ-ADL (n = 286). Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à BSL étaient équilibrées. Avec 78,5 % d'hommes, un âge moyen de 42,1 ans, un mSASSS de 16,6, un BASDAI de 7,1, une hsCRP de 20,4 mg/l et 73 % avec

Tableau 1 - Pourcentage de patients avec syndesmophyte à *baseline* et sans nouveau syndesmophyte à la semaine 104.

Treatment Group	n (%)	Patient with no new syndesmophytes(s) (%)	Estimated Mean (95% CI)	Comparison	Marginal Difference	95% CI	Nominal P-value
SEC 150 mg (N=287)	211 (73.5)	53.3	57.22 (50.16 to 64.28)	vs SDZ-ADL 40 mg	-5.62 to 14.27	4.32	0.3938
SEC 300 mg (N=286)	204 (71.3)	53.8	53.98 (46.19 to 61.78)	vs SDZ-ADL 40 mg	-9.13 to 11.31	1.09	0.8345
SDZ-ADL 40 mg (N=286)	212 (74.1)	56.9	52.89 (45.54 to 60.24)	-	-	-	-

CI, confidence interval; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; n, number of patients with measures at baseline visit; SDZ-ADL, adalimumab biosimilar; SEC, secukinumab A patient was considered to have a syndesmophyte if ≥ 1 reader assessed mSASSS score of 22 for any individual vertebral corner
Estimated mean, marginal difference, 95% confidence interval, and p-value are from a logistic regression model with treatment as a factor and baseline count of vertebral corners with syndesmophyte as a covariate using marginal standardization method.

≥ 1 syndesmophyte, cette population présentait un risque élevé de progression radiographique. Les scores moyens d'œdème à l'IRM du BSL étaient de 1,6 à 2,5 pour l'articulation sacro-iliaque et de 2,6 à 3,4 pour la colonne vertébrale. À la semaine 104, la proportion de patients sans progression radiographique (delta-mSASSS $\leq 0,5$) était de 66,1, 66,9 et 65,6 % dans les bras SEC 150 mg, 300 mg et SDZ-ADL, respectivement (p = ns, les deux doses SEC). Le taux moyen de delta-mSASSS était de 0,54, 0,55 et 0,72 dans les groupes SEC 150 mg, 300 mg et SDZ-ADL, respectivement. Des taux similaires de delta-mSASSS ont été observés dans

tous les bras (Fig. 6). Globalement, 56,9, 53,8 et 53,3 % des patients des bras SEC 150 mg, 300 mg et SDZ-ADL, respectivement, avec un BSL ≥ 1 syndesmophyte(s), n'ont pas développé de nouveau(x) syndesmophyte(s) à la semaine 104 (Tab. 1). À la semaine 16, les scores moyens (SE) delta-IRM SIJ étaient de -1,22 (0,14), -1,10 (0,14), et -1,51 (0,14), et les scores moyens delta-IRM colonne vertébrale étaient de -1,43 (0,14), -1,59 (0,15), -2,31 (0,15) dans les bras SEC 150 mg, 300 mg, et SDZ-ADL, respectivement. Globalement, 79,7, 81,8 et 84,2 % des patients ont présenté ≥ 1 événement indésirable (EI), et 14,0, 10,2 et 11,2 % des

patients ont présenté des EI graves dans les bras SEC 150 mg, 300 mg et SDZ-ADL, respectivement.

Conclusion : La progression radiographique rachidienne sur 2 ans était faible, sans différence significative entre les bras SEC et SDZ-ADL. La sécurité était conforme aux profils de sécurité bien établis de SEC et SDZ-ADL.

• Baraliakos X, Ostergaard M, Poddubnyy D et al. Effect of Secukinumab versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Randomized Phase IIIb Study. ACR 2022 ; L15.

TOP 4 - SPA DIFFICILE À TRAITER

À l'instar de ce qui a été décrit dans la PR, certains auteurs se posent la question de l'éventualité de SpA difficile à traiter (D2T = *difficult to treat*). Les auteurs ont cherché à déterminer s'il existe une variation significative à utiliser des produits biologiques chez les patients axSpa et à identifier les facteurs qui y sont associés.

Pour ce faire, ils ont recueilli des données rétrospectives de tous les patients atteints de spondyloarthrite axiale qui avaient reçu un traitement biologique pour leur maladie dans leur centre. Le critère d'évaluation était l'utilisation élevée de produits biologiques (définie comme l'utilisation ≥ 3 produits biologiques/tsDMARD

et/ou ≥ 2 voies biologiques ciblées pour le traitement). Ils ont utilisé une analyse de régression logistique multivariée pour identifier les facteurs cliniques associés. Ils ont analysé l'âge, le sexe, l'IMC, la présence concomitante de douleurs chroniques généralisées, la positivité de HLA-B27, la présence de rxSpa, les manifestations

extra-articulaires de la maladie, le délai d'initiation du traitement biologique à partir du diagnostic et les mesures de l'activité de la maladie (BASDAI, EVA de la douleur, BASFI et CRP) pour rechercher des prédicteurs significatifs. De plus, ils ont effectué une analyse de cluster sur la cohorte pour voir si la réponse au traitement biologique est un facteur déterminant dans la formation des clusters (Fig. 7).

Sur un total de 227 patients dans la cohorte axSpA, 166 (71 % d'hommes, âge moyen 48 ans) avaient reçu un traitement biologique. Parmi eux, 62 (27 %) répondaient à la définition d'un usage élevé de produits biologiques. L'analyse a permis d'identifier quatre facteurs qui étaient significativement associés au résultat :

- la positivité du HLA-B27 (corrélation positive),
- le temps écoulé avant le début du traitement biologique depuis le diagnostic (corrélation négative),
- la douleur chronique généralisée concomitante (corrélation négative)
- et l'indice BASDAI global concernant les produits biologiques (corrélation positive).

Une analyse de sous-groupes des patients axSpa souffrant de douleur chronique généralisée a révélé deux associations significatives avec le statut D2T :

- le sexe féminin (corrélation positive)
- et le BASDAI agrégé (significativement plus élevé).

L'analyse en cluster a révélé trois groupes distincts et les principaux facteurs de ségrégation étaient :

- le sexe du patient,
- le diagnostic de douleur chronique généralisée,

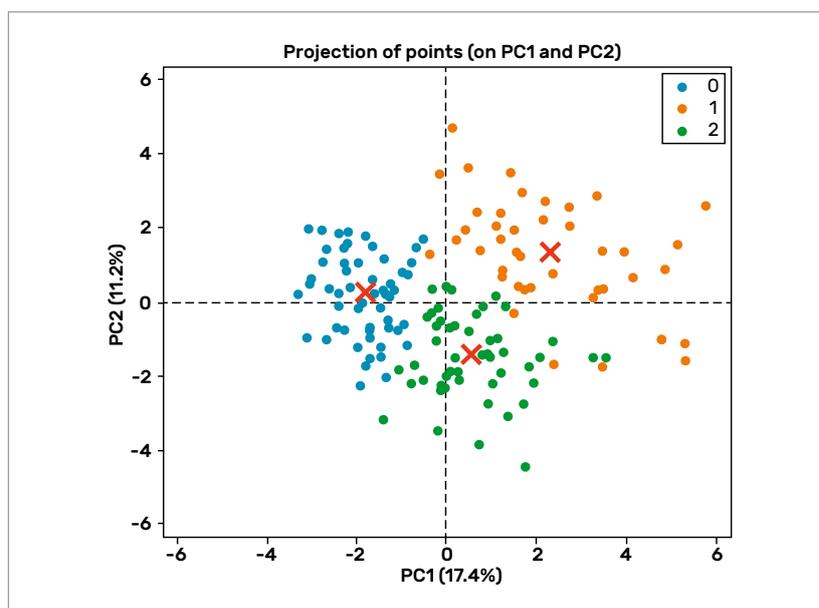


Figure 7 - Regroupement des patients axSpa sur la base du phénotype et de la réponse au traitement.

- le poids de l'activité de la maladie
- et la réponse au traitement biologique (TNFi et IL-17i).

Pour ces auteurs, il existe une cohorte significative de patients atteints de spondyloarthrite axiale qui répond aux critères de forte utilisation de produits biologiques (D2T), définie plus haut. La positivité pour le gène HLA-B27, une réponse moindre aux traitements non biologiques (évaluée par le temps écoulé entre le début du traitement biologique et le diagnostic de la maladie) et une valeur plus élevée du BASDAI sont associées à une plus grande utilisation des produits biologiques. Le BASFI s'est révélé être une mesure de l'activité de la maladie sous-utilisée, car il n'a pas influencé le changement de médicament biologique. Un diagnostic concomitant de douleur chronique généralisée présente la caractéristique déroutante d'être associé à un BASDAI global plus élevé mais à

une utilisation plus faible de produits biologiques, ce qui révèle l'incidence de ce diagnostic sur la prise de décision clinique. Dans l'analyse en cluster, il a été constaté que les phénotypes cliniques n'influençaient pas la séparation, qui était plutôt déterminée par le fardeau de la maladie, la réponse au traitement biologique, le sexe du patient et la présence de douleur chronique généralisée.

Conclusion : On voit l'importance de la prise en compte des différents domaines de la maladie, notamment la douleur chronique généralisée (fibromyalgie) dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à l'échelon individuel pour réduire le risque de sur-traitement.

• Dua D, Blake T. Difficult to Treat Spondyloarthritis: Patients with a High Biologic Switch Rate and the Factors Influencing It; A Real World as Clinic Experience. ACR 2022 ; 0428.

TOP 5 - RÉOLUTION DE L'INFLAMMATION IRM ET RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

Tableau 2 - Association entre le score IRM d'ostéite de l'articulation sacro-iliaque et du rachis à la semaine 24 et l'activité clinique de la maladie à la semaine 48 chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale précoce.

Chaque modèle de l'analyse de régression multivariée a été ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de la durée des symptômes et de la positivité du HLA-B27. ASDAS, score d'activité de la maladie de la spondylarthrite ankylosante ; ASDAS ID, ASDAS maladie inactive ; ASDAS LDA, ASDAS faible activité de la maladie ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; SIJ, articulations sacro-iliaques ; w24, semaine 24 ; w48, semaine 48.

	Univariable Analysis			Multivariable analysis		
	ASDAS W48	ASDAS LDA w48	ASDAS ID W48	ASDAS W48	ASDAS LDA w48	ASDAS ID W48
MRI W24	B (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	B (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Osteitis SIJ Score	0.04 (-0.04;0.13)	0.88 (0.73;1.05)	0.94 (0.78;1.13)	0.09 (0.01;0.17)	0.68 (0.52;0.90)	0.85 (0.69;1.06)
Osteitis spine score	-0.03 (-0.17;0.10)	0.98 (0.74;1.31)	1.05 (0.80;1.38)	0.01 (-0.13;0.15)	0.88 (0.62;1.26)	1.00 (0.74;1.36)
Osteitis SIJ=0	-	4.61 (0.53;39.71)	1.28 (0.31;5.34)	-	14.09 (1.15;172.23)	2.02 (0.40;10.29)
Osteitis SIJ<=1	-	2.07 (0.58;7.40)	1.35 (0.44;4.12)	-	6.85 (1.21;38.65)	2.55 (0.66;9.82)
Osteitis SIJ<=2	-	1.91 (0.65;5.63)	2.11 (0.73;6.13)	-	7.13 (1.34;38.00)	4.49 (1.18;17.08)
Osteitis spine=0	-	0.48 (0.14;1.72)	0.54 (0.18;1.64)	-	0.48 (0.09;2.54)	0.57 (0.16;2.07)
Osteitis spine<=1	-	0.48 (0.12;1.97)	0.57 (0.17;1.89)	-	0.56 (0.10;3.14)	0.66 (0.18;2.49)
Osteitis spine<=2	-	0.63 (0.15;2.63)	0.58 (0.16;2.07)	-	0.67 (0.11;3.94)	0.62 (0.15;2.52)

Il n'existe pas de données sur la pertinence de la résolution complète de l'inflammation/la présence d'une inflammation résiduelle pour une réponse clinique dans le temps. L'objectif de l'étude était d'évaluer si la présence d'une inflammation résiduelle à l'IRM de l'articulation sacro-iliaque et de la colonne vertébrale après 6 mois de traitement était associée à une réponse clinique après 12 mois chez les patients atteints de SpA axiale précoce.

Dans l'étude ESTHER, un total de 76 patients atteints de axSpA précoce avec une durée de symptômes <5 ans, et avec une inflammation active sur l'IRM de la colonne vertébrale et/ou de l'articulation sacro-iliaque au départ, a été randomisé pour être traité par étanercept (n = 40) ou sulfasalazine (n = 36) pendant 12 mois.

Les évaluations cliniques et de laboratoire comprenaient la protéine C-réactive (CRP), le Bath Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Index (BASDAI) et le Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Des IRM de la colonne vertébrale et de l'articulation sacro-iliaque ont été réalisées aux semaines 0, 24 et 48 ; elles ont été évaluées par deux radiologues, en aveugle pour toutes les données cliniques, y compris le traitement et le point dans le temps, selon le système d'évaluation de Berlin. Le score final d'ostéite pour l'articulation sacro-iliaque et pour la colonne vertébrale a été calculé

TOP 5 Rhumatologie pédiatrique

Des nouveautés en thérapeutique

 Pr Valérie Devauchelle

CHU Brest, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'adulte du Nord-Ouest (CERAINO), centre de compétence de rhumatologie pédiatrique

Le congrès de l'ACR, qui s'est déroulé à Philadelphie cette année, a été marqué dans le domaine de la pédiatrie par la publication de nouveaux travaux concernant les traitements, avec notamment une large étude randomisée du baricitinib dans l'AJI (exception faite de la maladie de Still) et de nouvelles études rétrospectives sur l'efficacité éventuelle du baricitinib dans les dermatopolymyosites juvéniles sévères.

En parallèle, le registre nord-américain CARRA

a évalué trois différentes stratégies thérapeutiques dans l'AJI et leurs conséquences dans l'obtention de la rémission.

Enfin, nous rapportons une étude concernant la fréquence de l'hyperéosinophilie survenant sous traitement anti-IL-1 ou anti-IL-6. Et pour finir, une étude canadienne a retenu notre attention, elle décrit la fréquence de la pratique de l'activité physique chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

TOP 1 - EFFICACITÉ DU BARICITINIB DANS L'AJI : ÉTUDE RANDOMISÉE DE PHASE 3

Au cours de cet essai, les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) à l'exception des arthrites systémiques ont été inclus (oligo-arthrite étendue, forme poly-articulaire, spondyloarthrite juvénile avec arthrite avec enthésite plus arthrite psoriasique). Ces patients âgés de 2 à 18 ans avaient une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond conventionnel et/ou à au moins un traitement biologique.

Il y avait trois périodes dans cette étude, comme souvent dans les schémas pédiatriques, avec une première phase d'une durée de 2 semaines (pharmaco-cinétique/tolérance), suivie d'une période de 12 semaines en ouvert au cours de

laquelle les patients répondeurs au traitement en critère ACR 30 étaient inclus dans la troisième partie de l'étude. Cette troisième phase d'une durée de 32 semaines était randomisée en double aveugle avec arrêt des traitements et évaluation comme objectif primaire du premier temps de rechute. Le baricitinib était administré oralement une fois par jour.

Deux cent vingt patients ont été inclus, 29 ont participé à la phase d'étude pharmaco-cinétique, 219 ont été inclus dans la phase ouverte, 163 (74,4 %) étaient répondeurs en critère ACR 30 et ont donc été inclus dans la phase contrôlée en double aveugle. Au

cours de cette phase, les réponses en critère ACR 30/50/70/90 à la semaine 12 étaient respectivement de 76,3 %/63,5 %/46,1 %/20,1 %. Concernant l'objectif primaire, le temps de la première poussée était significativement plus court avec le placebo qu'avec le baricitinib (hazard ratio : 0,24 [95 % IC : 0,13-0,45], $p < 0,001$) (Fig. 1). 17,1 % des patients du groupe baricitinib versus 50,6 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$) ont présenté une poussée.

Les événements indésirables étaient numériquement plus fréquents dans le groupe baricitinib que dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'événement cardiovasculaire, de

décès, d'uvéite et un seul cas de zona.

Cette étude est donc la seconde qui montre l'efficacité d'un inhibiteur de JAK dans l'arthrite juvénile idiopathique. L'étude n'a pas été réalisée sur un sous-type particulier d'arthrite juvénile idiopathique. Elle montre une efficacité tout à fait intéressante en cas de réponse insuffisante à un premier traitement de fond avec un traitement qui s'administre par voie orale.

• **Ramanan A, Quartier Dit Maire P, Okamoto N et al. Baricitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Efficacy and Safety Study. ACR 2022 ; 2210.**

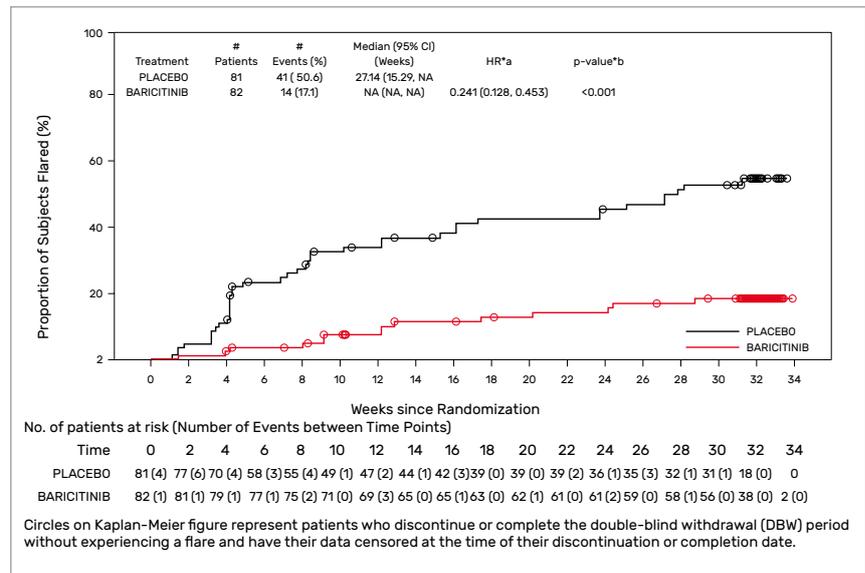


Figure 1 - Efficacité du baricitinib dans l'arthrite juvénile idiopathique : comparaison de la survenue de la rechute du groupe baricitinib versus placebo durant la phase randomisée de 32 semaines.

TOP 2 - BARICITINIB ET DERMATOPOLYMYOSITES

Le baricitinib est également utilisé dans d'autres indications que l'arthrite juvénile idiopathique, notamment dans le cadre de la dermatopolymyosite réfractaire. Plusieurs études ont montré qu'un traitement *per os* à 2 ou 4 mg une ou deux fois par jour permettrait d'améliorer les scores fonctionnels, le nombre de calcinose et la corticodépendance dans des atteintes réfractaires. La tolérance semblant surtout affectée par des événements infectieux et notamment des infections herpétiques possibles. À partir d'un travail monocentrique rétrospectif chinois, 20 enfants avec une dermatopolymyosite sévère et réfractaire ont été traités par baricitinib pendant 12 à 24 semaines en association

avec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. L'évaluation a été réalisée par le score d'activité clinique cutané, le score d'activité musculaire et le *testing* musculaire. Dans cette étude, l'atteinte cutanée a été améliorée chez 19/20 (95 %) des patients à la semaine 24 avec une diminution du score cutané à la semaine 12 de 2 à 6. Le score d'activité musculaire a également été significativement amélioré à la semaine 12 et à la semaine 24. Et une réponse clinique complète ou partielle a été obtenue chez 90 % des patients (18/20) à la semaine 24. En parallèle, les doses de corticoïdes ont pu être diminuées d'environ 37 % à la semaine 12 et de 49 % à la semaine 24. Il a été

observé comme événement indésirable un zona.

Cette étude corrobore donc d'autres données publiées internationales ou françaises (1-2) montrant que le baricitinib peut être une option thérapeutique dans les dermatopolymyosites sévères.

1. Kim H, Dill S, O'Brien M et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2021 ; 80 : 406-8.

2. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology* 2021 ; 60 : 5801-8.

• **Wang Z, Lu M, Zheng Q. Short-term Efficacy of Baricitinib in Children with Refractory And/or Severe Juvenile Dermatomyositis. ACR 2022 ; 1375.**

TOP 3 - STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'AJI

L'étude du registre nord-américain CARRA, CARRA-STOP-JIA, avait pour objectif d'évaluer l'obtention de la rémission en fonction des modalités thérapeutiques initiales. Trois stratégies ont été proposées aux patients atteints d'AJI :

- une stratégie de STEP UP ou un traitement conventionnel synthétique était initié, additionné d'un biologique si besoin après 3 mois de traitement ;
- une stratégie de combinaison rapide (EC) associant un traitement conventionnel et un biologique
- et enfin une stratégie de biologique initial en monothérapie.

Il n'y a pas eu de randomisation et les données sont collectées par le registre tous les 3 mois au cours de la 1^{re} année puis tous les 6 mois ensuite. Les données présentées concernaient les patients ayant eu un suivi d'au moins 36 mois et

notamment la proportion de patients qui était en maladie cliniquement inactive sans glucocorticoïdes (CID). Ces patients ont été évalués à nouveau à 3 ans de suivi. 297 patients qui ont bénéficié de trois stratégies thérapeutiques (190 en STEP UP, 76 une combinaison précoce, 31 un traitement biologique initial) ont été inclus. Les groupes de patients étaient quasiment similaires excepté pour l'âge de début. À 3 ans, le pourcentage de patient en CID n'était pas différent quels que soient les groupes de traitements initiaux. Cependant, les patients qui atteignaient plus vite les critères cliniques de rémission étaient plus élevés dans le groupe de combinaison précoce comparativement au groupe en STEP UP (EC : 67,1 %, SU 47,3 %; $p = 0,007$). Mais il n'y avait pas de différence entre le

groupe EC *versus* biologique initial ou entre le groupe STEP UP *versus* biologique initial. En l'absence de différence statistiquement significative, il est difficile de conclure mais la combinaison initiale permettait d'obtenir des patients plus rapidement en rémission. À l'heure actuelle, il ne s'agit pas d'une recommandation classique de prise en charge, pour autant il est évident qu'un suivi rapproché des patients doit être proposé avant de pouvoir adapter la thérapeutique pour obtenir la rémission la plus rapide possible.

• Kimura Y, Ringold S, Tomlinson G et al. The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Start Time Optimization of Biologic Therapy in Polyarticular JIA (STOP-JIA) Study: Three-Year Outcomes. ACR 2022 ; 1679.

TOP 4 - HYPERÉOSINOPHILIE DANS L'AJI SYSTÉMIQUE SOUS ANTI-IL-1/6

Lors de la prise d'anti-IL-1 ou d'anti-IL-6 dans la maladie de Still (AJI systémique), des résultats concernant la possibilité de développer une hyperéosinophilie ont été présentés.

Lors notamment d'une exposition aux anti-IL-1/anti-IL-6, les patients peuvent développer une éosinophilie avec un rash atypique (parfois associé à la présence du HLA-DRB1*15).

Il a été supposé que ces anomalies pouvaient être associées à la présence d'un syndrome d'activation macrophagique. Les auteurs ont revu les dossiers de leurs patients

hospitalisés en pédiatrie à Boston entre 1995 et 2022 et ont comparé l'apparition d'une éosinophilie en fonction de l'exposition à différents traitements (IL-1/6, anti-TNF, méthotrexate). Au total, 240 expositions ont été revues concernant 67 patients atteints d'arthrite systémique et 36 patients atteints d'arthrite non systémique. L'hyperéosinophilie était commune chez ces patients avec un taux de 0,10 patient-année et n'était pas liée à la présence du HLA-DRB1*15 (Tab. 1).

Ceci survient le plus souvent avec

une maladie bien contrôlée. Et en l'absence de signe respiratoire. Il n'y avait pas d'association avec la présence d'un syndrome d'activation macrophagique. L'hyperéosinophilie est donc fréquente chez ces patients et ne doit pas forcément amener à changer le traitement de fond afin d'éviter une poussée de la maladie.

• Wobma H, Taylor M, Lam KP et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Eosinophilia on IL-1 and IL-6 Inhibitors in Systemic and Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. ACR 2022 ; 0872.

Tableau 1 - Risque d'hyperéosinophilie associée à la prise d'anti-IL-1 et/ou d'anti-IL-6.

	sJIA			non-systemic JIA		
	n*	Absolute risk	95% CI	n*	Absolute risk	95% CI
IL1/6 inhibitors	106	0.20	[0.14, 0.30]	34	0.16	[0.07, 0.35]
TNFI/other biologic [^]	17	0.06	[0.02, 0.18]	47	0.04	[0.01, 0.14]
MTX monotherapy	15	0.03	[0.00, 0.26]	21	0.03	[0.00, 0.16]

Point estimates from log-binomial model adjusted for clustering within subject (n=102 subjects). TNFI = TNF inhibitors; MTX = methotrexate

* Number of incident drug exposure periods (excluding repeat exposures to the same drug). Individual patients could be new users of multiple drugs and contribute to more than one drug class

[^] Other biologics included abatacept, secukinumab, ustekinumab, and rituximab

TOP 5 - ACTIVITÉ SPORTIVE ET AJI

L'activité physique a démontré de nombreux bienfaits dans la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes et de la spondyloarthrite mais aussi chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Il a longtemps été considéré que ces enfants devaient éviter de pratiquer des activités sportives, concepts qui ont été démentis au cours des dernières années. Une large étude canadienne s'est attachée à décrire la pratique de l'activité sportive chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique en comparaison à des contrôles non malades et à rechercher des associations entre le niveau de l'activité et les facteurs de risque de l'arthrite juvénile. Les patients âgés de 8 à 16 ans ont donc été inclus par 12 centres canadiens pédiatriques de rhumatologie entre 2012 et 2016. Il s'agissait soit de nouveaux diagnostics (au cours des 6 premiers mois), soit de diagnostics établis depuis plus de 6 mois. Différentes données de qualité de vie, de fatigue, de douleurs et d'activités sportives ont été évaluées. L'activité physique

a été évaluée par un auto-questionnaire adapté à l'âge (*Physical Activity Questionnaire, PAQ; Child age 8-13 and Adolescent age 14-17 versions*).

Cinq cent soixante-treize participants ont été inclus, 164 avec un nouveau diagnostic et 409 avec une AJI connue. Les patients avec une AJI récente avaient des niveaux d'activité et un retentissement fonctionnel plus haut. La moyenne de l'activité physique était plus basse dans les deux groupes d'AJI comparativement à des enfants sains avec une moyenne de -0,5 (SD 1,2) pour les nouveaux diagnostics, une moyenne de -0,1 (SD 1,2) pour les maladies établies. Le fait d'avoir des parents ayant eux-mêmes une activité physique importante et des enfants ayant de bonnes aptitudes pour le sport était associé à une activité physique plus importante. Un haut niveau de fatigue était associé à un très faible niveau d'activité sportive alors que les douleurs importantes bien qu'également associées à une faible activité physique avaient un moindre effet après ajustement.

Cette étude confirme que l'activité physique est diminuée chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique comparativement à des contrôles sains en particulier chez les enfants ayant un diagnostic récent avec une activité élevée de la maladie. L'activité physique des parents est positivement associée avec l'activité physique des enfants. C'est essentiellement la fatigue qui a un fort effet négatif sur la pratique de l'activité physique.

• Tucker L, Guzman J, Hayawi L et al. A Cross-Sectional Description of Physical Activity (PA) in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): The LEAP Study (Linking Exercise, Activity, and Pathophysiology in Canadian Children with Arthritis). *ACR 2022*; 0856. ■

✱ L'auteur n'a pas déclaré de lien d'intérêt.

Mots-clés :

Arthrite juvénile idiopathique, Hyperéosinophilie, Pédiatrie, Baricitinib

Top 6 Polyarthrite rhumatoïde

Traitements préventifs de la PR et interventions non pharmacologiques

 **Pr Éric Toussirot**
CHU de Besançon

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS DE LA PR

1 Abatacept durant la phase pré-clinique de la polyarthrite (étude ARIAA) : réduction persistante de l'inflammation infra-clinique à 12 mois

L'approche d'une prévention de la polyarthrite rhumatoïde (PR) vise à traiter des patients avec une symptomatologie clinique à risque d'évoluer vers une PR. Cette approche préventive a pour objectif de ralentir/limiter l'évolution vers une PR définie. L'essai PRAIRI a été publié en 2017 (1). Cet essai montre un effet de ralentissement des formes pré-cliniques de PR vers une PR établie après une perfusion unique de rituximab. Les premiers résultats de l'essai ARIAA avec l'abatacept (ABA) ont été présentés à l'ACR l'année dernière. Cet essai s'intéresse à des patients avec arthralgies, des anticorps ACPA positifs, des signes d'inflammation en imagerie IRM et qui sont à haut risque d'évoluer vers une PR. Cet essai montrait que l'administration d'ABA permettait de réduire l'inflammation en IRM mais réduisait aussi le risque d'évoluer vers une PR. Il s'agit de savoir si cette réduction est soutenue et

Tableau 1 - Taux de réponse IRM (score IRM RAMRIS) dans l'essai ARIAA selon les bras abatacept ou placebo. L'abatacept ou le placebo étaient administrés jusqu'à 6 mois, puis les patients bénéficiaient d'un suivi de 12 mois supplémentaires.

	Abatacept	Placebo	P
Réponse IRM à 6 mois (%)			
Oui	57,1	30,6	0,014
Non	42,9	69,4	
Réponse IRM à 18 mois (%)			
Oui	57,1	28,6	0,007
Non	42,9	71,4	

persiste dans le temps à son arrêt. Après une première phase de traitement pendant 6 mois (ABA 125 mg/sem SC ou placebo), les patients étaient suivis sans traitement 12 mois supplémentaires. Le critère principal d'évaluation était l'inflammation en IRM à 6 mois, les critères secondaires, la progression vers une PR à 6 et 18 mois. Cent trente-neuf patients étaient inclus et 100 randomisés. Deux patients étaient exclus et l'analyse portait donc sur 98 patients. Comme cela a été rapporté l'année dernière, l'amélioration du score IRM RAMRIS était supérieure dans le bras ABA comparativement au bras placebo (Tab. 1). De même, il

y avait moins de patients progressant vers une PR dans le groupe ABA comparativement au placebo. Cet effet persistait à 18 mois (35 % versus 57 %, $p = 0,008$). À 18 mois, l'amélioration IRM était de 57 % sous ABA versus 29 % sous placebo. L'effet d'amélioration de l'inflammation en IRM sous ABA persiste à l'arrêt de ce traitement. Ces résultats donnent ainsi des arguments en faveur d'une stratégie d'intervention précoce et aussi dans un but de prévention de la PR.

1. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2019 ; 78 : 179-85.

• Rech J, Kleyer A, Østergaard M et al. Abatacept Significantly Reduces Subclinical Inflammation During Treatment (6 Months), This Persists After Discontinuation (12 Months), Resulting in a Delay in the Clinical Development of RA in Patients at Risk of RA (The ARIAA Study). ACR 2022 ; 0530.

2 Absence d'effet de l'hydroxychloroquine dans la prévention de la PR : résultats de l'étude StopRA

Plusieurs essais de prévention de la PR sont en cours ou ont été publiés que ce soit avec les bDMARDs (rituximab dans l'essai PRAIRI ; abatacept dans l'essai ARIAA ; cf. ci-dessus) ou les csDMARDs (méthotrexate dans l'essai Treat Earlier [1]). L'intérêt de l'hydroxychloroquine (HCQ) chez des sujets à risque de développer une PR est également soulevé. L'essai StopRA est un essai randomisé en double aveugle évaluant l'HCQ *versus* placebo dans la prévention de la PR. L'objectif de cet essai était de déterminer si l'HCQ donné pendant 1 an pouvait réduire le risque d'évoluer vers une PR à 3 ans chez des patients avec un taux élevé d'anti-CCP (anti-CCP3 \geq 40 UI) mais sans arthrite clinique lors de l'inclusion. Les patients étaient randomisés pour recevoir HCQ 200 à 400 mg/j (dose selon le poids : 6,5 mg/kg/j) ou un placebo pendant 1 an, avec un suivi de 2 ans supplémentaires. Une analyse intermédiaire était effectuée avec comme critère principal le développement d'arthrites qui répondent aux critères de classification de PR ACR 2010 ou le développement d'une arthrite indifférenciée avec au moins une érosion sur les radiographies. Cent quarante-quatre patients étaient inclus (71 sous

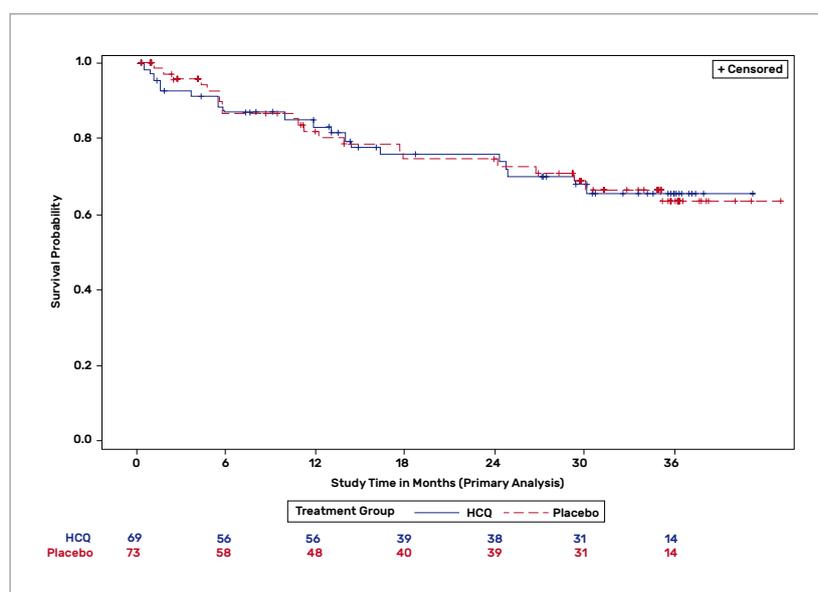


Figure 1 - Courbe de survie du taux de développement d'une PR chez des patients à risque (arthralgies et anticorps anti-CCP positifs). Analyse intermédiaire de l'étude StopRA.

HCQ et 73 sous placebo). Lors de l'analyse intermédiaire, 41 patients développaient une PR avec une probabilité de développement de 34 % sous HCQ et 36 % sous placebo ($p = 0,84$) (Fig. 1). Ces résultats ont impliqué l'arrêt de l'essai pour futilité. Les taux d'effets secondaires et d'arrêt prématuré étaient équivalents entre les deux groupes. Ainsi, selon l'analyse intermédiaire de cet essai, l'HCQ donné à des sujets à risque de développer une PR ne permet pas de freiner/empêcher l'évolution vers une PR. Des résultats équivalents étaient observés dans l'essai Treat Earlier avec le méthotrexate (avec cependant un effet de ralentissement du méthotrexate sans empêcher l'évolution vers une PR).

1. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2022 ; 400 : 283-94.

• Deane KD, Striebich C, Fese M et al. Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Development of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the StopRA Trial. ACR 2022 ; 1604.

Interventions non pharmacologiques dans la PR

3 Modification des habitudes de vie dans la PR : régime à base de plantes, activité physique et contrôle du stress (essai randomisé)

La physiopathologie de la PR fait intervenir de multiples facteurs environnementaux. L'alimentation, le stress et l'activité physique sont autant de facteurs sur lesquels nous pouvons intervenir

et avec une amélioration potentielle de nos patients. Cette étude hollandaise avait pour objectif d'évaluer le bénéfice sur l'activité de la maladie d'un programme d'intervention combinant ces différentes mesures. Les patients inclus avaient une activité faible à modérée (DAS28 entre 2,6 et 5,1). Le groupe intervention recevait un régime à base de plantes, suivait un programme d'activité physique ainsi qu'une gestion du stress en complément de leur traitement standard. Le groupe témoin suivait son traitement habituel sans intervention supplémentaire. Les patients étaient évalués en aveugle du groupe d'inclusion. Le traitement de la PR était maintenu à dose stable 3 mois avant l'inclusion et durant le suivi de 16 semaines. Quarante-trois patients étaient randomisés et 77 complétaient l'étude. À la semaine 16, le groupe intervention avait une amélioration du DAS28 de 0,9 point supérieur comparativement au placebo (IC 95 % : 0,4-1,3 ; $p < 0,0001$) (Fig. 2). Cette amélioration semblait plus marquée dans le groupe de PR séronégative. Le poids, la masse grasse, l'hémoglobine glyquée ainsi que les lipides (LDL et triglycérides) étaient améliorés dans le groupe intervention. Cette étude randomisée montre la faisabilité d'une intervention sur les habitudes de vie et le bénéfice que cela peut entraîner chez les patients, même s'il reste modeste. Elle s'ajoute aux mesures générales non pharmacologiques de la prise en charge de la PR, au même titre que l'arrêt du tabagisme.

• Walrabenstein W, Wagenaar C, van der Leeden M et al. Effect of a Lifestyle Program Based on a Whole Food Plant-based Diet, Physical Activity, and

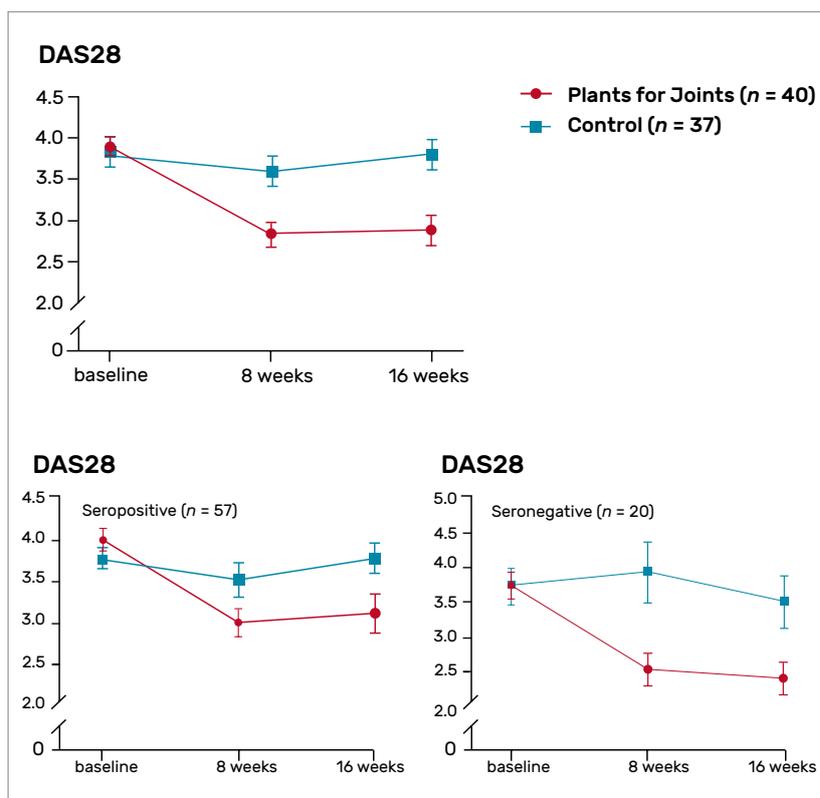


Figure 2 - Variation du DAS28 à 16 semaines chez des PR recevant un programme d'intervention avec diététique à base de plantes, activité physique et gestion du stress comparativement à un groupe sans intervention. Analyse en sous-groupes selon le caractère séropositif ou non de la PR.

Stress Management in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. ACR 2022 ; 1998.

4 Le curcuma dans la polyarthrite : données d'un essai contrôlé pour le maintien d'une rémission après arrêt des csDMARDs

Les thérapeutiques naturelles sont très en vogue à l'heure actuelle. Le curcuma (*Curcuma turmeric*) a des propriétés anti-inflammatoires dans des modèles expérimentaux d'arthrite. Il est utilisé en complément alimentaire dans le monde, y compris chez des patients avec une PR. Il aurait potentiellement

la capacité de maintenir une rémission à l'arrêt du traitement en cours. L'objectif de cet essai réalisé en Inde était d'évaluer la propriété du curcuma de prolonger une rémission à l'arrêt des csDMARDs. Il s'agit d'un essai monocentrique incluant des patients avec une PR en rémission selon le DAS28 ($< 2,6$) ou le SDAI ($< 3,3$) depuis au moins 6 mois. Les patients étaient randomisés pour recevoir le curcuma (préparation de 1 mg de curcuma avec 5 mg de piperine x 2/j) ou un placebo. Les csDMARDs étaient stoppés selon un protocole séquentiel pré-établi (méthotrexate puis léflunomide puis sulfasalazine puis hydroxychloroquine). Les

patients ayant nécessité dans les 6 mois précédents corticoïdes ou bDMARDs étaient exclus. Le critère principal était l'absence de poussée jusqu'à la semaine 52. Deux cents patients étaient randomisés. À 1 an, la survie sans poussée était équivalente dans les deux groupes (Fig. 3). Le délai jusqu'à une poussée était aussi le même entre les deux groupes. Les taux circulants de curcuma étaient plus élevés dans le groupe recevant le curcuma comparativement au groupe placebo, témoignant de la bonne absorption digestive du produit. Cette étude est donc négative mais a le mérite d'avoir été réalisée, ne montrant pas d'effet significatif pour prolonger une rémission ou éviter une poussée chez des patients en rémission sans traitement. Il faut tout de même souligner qu'il s'agissait de formes ne nécessitant ni corticoïdes, ni bDMARDs, soit des formes peu sévères.

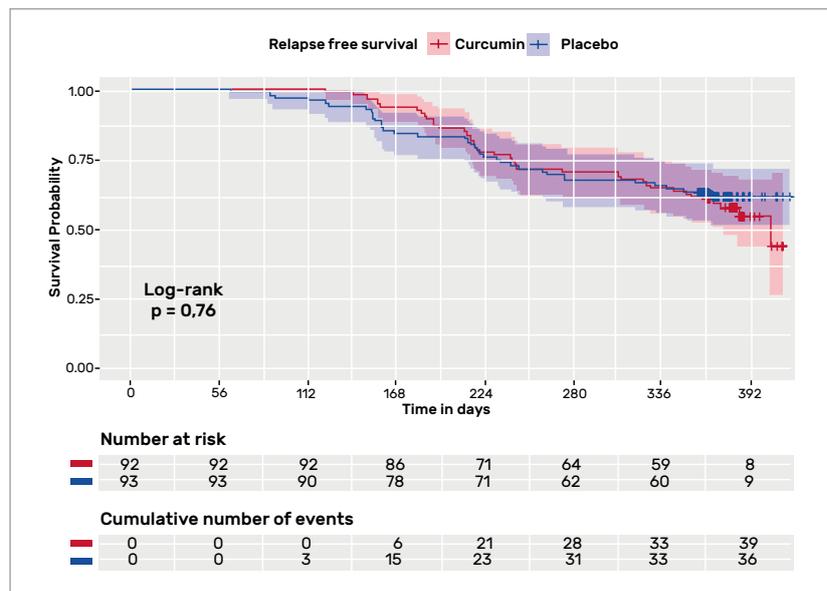


Figure 3 - Courbe de survie sans poussée à 1 an des patients avec une PR en rémission et recevant du curcuma ou un placebo à l'arrêt de leur csDMARDs.

• Shenoy P, Bhatt S, Reji R et al. Efficacy and Safety of Curcumin in Maintaining Remission During Disease Modifying Anti Rheumatic Drug With-

drawal in Rheumatoid Arthritis at 52 Weeks: Phase III Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. ACR 2022 ; 1587.

CIBLAGE DES VOIES DE COSTIMULATION DANS LA PR AVEC DE NOUVELLES APPROCHES

5 Ciblage de la voie PD-1 dans la PR : résultat d'un essai de phase 2 avec le peresolimab

La voie PD-1 (*program death*)/PD-L1 est l'une des voies de costimulation. Son ciblage par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 est utilisé en oncologie (inhibiteurs de checkpoint). Le peresolimab est un anticorps agoniste qui stimule PD-1, un récepteur inhibiteur qui peut ainsi potentiellement activer une voie inhibitrice de l'activation lymphocytaire. Il s'agit d'un essai de phase 2a évaluant l'efficacité et la tolérance de cet anticorps chez

Tableau 2 - Critères d'évaluation principal et secondaires à la semaine 12 dans l'essai de phase 2 évaluant l'anticorps peresolimab comparativement au placebo dans la polyarthrite.

Critère évaluation	Placebo (n = 24)	Peresolimab 300 mg (n = 25)	Peresolimab 700 mg (n = 49)
Variation du DAS28-CRP	-0,99	-1,88 *	-2,09 ***
Variation du CDAI	-13,75	-24,06 **	- 25,51***
Taux de réponse ACR20	41,7	44	71,4 *
Taux de réponse ACR50	20,8	20	38,8

(*p < 0,05 ; **p < 0,01 ; ***p < 0,005).

des PR en réponse insuffisante aux csDMARDs, bDMARDs ou tsDMARDs. Cent un patients étaient randomisés pour recevoir en IV toutes les 4 semaines peresolimab 700 mg (n = 49), 300 mg (n = 25) ou le placebo (n = 24). Le critère de jugement principal était la variation du DAS28-CRP à la semaine 12.

Celle-ci était significativement plus importante dans les groupes peresolimab comparativement au placebo (p < 0,005 pour chaque dose) (Tab. 2 et Fig. 4). Le CDAI était également significativement amélioré ; le taux de réponse ACR20 était supérieur sous peresolimab comparativement au placebo. La

tolérance était bonne. Ces données préliminaires montrent l'efficacité de cette nouvelle cible thérapeutique dans la PR.

• Tuttle T, Drescher E, Simón-Campos JA et al. A Phase 2 Trial of Peresolimab for Adults with Rheumatoid Arthritis. ACR 2022 ; L03.

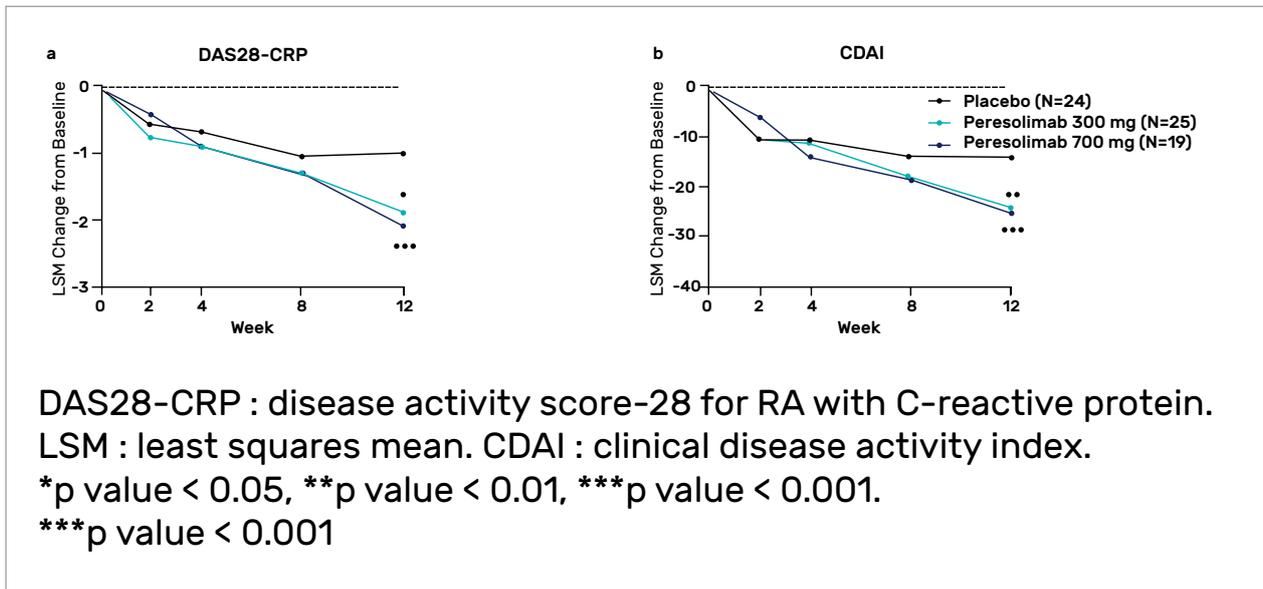


Figure 4 - Variation du DAS28-CRP et CDAI à la semaine 12 dans l'essai de phase 2 évaluant l'anticorps peresolimab comparativement au placebo dans la polyarthrite.

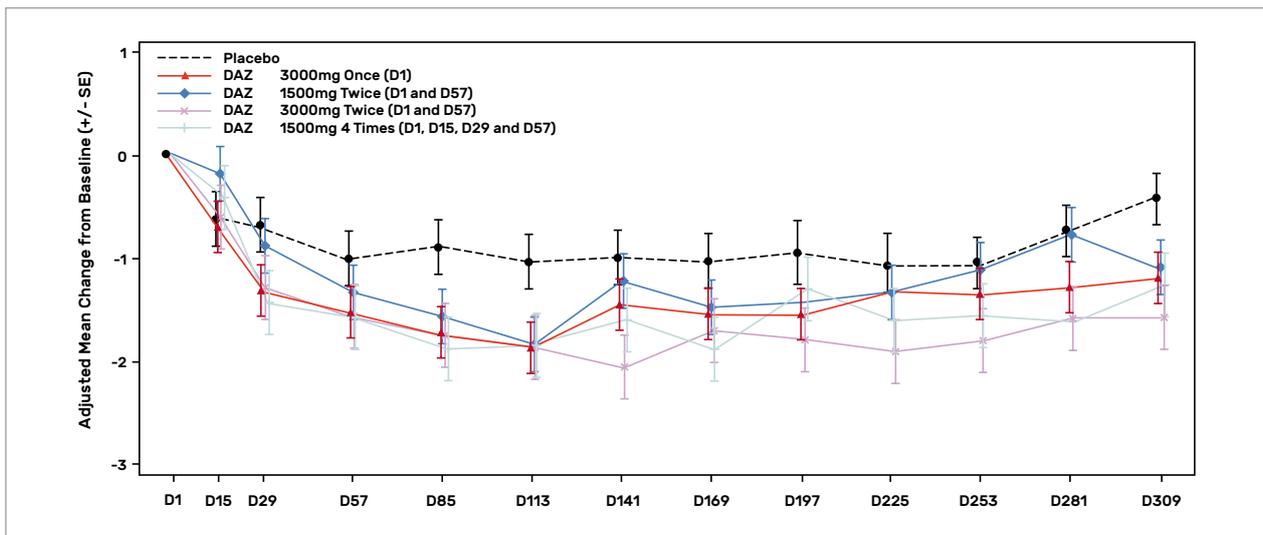


Figure 5 - Variation du DAS28-CRP avec différentes doses de dazodalibep comparativement au placebo dans un essai de phase 2.

6 Un inhibiteur de CD40L, le dazodalibep dans la PR : un essai de phase 2

Le dazodalibep (DAZ) est un antagoniste non biologique de CD40 ligand, molécule impliquée dans la costimulation avec son récepteur CD40. Il a été testé dans un essai de phase 1 avec des données suggérant son intérêt dans la PR. Il a été évalué dans un essai de phase 2 chez des patients avec une forme active. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle évaluant différentes doses de DAZ (4 doses par voie IV 1 500 mg/2 sem x 3, 1 500 mg/8 sem x 2, 3 000 mg/8 sem x 2 ou 3 000 mg x 1) comparativement au placebo. Les patients avaient une forme

active et une réponse insuffisante aux csDMARDs, bDMARDs incluant les anti-TNF, mais ils n'avaient pas reçu antérieurement un anti-CD20. Le critère principal d'évaluation était la variation du DAS28 à J113 (soit environ 3 mois ½). Soixante-dix-huit patients participaient à cet essai, 83 % d'entre eux terminait le suivi à J309. Il était observé une amélioration significative du DAS28-CRP avec toutes les doses de DAZ à J113 comparativement au placebo (Fig. 5). Cette amélioration persistait avec le suivi à J309. Le taux de facteurs rhumatoïdes baissait sous DAZ, avec un profil similaire pour les ACPA. Le profil de tolérance était bon. Ce nouvel agent contrôlant les voies de costimulation semble donc intéressant dans

le traitement de la PR chez des patients avec facteurs rhumatoïdes.

• Kivitz A, Wang L, Alevizos I et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Mechanistic Insight and Dosage Optimization Study of the Efficacy and Safety of Dazodalibep (VIB4920/HZN4920) in Patients with Rheumatoid Arthritis Having Inadequate Response to Conventional/Biological DMARDs. ACR 2022 ; 2008.

✱ L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Thérapeutiques

Top 5 Polyarthrite rhumatoïde

Signature moléculaire, ACPA, vaccination, inégalité hommes-femmes...

Pr Jacques Morel

Département de rhumatologie, CHU et Université de Montpellier. Phymedexp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, Montpellier

TOP 1 - SIGNATURE MOLÉCULAIRE SYNOVIALE ET SANGUINE ET RÉPONSE AUX TRAITEMENTS DE FOND DANS LA PR !

La médecine de précision consiste à établir des signatures moléculaires permettant de prédire la réponse à un traitement. Dans cet objectif, les auteurs ont réalisé une analyse transcriptomique

(ARN) provenant des tissus synoviaux et du sang périphérique de patients atteints de PR répondant aux critères EULAR/ACR 2010, récentes (< 1 an) et naïves de tout traitement. À partir de 49 biopsies

synoviales et de 36 échantillons de sang périphérique obtenus à partir des mêmes patients, trois phénotypes cellulaires ou *clusters* ont été identifiés :

- le « cluster 3 » correspondant

presque exclusivement au phénotype lympho-myéloïde, avec un enrichissement des sous-ensembles de lymphocytes B, T et de macrophages ;

- le « cluster 2 », avec une prévalence du phénotype fibroblastique/pauci-immun avec des fibroblastes sous-jacents CD34+, des fibroblastes sous-jacents DKK3+ et des macrophages pro-inflammatoires IL-1β+ ;
- le « cluster 1 », un groupe mixte, avec une représentation équilibrée des phénotypes/sous-ensembles cellulaires lympho-myéloïdes et diffus-myéloïdes.

Des analyses plus poussées des signatures transcriptomiques unicellulaires ont révélé une corrélation négative entre les fibroblastes CD34+, les fibroblastes DKK3+ et les macrophages pro-inflammatoires IL-1β+, d'une part, et les marqueurs de l'inflammation et les scores d'activité de la maladie, d'autre part. Les macrophages C1QA+, les lymphocytes T auxiliaires périphériques PD1+ synoviaux (Tph CD1+), les cellules T GZMK+CD8+ et tous les sous-ensembles de lymphocytes B présentaient des corrélations positives importantes avec des marqueurs inflammatoires et l'activité de la maladie. Dans le sang périphérique, des corrélations significatives n'ont été observées que pour les lymphocytes Tph PD1+. Cette

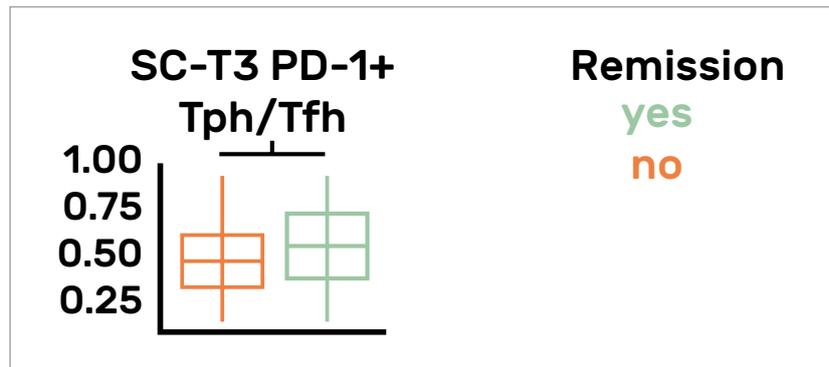


Figure 1 - Association entre lymphocytes Tph PD1+ et rémission sous traitement de fond.

population lymphocytaire était également associée à la rémission dans les 6 mois suivant l'initiation d'un traitement de fond synthétique avec des niveaux de Tph PD1+ significativement plus élevés avant le traitement (Fig. 1). Les patients qui ont progressé vers l'initiation d'un DMARD biologique dans l'année suivant l'inclusion avaient des lymphocytes B mémoire (SC-B2 IGHG3+CD27-), des plasmablastes, des monocytes C1QA+ et des lymphocytes T CD8 GZMK+ significativement plus élevés, mais des fibroblastes CD34+ et des fibroblastes DKK3+ significativement moins élevés. Enfin, la progression radiographique à 1 an était associée aux plasmablastes. Ces résultats ont été confirmés après correction par régression logistique des facteurs démographiques et

cliniques à l'inclusion. Les lymphocytes T auxiliaires périphériques PD1 positifs synoviaux et sanguins sont donc associés à l'activité de la PR et à la rémission sous traitement de fond synthétique à 6 mois. Les lymphocytes Tph PD1+ semblent donc une cible potentielle pour traiter une PR. Cette hypothèse a été confirmée par un essai clinique présenté le même jour en communication *late breaking* LB03 qui montrait une efficacité d'un anticorps monoclonal anti-PD-1 dans la PR : le peresolimab (*travail rapporté dans le TOP 5 par Éric Toussiro*).

• Rivellese F, Pontarini E, Cubuk C et al. **Module Signatures of Synovial Single-cell States Identify Disease Phenotypes in Early Treatment-naïve Rheumatoid Arthritis.** ACR 2022 ; 1680.

TOP 2 - LA PRÉSENCE D'ACPA DANS LES CRACHATS DE SUJETS PRÉ-PR (ACPA+ SANS ARTHRITE) PRÉDIT LE DÉVELOPPEMENT D'UNE PR !

Un grand centre d'intérêt dans la PR est aujourd'hui d'identifier des marqueurs fiables pour dépister les sujets à haut risque de développer une PR et de leur proposer

des interventions thérapeutiques pour prévenir la maladie. La présence sérique des ACPA chez des personnes ne souffrant pas d'arthrite permet de prédire fortement

le développement d'une future PR selon les critères de classification. Cependant, les données publiées démontrent également que 50 à 70 % des individus ACPA

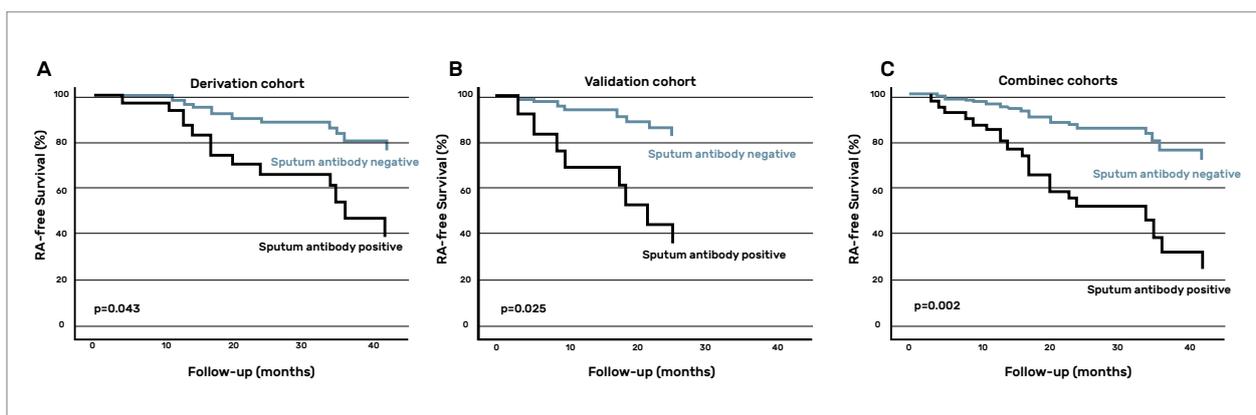


Figure 2 - Incidence de sujets pré-PR avec ou sans auto-anticorps (ACPA IgG ou IgA ou FR-IgM) dans les sécrétions salivaires développant une PR au cours des 5 ans de suivi dans les cohortes de découverte (A), de validation (B) et combinées (C).

positifs ne développeront pas de PR au cours des 3 à 5 années de suivi. Cela représente une limite de leur utilisation pour prédire une PR imminente nécessitant un traitement précoce. Il existe donc un besoin d'avoir un marqueur plus fiable permettant de prédire l'évolution d'un sujet ACPA positif vers une PR. Dans cette étude, les auteurs ont évalué la relation entre la présence des ACPA (IgG et IgA) dans les expectorations de sujets ACPA+ sans arthrite clinique et le risque de développer une PR. À partir des crachats de 66 sujets ACPA+ sans arthrite clinique, une recherche des anticorps anti-CCP-IgG, IgA et du facteur rhumatoïde (FR)-IgM et FR-IgA a été réalisée. Les sujets ont été suivis pendant 5 ans pour déterminer la présence d'une PR incidente (selon les critères ACR/EULAR 2010) ou d'une arthrite diagnostiquée comme PR par un rhumatologue. Un suivi d'au moins 12 mois était requis pour les

personnes qui n'avaient pas développé de PR. Les sujets ont été inclus dans la cohorte de découverte (CD) si les échantillons avaient été collectés entre 2013 et 2019 ($n = 39$), ou dans la cohorte de validation (CV) pour les échantillons collectés entre 2019 et 2021 ($n = 27$). Treize (33 %) des 39 participants de la CD et 8/27 (30 %) des participants de la CV ont développé une PR (médiane 17 mois). La prévalence de tout anticorps dans les expectorations (anti-CCP-IgG, anti-CCP-IgA ou FR-IgM) était plus élevée chez les sujets qui ont développé une PR que chez ceux qui n'en ont pas développée (CD, $p = 0,01$; CV, $p = 0,03$; cohortes combinées, 69 % vs 23 %, $p < 0,001$). Les anti-CCP-IgA dans les expectorations étaient le plus fortement associés à l'apparition d'une PR (CD, $p = 0,04$; CV, $p = 0,07$; cohortes combinées, 43 % contre 9 %, $p = 0,002$). Après ajustement pour le sexe et la positivité du FR sérique, chaque anticorps présent

dans les expectorations était indépendamment associé au risque de développer une PR (CD, HR = 3,4 [IC 95 % 1,04-11,2] ; CV, HR = 5,4 [IC 95 % 1,2-23,1] ; cohortes combinées, HR = 4,2 [IC 95 % 1,7-10,4]) (Fig. 2). Globalement, la positivité des anticorps dans les expectorations prédit le développement d'une PR avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 80 %. La sensibilité pour déterminer qu'un sujet pré-PR ACPA+ développera une PR est multipliée par deux en passant de 32 % (en utilisant uniquement la positivité sérique anti-CCP-IgG) à 67 % (en utilisant la positivité sérique anti-CCP-IgG plus la positivité des anticorps dans les expectorations).

• Wilson T, Welch J, Feser M et al. Sputum RA-Associated Autoantibodies Independently Associate with Future Development of Classified RA in an At-Risk Cohort of Individuals with Systemic Anti-CCP Positivity. ACR 2022 ; 0533.

ABONNEZ-VOUS

dès maintenant et bénéficiez des services aux abonnés

145€



FORMULE NUMÉRIQUE
L'édition abonnés sur ordinateur, mobile et tablette

- L'accès illimité aux contenus payants de **RHUMATOS**
- Plus de 110 numéros numériques
- Les newsletters mensuelles

179€



FORMULE INTÉGRALE
L'édition abonnés papier et numérique sur ordinateur, mobile et tablette

- L'accès illimité aux contenus payants de **RHUMATOS**
- Les 10 éditions annuelles de la revue
- Plus de 110 numéros numériques
- Les newsletters mensuelles

Comment s'abonner

Scannez les QR codes et abonnez-vous en ligne : <https://rhumatos.fr/la-revue/abonnement/>

Ou complétez le bulletin ci-dessous et renvoyez-le avec votre règlement à :

Expressions Santé
2 rue de la Roquette
Passage du Cheval Blanc
75011 Paris

DES QUESTIONS ?

Contactez-nous :
- Par e-mail : cvoncken@expressiongroupe.fr
- Par Tél. : 01.49.29.29.29

BULLETIN D'ABONNEMENT

Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité
Pris en charge par le budget formation continue des salariés

RHUMATOS

✓ JE M'ABONNE :

Formule NUMÉRIQUE 1 an

- Abonnement 145 € TTC
- Etudiant 80 € TTC (joindre un justificatif)
- Institutions 230 € TTC

Formule INTÉGRALE 1 an

- Abonnement 179 € TTC
- Etudiant 120 € TTC (joindre un justificatif)
- Institutions 280 € TTC

Frais de port (étranger et DOM-TOM)

- + 13 € par avion pour les DOM-TOM et UE
- + 23 € par avion pour l'étranger hors UE

Pr Dr M. Mme

Nom :

Prénom :

Adresse d'expédition :

.....

Code postal : Ville :

Tél. :

Mail :

Règlement :

Chèque à l'ordre d'Expressions Santé

Carte bancaire

N° : _____

Expire le : ____/____/____ Cryptogramme* : _____

(*Bloc de 3 chiffres au dos de votre carte)

Signature obligatoire ↓

TOP 3 - LA RÉPONSE HUMORALE APRÈS VACCINATION CONTRE LE COVID-19 DIMINUE PLUS RAPIDEMENT SOUS TRAITEMENTS DE FOND CIBLÉS (JAKi/bDMARDS HORS RITIXUMAB) !

En population générale, on sait que les titres des anticorps anti-protéine Spike du SARS-CoV2 diminuent dans les 6 à 12 mois suivant la vaccination contre le Covid-19. Il existe peu de données sur la persistance de cette immunité humorale chez les patients atteints de RIC sous traitements de fond. Dans une première étude (0932), les auteurs ont comparé l'évolution du taux d'anticorps anti-protéine Spike à 6 mois chez 75 patients atteints de PR, SpA, 41 patients atteints de MICI et 85 sujets sains. En comparaison aux sujets sains et aux patients sous traitements de fond synthétiques, les patients sous traitements ciblés (excluant le rituximab) présentaient des titres significativement plus faibles (Fig. 3). L'évolution des titres des anticorps anti-protéine S et N a également été suivie dans l'étude américaine COVER (2273). Il s'agit d'une étude randomisée comparant la réponse humorale chez des patients atteints de PR ou SpA vaccinés contre le Covid-19 en fonction du maintien ou de l'arrêt du traitement de fond pendant 2 semaines suivant la 3^e ou 4^e dose. Dans le travail présenté ici, les auteurs ont suivi les titres des anticorps anti-protéine S et anti-protéine N au moins 6 mois après la vaccination initiale comportant deux ou trois doses de vaccin ARNm. Au total, 352 participants ont été analysés, 53 % ont eu trois doses de vaccins. Les patients étaient à 75 % des femmes, caucasiens à 90 %, avec un âge moyen de 57,4 ans ($\pm 13,8$). La majorité souffrait de PR (77 %) ; 46 % utilisaient un anti-TNF, 28 % un JAKi en monothérapie,

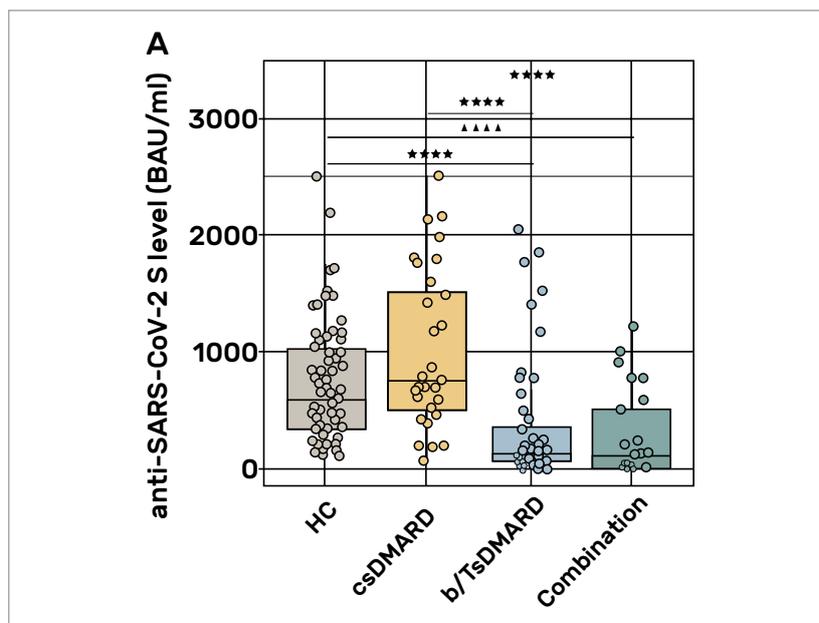


Figure 3 - Titres des anticorps anti-protéine S chez les sujets sains et chez les patients sous traitements de fond synthétiques (csDMARD), ciblés (b/ts DMARDs) et association de DMARDs.

27 % un autre bDMARD (abatacept ou anti-IL-17), 25 % avaient du MTX associé surtout dans le groupe anti-TNF et 17 % des corticoïdes au moment de la vaccination initiale. Parmi ceux qui n'avaient pas d'antécédent d'infection par le Covid-19, les titres d'anticorps anti-protéine S ont nettement diminué au cours du suivi (Fig. 4). L'analyse par régression linéaire ajustée montre qu'en comparaison avec les patients sous anti-TNF, les patients sous JAKi ($p = 0,02$) et abatacept ($p = 0,05$) présentaient une nette diminution des titres des anticorps anti-protéine S, même après ajustement sur le temps écoulé depuis la vaccination, le nombre de doses de vaccin et la présence d'anticorps anti-nucléocapside. Ces résultats suggèrent qu'un rappel

doit être proposé chez les patients atteints de RIC sous traitements de fond ciblés 6 mois après un schéma vaccinal complet contre le Covid-19 surtout s'ils sont traités par JAKi ou abatacept.

• Simader E, Tobudic C, Deimel T et al. Accelerated Waning of Protective Immunity After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients Treated with Biological and Targeted Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs. ACR 2022 ; 0932.

• Mudano A, Cutter G, Mikuls T et al. Waning Vaccine Response After Primary Vaccine Series: Results from the Covid19 Vaccine Response in Rheumatology Patients (COVER) Study. ACR 2022 ; 2273.

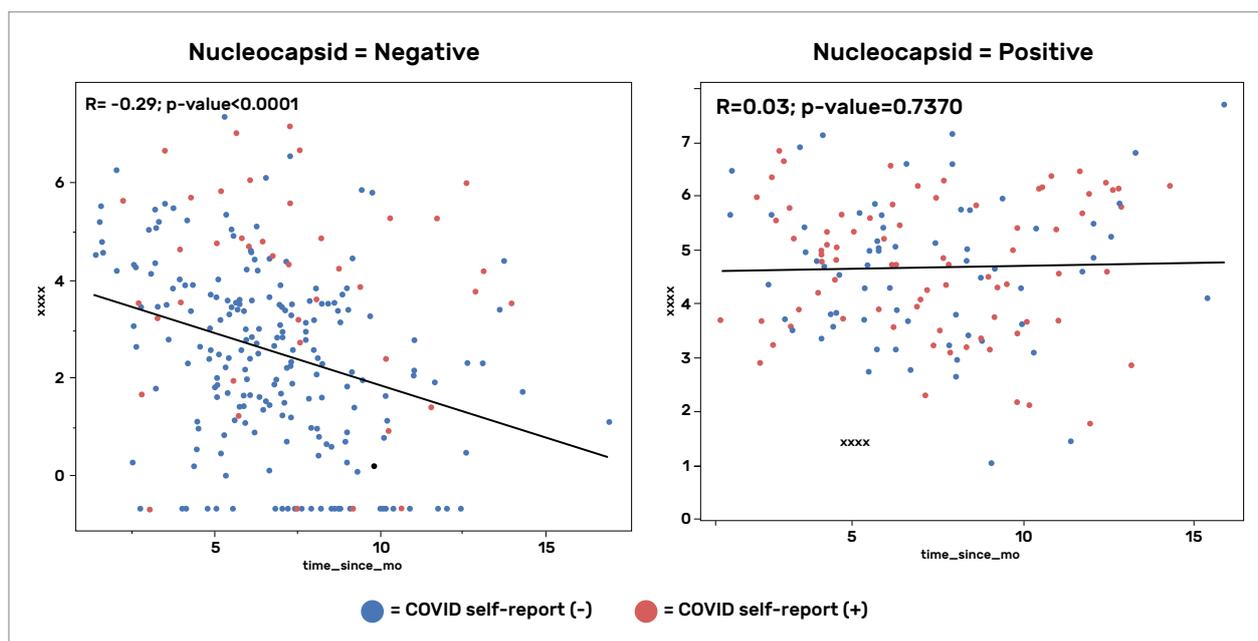


Figure 4 - Évolution des titres des anticorps anti-protéine S après une vaccination contre la Covid-19 (trois ou quatre doses) en fonction du statut anticorps anti-protéine N.

TOP 4 - UNE ARTHRITE PERSISTANTE MÊME SOUS UN TRAITEMENT CIBLÉ S'ACCOMPAGNE D'UNE DESTRUCTION DE L'ARTICULATION !

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), il a été démontré que l'activité de la maladie, tant systémique que locale, est associée à la progression des lésions articulaires. Il nous arrive encore d'avoir des patients qui ont une articulation gonflée persistante sous traitement de fond. À partir des données de l'étude Best, qui est une étude de stratégie thérapeutique dans la PR débutante selon la stratégie du « T2T » avec des séquences thérapeutiques différentes et une intensification thérapeutique se terminant par l'utilisation de bDMARD pour obtenir une rémission ($DAS \leq 2,4$). Les évaluations cliniques et les scores radiographiques (Sharp) calculés à partir des radiographies des

mains et des pieds collectées sur les 10 ans de suivi ont été analysés. Les auteurs ont étudié l'association entre le gonflement d'une articulation et la progression structurale de l'articulation concernée. Les analyses ont été effectuées sur deux périodes : de l'inclusion à 2 ans puis entre 2 et 10 ans. Sur les 16 082 articulations des 473 patients examinés et avec une durée de suivi d'au moins 1 an, seuls 16 % avaient des lésions structurales (score Sharp ≥ 5). Le score moyen était de 2,6 à la fin du suivi. Un modèle linéaire mixte généralisé a été utilisé pour évaluer l'association entre le pourcentage de visites d'étude au cours desquelles un gonflement articulaire était observé et le score

radiographique de cette articulation. Le pourcentage de visites au cours desquelles une articulation était gonflée était associé au degré de progression des lésions articulaires radiographiques dans cette même articulation en ajustant sur les lésions initiales. La lésion structurale observée dans l'articulation gonflée était plutôt un pincement de l'interligne articulaire qu'une érosion. Cette relation entre articulation gonflée et progression structurale était surtout observée pour la période de 2 à 10 ans. Une analyse statistique supplémentaire (test de permutation) a montré que la progression structurale observée dans une articulation gonflée n'était pas liée à une inflammation

systémique. Cette étude démontre qu'il ne faut pas laisser une articulation gonflée sur du long terme au risque de voir survenir un pincement radiographique même chez

des patients sous un traitement ciblé qui contrôle l'inflammation systémique.

• Heckert S, Bergstra SA, Goekoop-

Ruiterman Y et al. Cumulative Joint Inflammation Is Associated with Local Joint Damage Progression in Rheumatoid Arthritis Despite Long-Term Targeted Treatment. ACR 2022 ; 1971.

TOP 5 - INÉGALITÉ ET DIFFÉRENCES HOMMES/FEMMES DANS LA PR ?

Plusieurs communications présentées lors de ce congrès concernaient un sujet de société sur les inégalités ou les différences entre les hommes et les femmes dans la PR. Un premier travail (0096) a étudié le délai de prise en charge entre les hommes et les femmes atteints de PR sur une période de suivi de 30 ans. S'il existait une différence significative pour la période 1993-2000 avec une différence de délai médian de prise en charge égal à 4,4 semaines au détriment des femmes, ce délai est maintenant comparable sur la période 2011-2020 (Fig. 5). Cette inégalité s'est donc réduite dans un pays industrialisé européen qui établit des lois pour réduire les inégalités hommes/femmes. En ce qui concerne les données cliniques, les études sont parfois discordantes sur l'activité de la maladie selon le critère d'évaluation étudiée. Dans

une autre communication hollandaise (0241), les auteurs ont repris les données de l'étude de stratégie thérapeutique TReACH appliquant le « T2T » chez des patients avec une PR débutante naïve de traitement. Ils ont comparé avec un modèle de régression logistique les différences entre les deux sexes en termes d'activité de la PR et de différents critères patients : fatigue, douleur, anxiété, dépression, fonction sur le HAQ, qualité de vie sur le SF36 (composante mentale MCS et physique PCS), et le retentissement professionnel (absentéisme et présentéisme). Les ajustements ont été faits sur l'âge, le traitement initial, le DAS, et les critères patients à l'inclusion. Sur les 507 PR incluses, 343 étaient des femmes. Le diagnostic était réalisé à un âge plus jeune chez les femmes que chez les hommes. Bien que le score DAS de départ était comparable entre

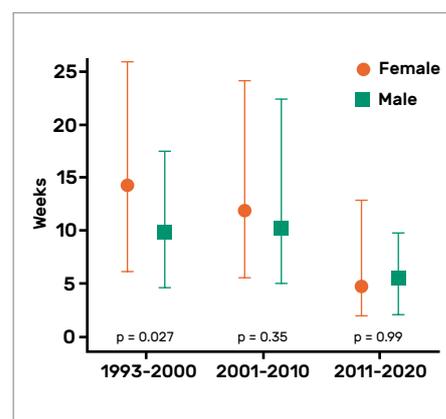


Figure 5 - Délai de prise en charge de la PR entre les hommes et les femmes sur 30 ans de suivi (0096).

les sexes, le nombre d'articulations douloureuses à la pression était plus élevé chez les femmes. L'activité de la PR s'améliorait au cours du temps pour les deux sexes, mais elle est restée plus élevée chez les femmes. Après ajustement en particulier sur l'activité de la maladie

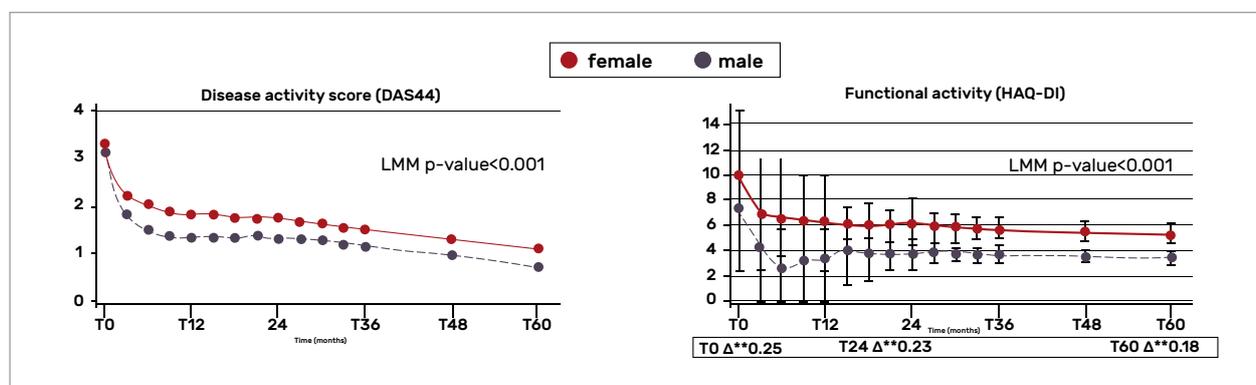


Figure 6 - Différences entre les hommes et les femmes sur le DAS44 et le HAQ sur 10 ans de suivi dans l'étude Best (0241).

les critères patients suivants sont moins bons chez les femmes au cours du suivi : HAQ ($\beta = 0,08$ (95 % IC 0,04, 0,12), $p < 0,001$) (Fig. 6), fatigue ($\beta = 0,75$ (95 % IC 0,29, 1,21), $p = 0,001$), durée du dérouillage matinale ($\beta = 0,19$ (95 % IC 0,81, 0,030), $p = 0,001$), et les composantes physiques PCS ($\beta = -0,80$ (95 % IC -1,49, -0,12), $p = 0,020$) du SF-36. Il existe donc des différences entre les hommes et les femmes atteints de PR et la réponse aux traitements surtout sur l'activité de la PR et des critères patients évaluant la fonction malgré une stratégie thérapeutique optimale appliquée aux femmes comme aux hommes. Ces différences ne dépendent pas uniquement de l'activité de la PR, mais aussi de facteurs intrinsèques restant à préciser. Enfin dans une troisième communication (0533), les auteurs ont comparé, à partir de 2 743 patients atteints de PR débutante inclus dans la cohorte canadienne (CATCH) entre 2007 et 2019, la rémission précoce et durable chez 789 hommes et 1 933 femmes atteints de PR recevant des soins fondés sur des directives de *treat-to-target* dans des services de rhumatologie canadiens. Aucune différence notable dans l'activité de la maladie ou les stratégies de traitement n'a été observée entre les hommes et les femmes au moment de l'inclusion dans la cohorte. La prévalence globale de rémission sur le SDAI (score $< 3,3$) au cours du suivi de l'étude était comparable chez les hommes (64 %) et les femmes (61 %), mais le temps médian du maintien de la rémission était plus long chez les femmes que chez les hommes (19,2 mois contre 16,1 mois, $p = 0,036$). Une proportion plus faible de femmes que d'hommes a atteint les objectifs de rémission

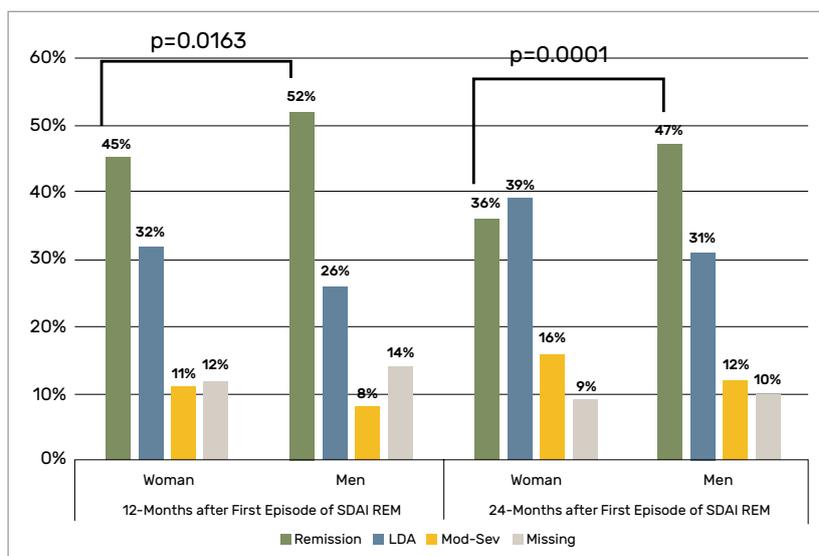


Figure 7 - Proportions d'hommes et de femmes en rémission SDAI maintenue à 12 et 24 mois suivant la première rémission (0532).

précoce à 12 mois (37 % contre 43 %, $p = 0,005$). La rémission durable à 12 et 24 mois après la première rémission était également plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Fig. 7). Après analyse par une régression multinomiale multivariée, les facteurs prédictifs des poussées définis par un SDAI $\geq 3,3$, sur une période de suivi de 24 mois après la première rémission, différaient également entre les hommes et les femmes. Chez les hommes, les facteurs de risque potentiels modifiables pour le maintien de la rémission sur de plus longues périodes sont notamment le tabagisme et l'invalidité professionnelle résiduelle au moment de la rémission. Chez les femmes, ces facteurs prédictifs étaient l'obésité et la gestion des comorbidités chroniques. Pour maintenir la rémission dans la PR, il semble donc important de prendre en considération ces facteurs différents entre hommes et femmes.

• van Dijk B, van der Helm-van Mil. Delayed Referral of Female Rheumatoid

Arthritis Patients: Where Are We Now? A Study Spanning Three Decades. ACR 2022 ; 0096.

• Gonul Hazal Koc, Pascal de Jong. Inequity in Disease Impact Between Male and Female Rheumatoid Arthritis Patients. ACR 2022 ; 0241.

• Schieir O, Bartlett O, Valois MF et al. Women with Early Rheumatoid Arthritis Less Likely to Achieve Rapid and Sustainable Remission: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort Study. ACR 2022 ; 0532.

✳ L'auteur déclare les liens d'intérêt suivant sur les trois dernières années : intérêts financiers : aucun ; liens durables ou permanents : aucun ; essais cliniques (coordinateur, investigateur principal, co-investigateur) : Abbvie, Biogen, Bristol Myers Squibb, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier ; conférences (invitations en qualité d'intervenant) : Abbvie, Biogen, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Lilly, Médac, Mylan, Novartis, Pfizer, Sanofi ; intérêts indirects (activités de conseil) : Abbvie, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novartis, Sanofi.

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Physiopathologie, Vaccination

TOP 5 Rhumatisme psoriasique

Quelle efficacité et quelle tolérance des traitements ciblés ?

 Pr Arnaud Constantin

Service de rhumatologie, CHU PPR-Purpan, Toulouse

POINTS-CLÉS DES COMMUNICATIONS CONCERNANT LE RHUMATISME PSORIASIQUE

1. Le bimékizumab (anti-IL-17A/F) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique naïf d'agent biologique (BE OPTIMAL).
2. Le guselkumab (anti-IL-23p19) présente un bon profil de tolérance dans le programme de développement clinique du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.
3. Le deucravacitinib (TYK2 inhibiteur) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique (phase 2).
4. Le risankizumab (anti-IL-23p19) confirme son efficacité à 2 ans dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate aux csDMARDs (KEEPsAKE 1) ou aux bDMARDs (KEEPsAKE2).
5. L'analyse du registre CorEvitas ne permet pas de conclure à la supériorité d'un bDMARD d'autre mécanisme d'action comparativement à un 2nd anti-TNF chez les patients ayant une réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF.

TOP ① - LE BIMÉKIZUMAB (ANTI-IL-17A/F) MAINTIENT SON EFFICACITÉ À 1 AN DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE NAÏF D'AGENT BIOLOGIQUE (BE OPTIMAL).

Cette étude multicentrique de phase 3 (BE OPTIMAL) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bimékizumab, anticorps monoclonal neutralisant à la fois l'IL-17A et l'IL-17F, comparativement au placebo, chez des patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 3 articulations douloureuses, ≥ 3 articulations gonflées, ≥ 1 lésion psoriasis actif et/ou antécédent de psoriasis), naïfs d'agent biologique.

À l'issue de la randomisation (3:2:1), les patients (48,7 ans d'âge

moyen, 53,2 % de femmes, 5,9 ans de durée d'évolution) recevaient soit du bimékizumab SC (160 mg/4 semaines), soit de l'adalimumab SC (40 mg/2 semaines, bras de référence actif), soit un placebo SC jusqu'à la 16^e semaine. À partir de la 16^e semaine, les patients initialement traités par placebo recevaient du bimékizumab (160 mg/4 semaines).

À 16 semaines, le bimékizumab s'est révélé supérieur au placebo que ce soit sur le critère principal ACR50 (43,9 % vs 10,0 %, $p < 0,001$) ou sur

l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés (HAQ-DI, PASI90, SF36 PCS, réponse MDA ou évolution du score radiographique).

À 52 semaines, 54,5 % des patients traités par bimékizumab depuis la randomisation (groupe BKZ) répondaient au critère ACR50, contre 53,0 % de ceux initialement traités par placebo (groupe PBO/BKZ) et 50,0 % de ceux traités par adalimumab depuis la randomisation (groupe ADA). Les taux de réponse PASI100 étaient respectivement de 60,8 % (groupe

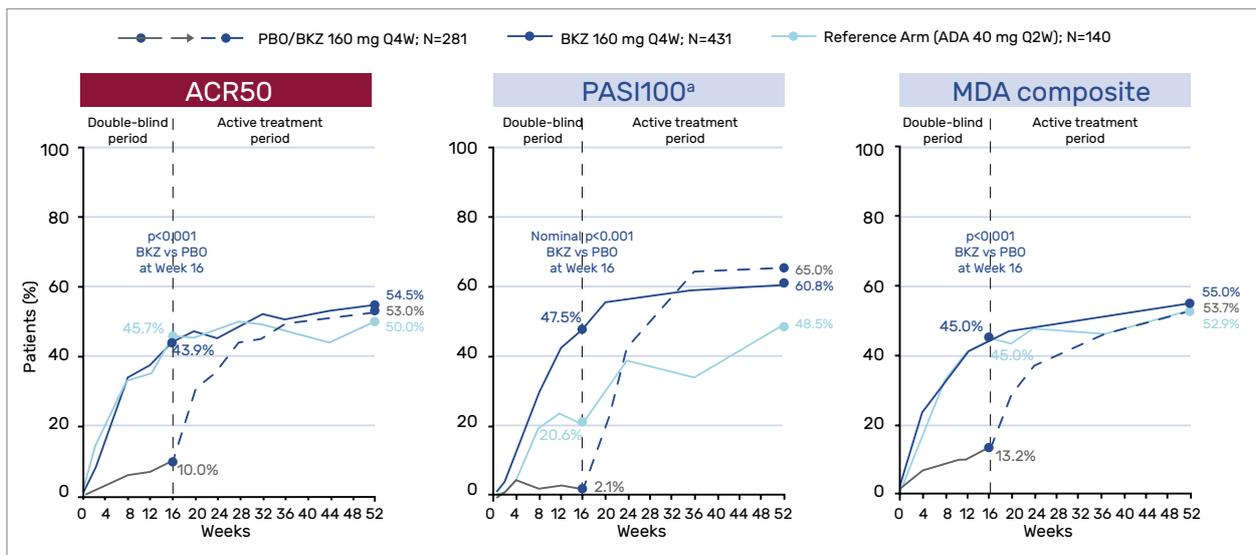


Figure 1 - Efficacité du bimékizumab (BKZ) ou de l'adalimumab (ADA) à 52 semaines sur les critères ACR50, PASI100 et MDA dans le rhumatisme psoriasique naïf d'agent biologique (BE OPTIMAL).

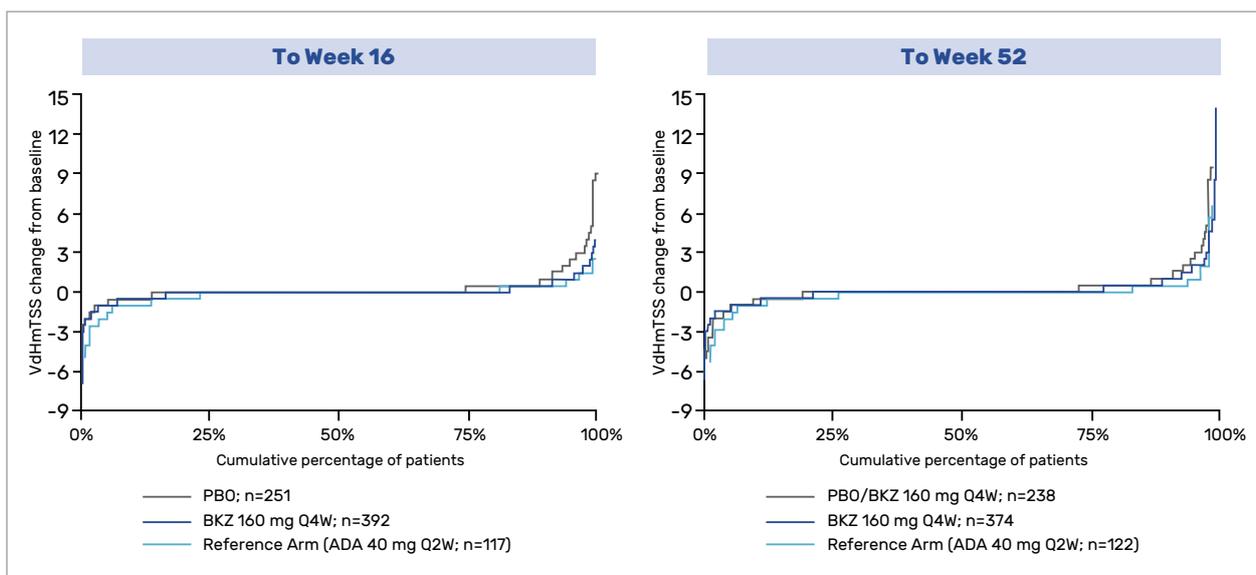


Figure 2 - Progression du score radiographique (score Sharp total modifié vdH) à 16 et à 52 semaines dans le rhumatisme psoriasique naïf d'agent biologique traité par bimékizumab (BKZ) ou adalimumab (ADA) (BE OPTIMAL).

BKZ), 65,0 % (groupe PBO/BKZ) et 48,5 % (groupe ADA). Les taux de réponse MDA étaient respectivement de 55,0 % (groupe BKZ), 53,7 % (groupe PBO/BKZ) et 52,9 % (groupe ADA) (Fig. 1).

À 52 semaines, la progression radiographique (score Sharp total modifié vdH) était minime dans

les trois groupes (Fig. 2), avec une absence de progression radiographique chez 89,3 % des patients traités par bimékizumab depuis la randomisation (groupe BKZ), contre 87,3 % de ceux initialement traités par placebo (groupe PBO/BKZ) et 94,1 % de ceux traités par adalimumab depuis la

randomisation (groupe ADA).

Cette étude n'a pas révélé de signal de tolérance inattendu au cours des 52 semaines. Des infections à *Candida* (légères à modérées) ont été rapportées chez 7,7 % des patients traités par bimékizumab et 0,7 % de ceux traités par adalimumab. Des événements cardiovasculaires

majeurs chez quatre patients traités par bimekizumab ; des néoplasies chez trois patients traités par bimekizumab ; des maladies inflammatoires intestinales chez deux patients traités par bimekizumab ; aucun cas d'uvéite chez les

patients traités par bimekizumab.

Message clé – Le bimekizumab (anti-IL-17A/F) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique naïf d'agent biologique (BE OPTIMAL).

• Ritchlin C, Coates L, McInnes I et al. Bimekizumab Treatment in Biologic DMARD-Naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-Week Efficacy and Safety Results from a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Active Reference Study. ACR 2022 ; L02.

TOP 2 - LE GUSELKUMAB (ANTI-IL-23P19) PRÉSENTE UN BON PROFIL DE TOLÉRANCE DANS LE PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DU RHUMATISME PSORIASIQUE ET DU PSORIASIS

Le profil de tolérance des traitements de fond ciblés constitue, avec leur efficacité, un critère de choix essentiel dans la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique et du psoriasis, notamment chez des patients présentant un surrisque d'événements infectieux et cardiovasculaires.

L'actualisation des données de tolérance issues du programme de développement clinique du guselkumab (anti-IL-23p19) dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis a été présentée à l'occasion de l'ACR 2022.

Ces données sont issues des phases contrôlées et ouvertes des études cliniques ayant évalué le guselkumab dans le rhumatisme psoriasique actif (quatre études, 1 508 patients, 2 125 patients-années (PA) d'exposition cumulée, jusqu'à 2 ans de suivi) ou dans le psoriasis en plaques modéré à sévère (sept études, 2 891 patients, 8 662 PA d'exposition cumulée, jusqu'à 5 ans de suivi).

Dans l'analyse concernant les phases contrôlées contre placebo,

regroupant les études du rhumatisme psoriasique et du psoriasis, l'incidence des événements indésirables graves était de 5,6/100 PA chez les patients traités par guselkumab (toutes les 4 ou 8 semaines) contre 7,8/100 PA chez ceux traités par placebo. L'incidence des infections graves était de 1,0/100 PA contre 2,3/100 PA, celle des néoplasies (cancer cutané non mélanome inclus) était de 0,59/100 PA contre 0,25/100 PA, celle des événements cardiovasculaires majeurs était de 0,35/100 PA contre 0,25/100 PA, celle des maladies inflammatoires intestinales était de 0,12/100 PA contre 0,25/100 PA, respectivement chez les patients traités par guselkumab ou par placebo (Tab. 1).

Dans l'analyse concernant l'ensemble des phases contrôlées et ouvertes, l'incidence des événements indésirables graves était de 5,3/100 PA chez les patients traités par guselkumab (toutes les 4 semaines) pour un psoriasis et de 5,7/100 PA chez ceux traités par guselkumab (toutes les 4 ou

8 semaines) pour un rhumatisme psoriasique. L'incidence des infections graves était de 0,88/100 PA (psoriasis) et de 1,60/100 PA (rhumatisme psoriasique), celle des néoplasies (cancer cutané non mélanome inclus) était de 0,74/100 PA (psoriasis) et de 0,24/100 PA (rhumatisme psoriasique), celle des événements cardiovasculaires majeurs était de 0,33/100 PA (psoriasis) et de 0,24/100 PA (rhumatisme psoriasique), celle des maladies inflammatoires intestinales était de 0,00/100 PA (psoriasis) et de 0,05/100 PA (rhumatisme psoriasique) (Tab. 2).

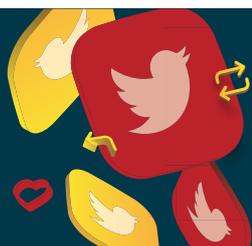
Message clé – Le guselkumab (anti-IL-23p19) présente un bon profil de tolérance dans le programme de développement clinique du rhumatisme psoriasique et du psoriasis

• Strober B, et al. Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of 11 Phase 2/3 Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. ACR 2022 ; 2120.

Tableau 1 – Profil de tolérance du guselkumab (GUS) au cours des phases contrôlées contre placebo (PBO) du programme de développement du guselkumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère (PsO) et dans le rhumatisme psoriasique actif (PsA).

	PSO (W0-16)		PSA (W0-24)			Pooled PSO and PSA	
	PBO (N=544)	GUS Q8W* (N=1220)	PBO* (N=517)	GUS Q8W (N=664)	GUS Q4W (N=373)	PBO (N=1061)	Combined GUS (N=2257)
Total (median) PY	165 (0.3)	378 (0.3)	230 (0.5)	305 (0.5)	172 (0.5)	395 (0.3)	856 (0.3)
Events/100 PY (95% CI)							
AEs	341 (314, 370)	346 (327, 365)	223 (204, 243)	233 (216, 250)	223 (201, 246)	272 (256, 289)	281 (269, 292)
SAES	6.7 (3.3, 11.9)	6.3 (4.1, 9.4)	8.7 (5.3, 13.4)	4.9 (2.8, 8.1)	5.2 (2.4, 9.9)	7.8 (5.3, 11.2)	5.6 (4.1, 7.4)
AEs leading to study agent discontinuation	9.7 (5.5, 15.7)	5.0 (3.0, 7.8)	4.4 (2.1, 8.0)	3.6 (1.8, 6.4)	7.0 (3.6, 12.2)	6.6 (4.3, 9.6)	4.9 (3.5, 6.6)
Infections	83.6 (70.2, 98.8)	95.9 (86.3, 106.3)	64.0 (54.1, 75.2)	59.0 (50.7, 68.2)	62.6 (51.4, 75.6)	72.2 (64.1, 81.1)	76.0 (70.3, 82.1)
Serious Infections	1.2 (0.2, 4.4)	1.1 (0.3, 2.7)	3.0 (1.2, 6.3)	0.7 (0.1, 2.4)	1.7 (0.4, 5.1)	2.3 (1.0, 4.3)	1.0 (0.5, 2.0)
Malignancy	0.00 (0.00, 1.82)	0.53 (0.06, 1.91)	0.44 (0.01, 2.43)	0.99 (0.20, 2.88)	0.00 (0.00, 1.74)	0.25 (0.01, 1.41)	0.59 (0.19, 1.37)
NMSC	0.00 (0.00, 1.82)	0.26 (0.01, 1.47)	0.00 (0.00, 1.30)	0.00 (0.00, 0.98)	0.00 (0.00, 1.74)	0.00 (0.00, 0.76)	0.12 (0.00, 0.65)
Other malignancies	0.00 (0.00, 1.82)	0.26 (0.01, 1.47)	0.44 (0.01, 2.43)	0.99 (0.20, 2.88)	0.00 (0.00, 1.74)	0.25 (0.01, 1.41)	0.47 (0.13, 1.20)
MACE	0.00 (0.00, 1.82)	0.26 (0.01, 1.47)	0.44 (0.01, 2.43)	0.33 (0.01, 1.83)	0.58 (0.01, 3.23)	0.25 (0.01, 1.41)	0.35 (0.07, 1.02)
IBD'	0.00 (0.00, 1.82)	0.00 (0.00, 0.79)	0.44 (0.01, 2.43)	0.33 (0.01, 1.83)	0.00 (0.00, 1.74)	0.25 (0.01, 1.41)	0.12 (0.00, 0.65)
Crohn's disease/ Ulcerative colitis	0.00 (0.00, 1.82)	0.00 (0.00, 0.79)	0.00 (0.00, 1.30)	0.00 (0.00, 0.98)	0.00 (0.00, 1.74)	0.00 (0.00, 0.76)	0.00 (0.00, 0.35)

PsO : psoriasis en plaques modéré à sévère. PsA : rhumatisme psoriasique actif. PBO : placebo. GUS : guselkumab. PY : patients-années. AEs : événements indésirables. SAES : événements indésirables graves. NMSC : cancer cutané non mélanome. MACE : événements cardiovasculaires majeurs. IBD : maladies inflammatoires intestinales.



SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER
@RhumatosFr

Tableau 2 – Profil de tolérance du guselkumab (GUS) au cours des phases contrôlées et ouvertes du programme de développement du guselkumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère (PsO) et dans le rhumatisme psoriasique actif (PsA).

	PsO	PSA			Pooled PsO and PsA
	All GUS Q8W*,* (N=2891)	All GUS Q8W (N=783)	All GUS Q4W (N=725)	Combined GUS Q4W+Q8W* (N=1508)	All GUS (N=4399)
Total (median) PY	8662 (3.5)	1019 (1.1)	1106 (1.7)	2125 (1.2)	10,787 (1.7)
Events/100 PY (95% CI)					
AEs	169 (166, 172)	160 (152, 168)	133 (126, 140)	146 (141, 151)	164 (162, 167)
SAES	5.3 (4.8, 5.8)	6.3 (4.8, 8.0)	5.2 (3.9, 6.7)	5.7 (4.7, 6.8)	5.4 (4.9, 5.8)
AEs leading to study agent discontinuation	1.6 (1.3, 1.9)	2.4 (1.5, 3.5)	3.1 (2.1, 4.3)	2.7 (2.1, 3.5)	1.8 (1.6, 2.1)
Infections	65.9 (64.2, 67.6)	43.5 (39.5, 47.7)	40.6 (36.9, 44.5)	42.0 (39.3, 44.8)	61.2 (59.7, 62.7)
Serious Infections	0.88 (0.69, 1.10)	1.67 (0.97, 2.67)	1.54 (0.90, 2.46)	1.60 (1.11, 2.24)	1.02 (0.84, 1.23)
Malignancy	0.74 (0.57, 0.95)	0.39 (0.11, 1.01)	0.09 (0.00, 0.50)	0.24 (0.08, 0.55)	0.64 (0.50, 0.81)
NMSC	0.35 (0.23, 0.50)	0.10 (0.00, 0.55)	0.09 (0.00, 0.50)	0.09 (0.01, 0.34)	0.30 (0.20, 0.42)
Other malignancies	0.43 (0.30, 0.50)	0.29 (0.06, 0.86)	0.09 (0.00, 0.50)	0.19 (0.05, 0.48)	0.38 (0.27, 0.52)
MACE	0.33 (0.22, 0.48)	0.20 (0.02, 0.71)	0.27 (0.06, 0.79)	0.24 (0.08, 0.55)	0.32 (0.22, 0.44)
IBD'	0.00 (0.00, 0.03)	0.10 (0.00, 0.55)	0.00 (0.00, 0.27)	0.05 (0.00, 0.26)	0.01 (0.00, 0.05)
Crohn's disease/ Ulcerative colitis	0.00 (0.00, 0.03)	0.00 (0.00, 0.29)	0.00 (0.00, 0.27)	0.00 (0.00, 0.14)	0.00 (0.00, 0.03)

PsO : psoriasis en plaques modéré à sévère. PsA : rhumatisme psoriasique actif. PBO : placebo. GUS : guselkumab. PY : patients-années. AEs : événements indésirables. SAES : événements indésirables graves. NMSC : cancer cutané non mélanome. MACE : événements cardiovasculaires majeurs. IBD : maladies inflammatoires intestinales.

TOP 3 – LE DEUCRAVACITINIB (TYK2 INHIBITEUR) MAINTIEN SON EFFICACITÉ À 1 AN DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE (PHASE 2)

L'efficacité et la tolérance du deucravacitinib (TYK2 inhibiteur) ont été évaluées chez des patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif avec réponse inadéquate ou intolérance à différents agents thérapeutiques (AINS et/ou corticostéroïde et/ou csDMARD et/ou anti-TNF) dans le cadre d'une étude de phase 2.

Les patients recevaient du deucravacitinib à la posologie de 6 mg/j (n = 70) ou de 12 mg/j (n = 67) ou un placebo (n = 66) pendant 16 semaines dans le cadre de la phase contrôlée. Le deucravacitinib était poursuivi jusqu'à

la 52^e semaine chez les patients répondeurs (critère MDA) à 16 semaines. Le deucravacitinib était remplacé par de l'ustékinumab chez les patients non répondeurs (critère MDA) à 16 semaines. Le placebo était remplacé par de l'ustékinumab à 16 semaines.

À 16 semaines, les taux de répondeurs ACR20 (critère principal) étaient supérieurs dans les groupes deucravacitinib 6 mg/j ou 12 mg/j comparativement au groupe placebo (53 % ou 63 % vs 32 %, p = 0,01 ou p = 0,0004).

À 52 semaines, on observait un maintien de la diminution du score

d'activité du rhumatisme psoriasique (PASDAS) chez les patients poursuivant le deucravacitinib (répondeurs MDA à 16 semaines). On observait une diminution du score d'activité du rhumatisme psoriasique (PASDAS) entre 16 et 52 semaines après remplacement du deucravacitinib (non répondeurs MDA à 16 semaines) ou du placebo par de l'ustékinumab (Fig. 3).

Cette étude n'a pas révélé de signal de tolérance inattendu au cours des 52 semaines de traitement par deucravacitinib ou des 36 semaines de traitement par ustékinumab.

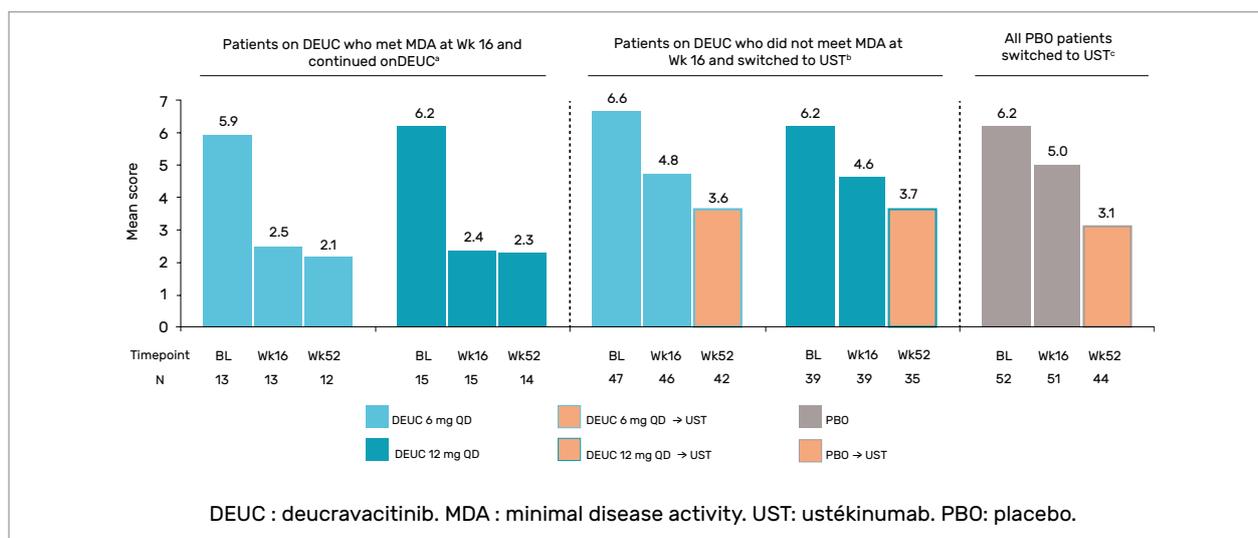


Figure 3 - Efficacité du deucravacitinib (TYK2 inhibiteur) mesurée sur la diminution du score d'activité du rhumatisme psoriasique (PASDAS) à 16 et à 52 semaines dans le rhumatisme psoriasique (phase 2).

Message clé – Le deucravacitinib (TYK2 inhibiteur) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique (phase 2).

• Mease PJ, Deodhar A, van der Heijde D et al. Safety and Efficacy of Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Patients with

Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from a Randomized Phase 2 Trial. ACR 2022 ; 1598.

TOP 4 - LE RISANKIZUMAB (ANTI-IL-23P19) CONFIRME SON EFFICACITÉ À 2 ANS DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE AVEC RÉPONSE INADÉQUATE AUX CSDMARDS (KEEPSAKE 1) OU AUX BDMARDS (KEEPSAKE2)

L'efficacité et la tolérance du risankizumab (anti-IL-23p19) ont été évaluées chez des patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations douloureuses, ≥ 5 articulations gonflées, psoriasis cutané ou unguéal), avec réponse inadéquate ou intolérance aux csDMARDs (KEEPSAKE1) ou aux bDMARDs (KEEPSAKE 2).

Les patients recevaient des injections SC de risankizumab (150 mg) ou de placebo à l'inclusion, à 4 semaines, puis à 16 semaines. À partir de la 24^e semaine, tous les patients recevaient des injections SC de risankizumab (150 mg) toutes les

12 semaines.

À 24 semaines, le taux de répondeurs ACR20 (critère principal) étaient supérieurs dans le groupe risankizumab comparativement au groupe placebo que ce soit dans l'étude KEEPSAKE1 (57,3 % vs 33,5 %, $p < 0,001$) ou dans l'étude KEEPSAKE2 (51,3 % vs 26,5 %, $p < 0,001$).

L'efficacité du risankizumab s'est maintenue à 52 semaines ou à 100 semaines sur les critères ACR20, ACR50 ou ACR70, que ce soit dans l'étude KEEPSAKE1 (Fig. 4) ou dans l'étude KEEPSAKE2 (Fig. 5).

L'analyse des données de tolérance

à 2 ans a révélé des incidences d'événements indésirables graves de 7,6/100 patients années (PA) et 9,9/100 PA ; d'infections graves de 2,3/100 PA et 1,6/100 PA ; d'événements cardiovasculaires majeurs de 0,1/100 PA et 0,5/100 PA ; de néoplasies (cancer cutané non mélanome inclus) de 0,5/100 PA et 1,9/100 PA, respectivement dans les études KEEPSAKE 1 et KEEPSAKE 2 (Tab. 3).

Message clé – Le risankizumab (anti-IL-23p19) confirme son efficacité à 2 ans dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate

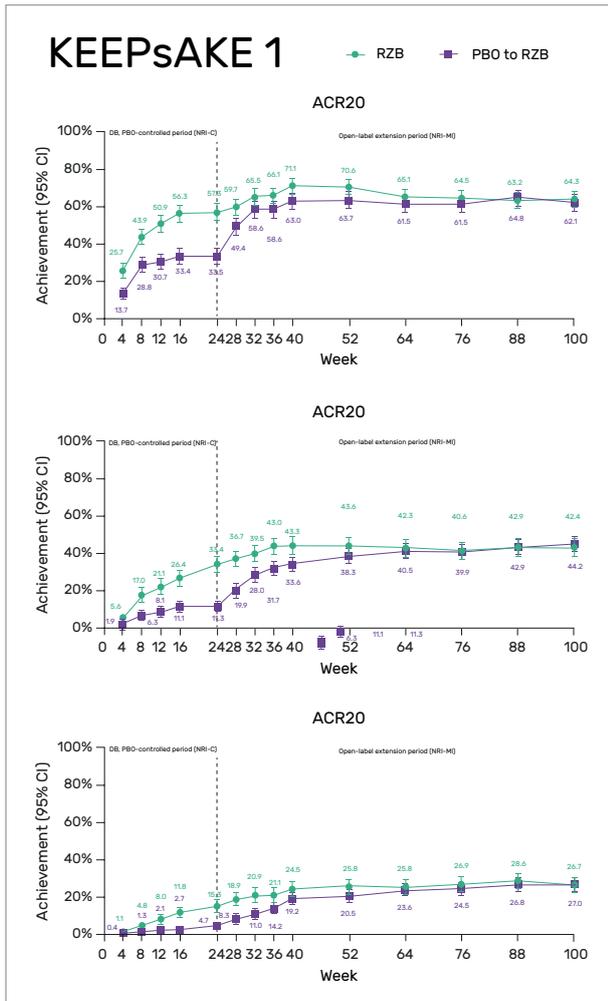


Figure 4 - Efficacité à 2 ans (ACR20, ACR50 ou ACR70) du risankizumab (anti-IL-23p19) dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate aux csDMARDs (KEEPSAKE 1).
RZB : risankizumab. PBO : placebo.

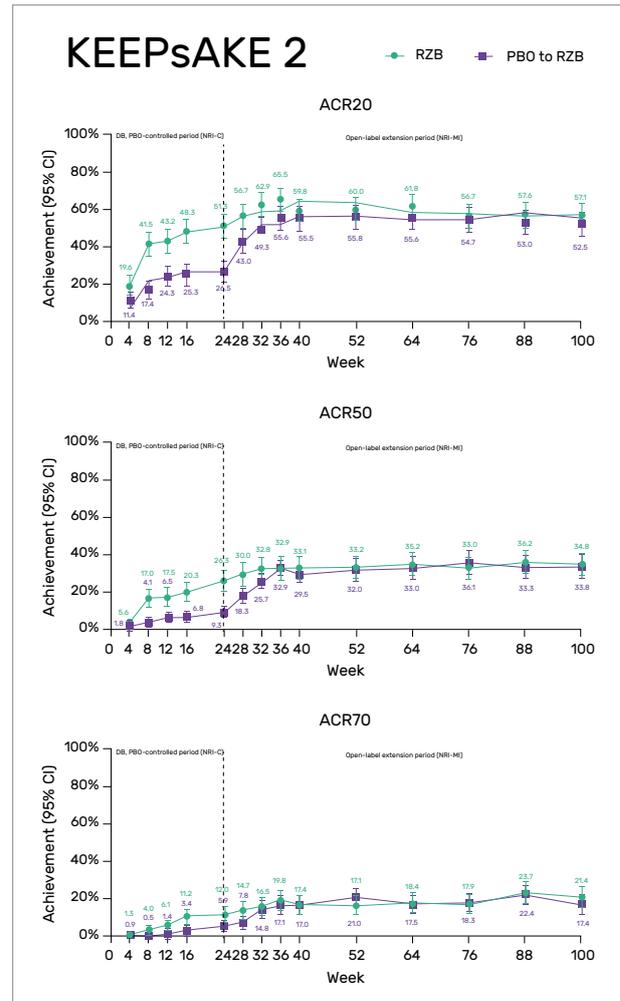


Figure 5 - Efficacité à 2 ans (ACR20, ACR50 ou ACR70) du risankizumab (anti-IL-23p19) dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate aux bDMARDs (KEEPSAKE2).
RZB : risankizumab. PBO : placebo.

aux csDMARDs (KEEPSAKE 1) ou aux bDMARDs (KEEPSAKE2).

• Erik L, Papp K, White D et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 100-Week Results from the KEEPSAKE 1 and KEEPSAKE 2 Trials. ACR 2022; 2145.

Tableau 3 - Données de tolérance à 2 ans du risankizumab (anti-IL-23p19) dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate aux csDMARDs (KEEPSAKE1) ou aux bDMARDs (KEEPSAKE2).

Parameter, (Events/100PYs)	KEEPSAKE 1 N=946 PYs=1708.4	KEEPSAKE 2 N=419 PYs=810.1
Any TEAE	2223 (130.1)	1462 (180.5)
Serious TEAE	130 (7.6)	80 (9.9)
TEAE leading to discontinuation of study drug	36 (2.1)	10 (1.2)
COVID-19 related TEAE	137 (8.0)	72 (8.9)
Any MACE	2 (0.1)	4 (0.5)
Any serious infection	39 (2.3)	13 (1.6)
Opportunistic infections excluding TB and herpes zoster	1 (<0.1)	2 (0.2)
Active TB	0	0
Malignant tumors including NMSC	9 (0.5)	15 (1.9)
Excluding NMSC	7 (0.4)	2 (0.2)
All Deaths	7 (0.4)	1 (0.1)b

PY : patients-années. TEAEs : événements indésirables survenus sous traitement. Serious TEAE : événements indésirables graves. MACE : événements cardiovasculaires majeurs. TB : tuberculose. NMSC : cancer cutané non mélanome.

TOP 5 - COMPARAISON DE LA RÉPONSE À UN 2nd ANTI-TNF OU À UN bDMARD D'AUTRE MÉCANISME D'ACTION CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE RÉPONSE INADÉQUATE À UN 1^{er} ANTI-TNF DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE (REGISTRE COREVITAS)

L'offre thérapeutique s'est diversifiée dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Les anti-TNF constituent une option thérapeutique largement utilisée en tant que premier traitement de fond ciblé (tDMARD). En cas de réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF, on peut avoir recours à un 2nd anti-TNF ou à un bDMARD ayant un autre mécanisme d'action.

L'objectif de cette étude fondée sur l'analyse des données issues d'un registre nord-américain (CorEvitas) était de comparer la réponse à un 2nd anti-TNF (groupe cyclers) à celle d'un bDMARD d'autre mécanisme d'action (groupe switchers) en cas de réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF.

Trois cent quatre-vingt-quatorze patients atteints d'un rhumatisme psoriasique, initiant un 2nd bDMARD (anti-TNF ou bDMARD d'autre mécanisme d'action), après l'arrêt d'un 1^{er} anti-TNF pour inefficacité (58-64 %), intolérance (11 %) ou autre raison (28-33 %), ont été inclus dans l'analyse. La réponse clinique à 6 mois a été comparée dans les deux groupes (2nd anti-TNF ou bDMARD d'autre mécanisme d'action) avant et après ajustements sur les différences entre les deux groupes.

À l'initiation du 2nd bDMARD, certains des marqueurs de sévérité et d'activité de la maladie étaient numériquement plus élevés dans le groupe bDMARD autre mécanisme d'action (groupe switchers, n = 189) que dans le groupe 2nd anti-TNF (groupe cyclers, n = 205).

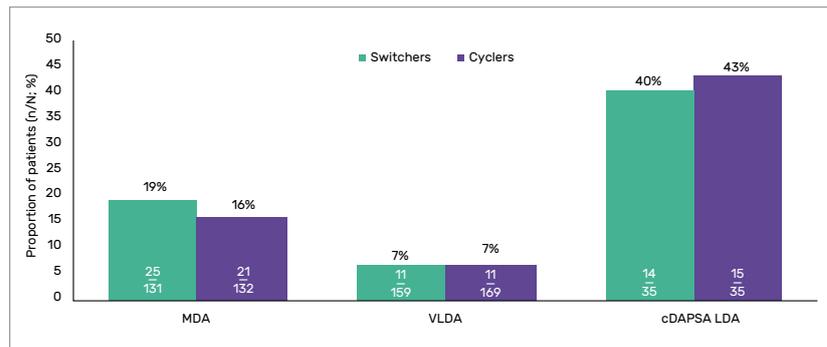


Figure 6 - Comparaison de la réponse à 6 mois (MDA, VLDA, cDAPSA LDA) à un 2nd anti-TNF (groupe cyclers) ou à un bDMARD ayant un autre mécanisme d'action (groupe switchers) en cas de réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique (registre CorEvitas).

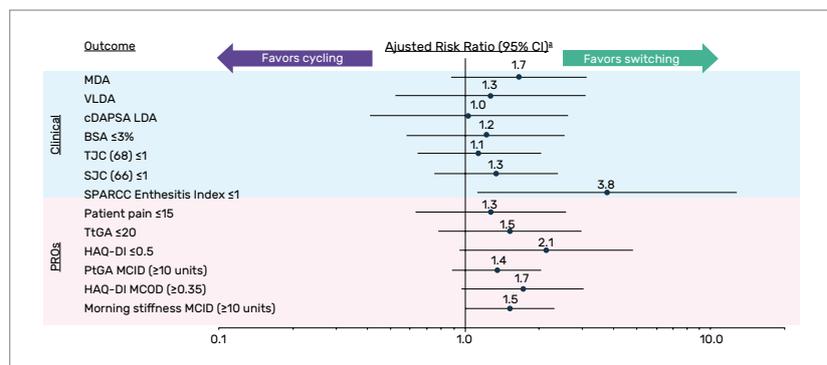


Figure 7 - Comparaison de la réponse (critères cliniques et critères patients) à 6 mois à un 2nd anti-TNF (cycling) ou à un bDMARD ayant un autre mécanisme d'action (switching) en cas de réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique (registre CorEvitas).

À 6 mois, les taux de réponse MDA étaient respectivement de 19 % dans le groupe switchers et de 16 % dans le groupe cyclers, les taux de réponse VLDA étaient de 7 % dans les deux groupes, les taux de réponse cDAPSA LDA étaient respectivement de 40 % dans le groupe switchers et de 43 % dans le groupe cyclers (Fig. 6). Parmi les autres critères de réponse analysés, seuls les

taux de réponse BSA ≤ 3 % (47 % groupe switchers et 33 % groupe cyclers) et les taux de réponse concernant l'indice d'enthésites (SPARCC) (53 % groupe switchers et 21 % groupe cyclers) semblaient numériquement différents entre les deux groupes. Après ajustements, seule la réponse sur l'indice d'enthésite ≤ 1 (SPARCC) semblait meilleure dans le groupe switchers

que dans le groupe cyclers (Fig. 7).

Message clé – L'analyse du registre CorEvitas ne permet pas de conclure à la supériorité d'un bDMARD d'autre mécanisme d'action comparativement à un 2nd anti-TNF chez les patients ayant une réponse inadéquate à un 1^{er} anti-TNF.

• **Ogdie A, McLean R, Blachley T et al. The Impact of Second-Line Therapeutic on**

Disease Control After Discontinuation of First Line TNF Inhibitor in Patients with PsA: Analysis from the CorEvitas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. ACR 2022 ; 1600.

✱ **L'auteur déclare les liens d'intérêt suivants :**
Intérêts financiers : aucun.
Liens durables ou permanents : aucun.
Essais cliniques : Abbvie, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, LIL-ly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB.
Activités de conseil : Abbvie, Amgen, Boehringer, Celltrion, Galapagos, Janssen,

LIL-ly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Semeia, UCB.
Invitations en qualité d'intervenant : Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, LIL-ly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sandoz, UCB, Viatrix.

Mots-clés :

Rhumatisme psoriasique, Bimékizumab, Guselkumab, Deucravacitinib, Risankizumab

ACTUALITÉ

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RINVOQ (upadacitinib hémihydraté) - Spondyloarthrite axiale non radiographique

Nature de la demande : extension d'indication.

L'essentiel : avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Quel progrès ? Pas de progrès dans la prise en charge des

patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). ●

> **Source :** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3392764/fr/rinvoq-upadacitinib-hemihydrate-spondyloarthrite-axiale-non-radiographique

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

REMICADE (infliximab) - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'enfant

Nature de la demande : Réévaluation suite à résultats étude post-inscription.

L'essentiel : avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de :

- la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE a été étudié uni-

quement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

- la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-MP ou l'AZA, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. ●

> **Source :** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396525/fr/remicade-infliximab-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-chez-l-enfant

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

UPLIZNA (inébilizumab) - Neuromyéélite optique

Nature de la demande : inscription.

L'essentiel : avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuro-myéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-

aquaporine 4 (AQP4-IgG).

Quel progrès ? Un progrès thérapeutique dans la prise en charge excluant le rituximab. ●

> **Source :** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390335/fr/uplizna-inebilizumab-neuromyelite-optique

TOP 4 Ostéoporose

Diagnostic et efficacité des thérapeutiques

 **Dr Dominique Clerc**
Paris

Le congrès de l'ACR n'est pas le lieu des plus importantes communications sur l'ostéoporose, celles-ci étant réservées au congrès de l'ASBMR qui a eu lieu en septembre. Cette

année, une session orale a cependant été consacrée à ce sujet avec quelques belles communications dont je vous rapporte ici le contenu.

TOP 1 - OSTÉOPOROSE CHEZ LES HOMMES ÂGÉS : UNE PATHOLOGIE SOUS-ESTIMÉE ET SOUS-DIAGNOSTIQUÉE

Partant du fait que jusqu'à 25 % des fractures ostéoporotiques surviennent chez des hommes, mais qu'il n'y a pas pour autant, aux États-Unis, de recommandations précises sur l'évaluation de son risque, les auteurs ont étudié quel était, en pratique, le taux d'ostéodensitométries réalisées chez les hommes par rapport aux femmes, dans une population de plus de 65 ans, en stratifiant par la race (blancs, noirs et asiatiques) et par tranche d'âge (65 à 75 ans, 75 à 85 ans, et au-dessus de 85 ans). Cette étude rétrospective a été conduite à partir des données d'une population suivie dans un centre de Cleveland entre 2010 et 2019, avec de surcroît un recueil spécifique des années 2010, 2018 et 2021. Ces taux ont été comparés à ceux de la survenue de fractures de hanche pour ces mêmes populations. La **figure 1** donne les taux pour 100 000 personnes de densitométries faites entre 2010 et 2021, ainsi que les taux de fractures de

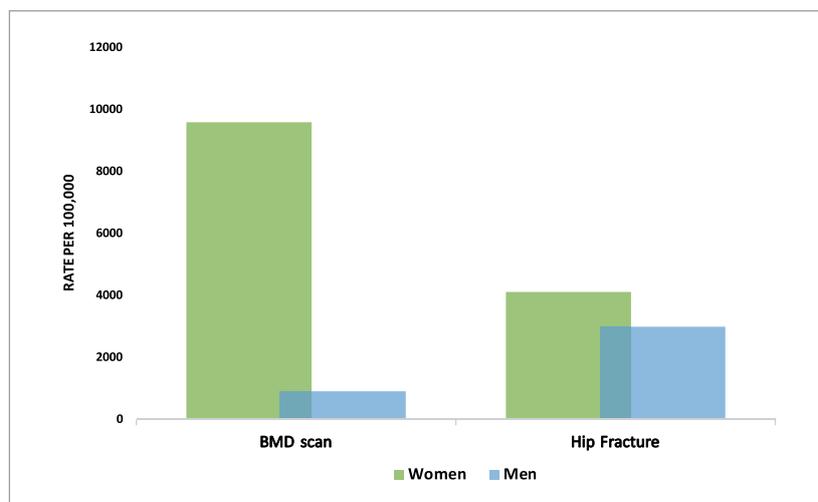


Figure 1 - Taux pour 100 000 personnes de densitométries faites et taux de fractures de hanche entre 2010 et 2021, chez les femmes et chez les hommes.

hanche dans cette même période. Il apparaît que, bien que les taux de fractures soient similaires dans les deux sexes, la pratique du dépistage est bien moins importante chez les hommes. En fonction des groupes ethniques (**Fig. 2**), l'ostéodensitométrie a été plus souvent pratiquée chez les sujets asiatiques, mais de

façon équivalente chez les sujets noirs ou blancs. En revanche, il n'y avait pas de différence sur le taux de fractures.

Bien que le « message à rapporter à la maison » des auteurs (le fameux “take home message” des Anglo-Saxons) de faire plus de densitométries de dépistage chez

l'homme paraît pertinent, on ne peut exclure que le dépistage chez les femmes a conduit à des interventions thérapeutiques abaissant le taux de fractures à un niveau plus proche de celui des hommes...

• Mollaeian A, Ballou S. Osteoporosis in Elderly Men; An Underestimated and Underdiagnosed Morbid Entity. ACR 2022 ; 0574.

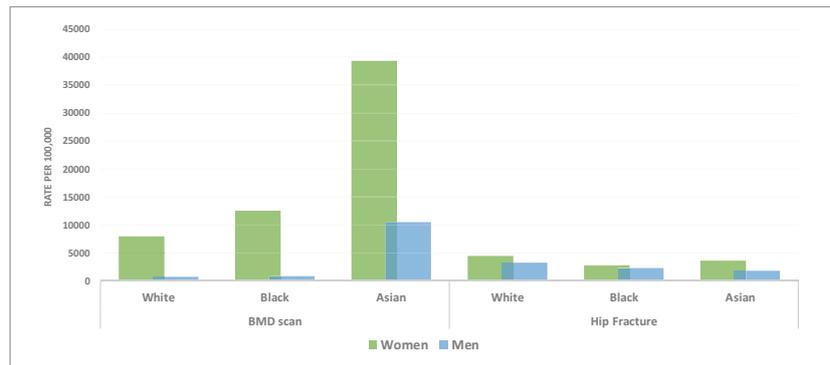


Figure 2 - Populations et fractures.

TOP 2 - INFARCTUS DU MYOCARDE ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL AU COURS DU SUIVI CHEZ LES PATIENTS INITIANT UN TRAITEMENT PAR DÉNOSUMAB OU ACIDE ZOLÉDRONIQUE POUR L'OSTÉOPOROSE

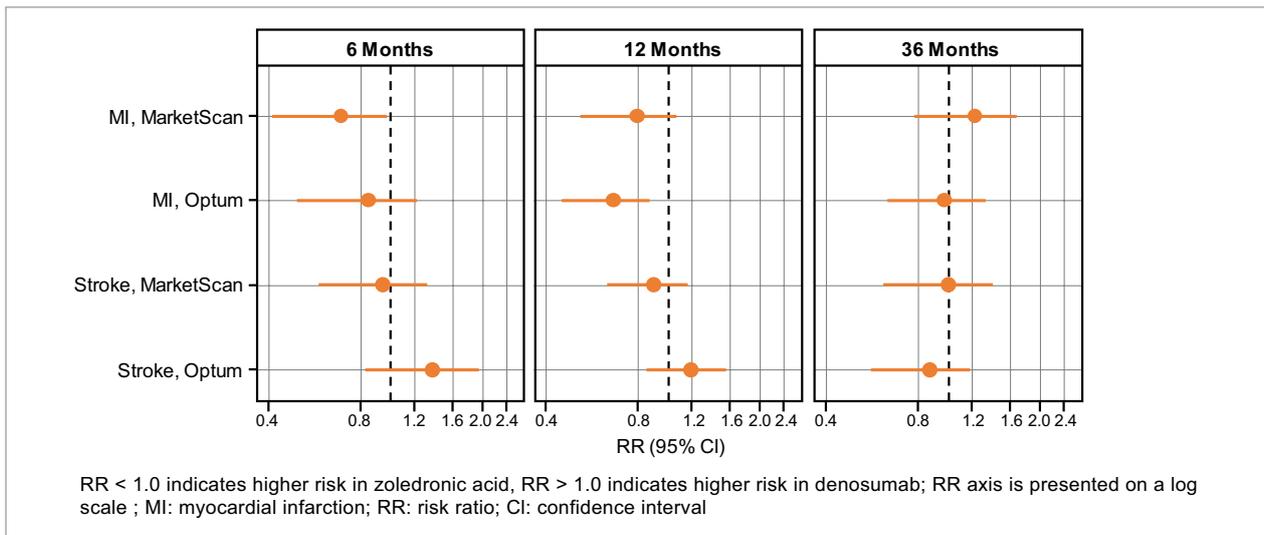


Figure 3 - Risque ajusté d'IDM et d'AVC sous Dmab comparé au Zol.

Nos collègues suisses ont mené une étude, également rétrospective, pour répondre à une requête des instances de régulation de l'Union européenne d'évaluer le risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) et/ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) sous dénosumab (Dmab) en vie réelle. L'étude a eu pour comparateur l'acide zolédronique (Zol), à partir

de l'instauration de ces deux traitements, chez des hommes et des femmes de plus de 55 ans, entre 2010 et 2019. Les données étudiées provenaient de deux bases états-uniennes OPTUM Clinformatics Data Mart (71 663 patients) et MarketScan (94 677 patients). Étaient exclus les patients souffrant d'un Paget, d'un cancer, d'un antécédent d'AVC, ou d'IDM, ou ayant bénéficié

antérieurement d'un traitement de l'ostéoporose. Les deux cohortes comportaient 90 % de femmes. Les caractéristiques des patients sous Dmab et Zol étaient pour l'essentiel comparables, avec un âge moyen de 73 et 69 ans pour Dmab et de 72 et 68 ans pour Zol. Le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire ou neurovasculaire a été mesuré à 6, 12 et 36 mois. Ce

risque a été ajusté sur les caractéristiques des patients (60 données démographiques et de facteurs de risque). La seule différence notable était l'insuffisance rénale en raison des précautions d'emploi du Zol dans cette population de patients, antérieurement d'un traitement de l'ostéoporose. Les résultats du

risque ajusté d'IDM et d'AVC sous Dmab comparé au Zol sont présentés dans la [figure 3](#). Les résultats en analyse de sous-groupes restreinte aux patients sans insuffisance rénale étaient semblables à ceux de l'analyse primaire.

Les auteurs concluent à l'absence d'augmentation du risque d'IDM et

d'AVC sous Dmab comparé à celui sous Zol.

• Spangler L, Nielson C, Brookhart MA et al. Myocardial Infarction and Stroke Risks Among Patients Who Initiated Treatment with Denosumab or Zoledronic Acid for Osteoporosis. *ACR* 2022 ; 0575.

TOP 3 - EFFICACITÉ RELATIVE DE TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE DANS UNE POPULATION DE FEMMES MÉNOPAUSÉES AUX ÉTATS-UNIS

Figure 4 – Caractéristique à l'entrée de l'étude.

	Treatment-Naïve	Treatment-Experienced		
	DMAB v ZA	DMAB v ZA	DMAB v oral BP	DMAB v ALN
Age	0.013	0.009	0.009	0.011
Charlson comorbidity score	0.007	0.003	0.003	0.007
Fracture history	0.006	<0.001	<0.001	0.002
Osteoarthritis	0.007	0.002	0.002	0.002
Vitamin D deficiency	0.001	<0.001	<0.001	0.001
Rheumatoid arthritis	0.003	0.002	0.002	0.009
CKD Stage III+	<0.001	<0.001	<0.001	0.012
Diabetes	<0.001	0.003	0.003	0.007
Corticosteroid Use	0.014	0.005	0.005	0.006
Proton Pump Inhibitor Use	0.030	0.003	0.003	0.006

ALN –alendronate, CKD –chronic kidney disease, DMAB –denosumab, IPTW –inverse probability of treatment weighting, ZA –zoledronic acid
SMD > 0.1 indicate clinically meaningful differences between treatment groups

Les études antérieures ont montré un gain de densité osseuse supérieur pour le Dmab par rapport aux bisphosphonates (BP) oraux, mais peu d'études face-face ou observationnelles ont évalué la diminution du risque fracturaire, et celles faites étaient biaisées en particulier par la comparaison de populations différentes pour l'un et l'autre traitement au détriment du Dmab. Cette étude en vie réelle a porté sur l'efficacité antifracturaire du

Dmab et des BP oraux à partir de la base de données OPTUM entre 2012 et 2019, chez des femmes de plus de 55 ans chez lesquelles le traitement était initié. Les caractéristiques à l'entrée étaient comparables ([Fig. 4](#)). L'étude a comparé la survenue de fractures majeures, de hanche, du rachis et non vertébrales, chez 13 871 femmes sous Dmab à 8 747 femmes sous BP oraux sur une durée de 24 mois ([Fig. 5](#)). Aucune différence de

l'incidence de fractures entre le Dmab et les BP oraux n'a été identifiée dans l'ensemble de l'étude. Du fait d'une prescription préférentielle du Dmab, agent de seconde ligne, chez des patients à plus haut risque de fracture, dans les premières années de la mise sur le marché du Dmab, une étude de sous-groupes a été menée chez les patients à haut risque de fractures, et chez ceux commençant le traitement après 2015 dont les résultats

	DMAB vs ZA	DMAB vs oral BP	DMAB vs ALN
Treatment-Naïve: DMAB n = 30,036	ZA n = 13,453		
Any fracture			
Nonvertebral fracture			
Vertebral fracture			
Hip fracture			
Treatment-Experienced: DMAB n = 13,871	ZA n = 4,734	Oral BP n = 17,517	ALN n = 8,747
Any fracture			
Nonvertebral fracture			
Vertebral fracture			
Hip fracture			

Figure 5 - Effets des traitements sur le risque de fracture.

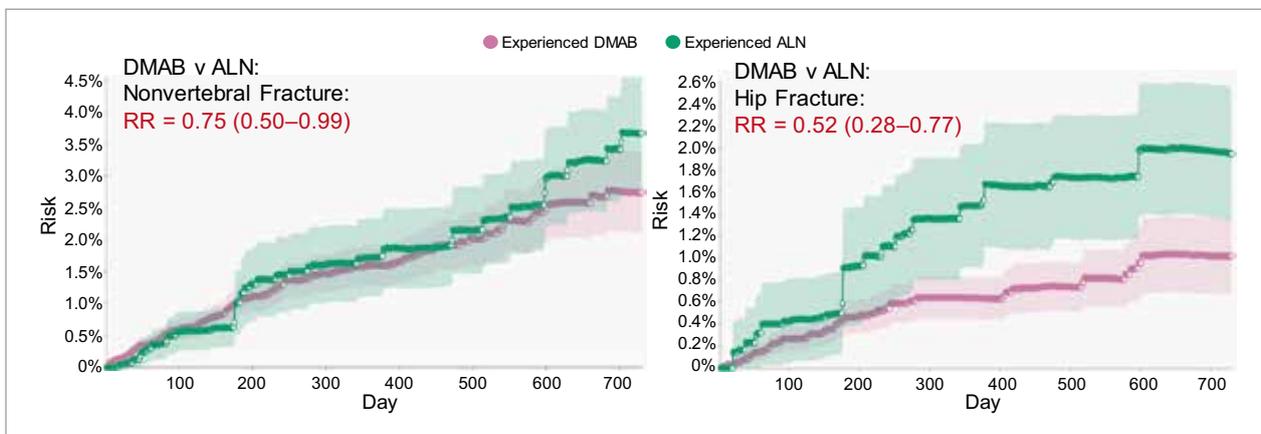


Figure 6 - Résultats de l'étude.

sont donnés dans la figure 6. Un sous-groupe de patients ayant une fracture récente a également été analysé : le traitement par Dmab réduit de 30 % le risque de nouvelle fracture à tous les sites par rapport aux BP oraux. Les auteurs

concluent, tout en soulignant les limites qu'elle comporte, à la supériorité du Dmab pour la prévention du risque fracturaire à la hanche et aux sites non vertébraux avec une augmentation au cours du temps de cette réduction du risque.

• Kim M, McGrath LJ, Pritchard D et al. Comparative Effectiveness of Osteoporosis (OP) Therapies Among a Population of Postmenopausal (PM) Women in the United States (U.S.). ACR 2022 ; 0576.

TOP 4 - LA DENSITÉ OSSEUSE AU TIERS INFÉRIEUR DU RADIUS CONDUIT À UNE MEILLEURE PRÉDICTION DU RISQUE FRACTURAIRE QUAND IL EST COMBINÉ À LA DMO AU RACHIS QU'À LA DMO AU RACHIS SEULE

Les auteurs de cette étude prospective multicentrique se sont posé la question de l'optimisation de la détection du risque fracturaire

dans la mesure où l'on constate de la survenue de fractures chez des patients ayant une densité osseuse (DMO) normale, ou en ostéopénie

au rachis et au col, et du fait de la surévaluation de la DMO du rachis chez les patients âgés du fait de lésions dégénératives. Par ailleurs,

la valeur prédictive de la survenue de fracture par la DMO au tiers inférieur du radius est mal établie. La population étudiée était issue de l'étude brésilienne *Sao Paulo Ageing And Health Study (SPAH)* portant sur des sujets de plus de 65 ans (Fig. 7). Un total de 707 sujets, 449 femmes et 258 hommes, ont été évalués sur la DMO au rachis, au col et au tiers inférieur du radius et sur la survenue de fractures à l'inclusion et après un suivi de 4,3 plus ou moins 0,8 ans. L'analyse en régression multivariée a été utilisée pour déterminer si la DMO au tiers inférieur du radius était prédictible d'un risque fracturaire, seul ou en combinaison avec la DMO au rachis et/ou au col. Les résultats montrent que la DMO au rachis n'est que faiblement associée au risque fracturaire mais que sa combinaison à la DMO au tiers inférieur du radius augmente le risque fracturaire chez les femmes (Fig. 8). Chez les hommes, le petit nombre d'événements ne permet pas d'établir un modèle de risque. La meilleure valeur prédictive de fracture est celle de la DMO à la hanche. Les auteurs soulignent l'intérêt de cette mesure au radius lorsque la DMO au col n'est pas disponible, dans le cas de prothèses ou de lésions importantes d'arthrose de hanche.

• Domiciano D, Machado L, Caparbo V et al. Bone Mineral Density of Radius

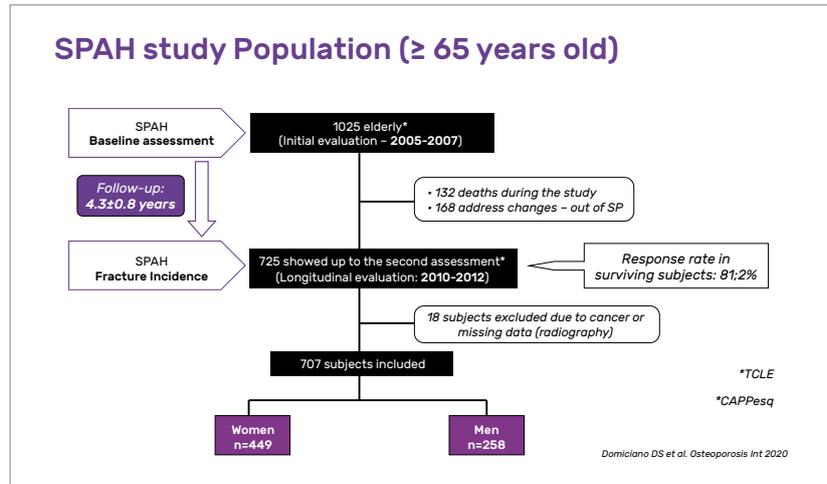


Figure 7 - Population de l'étude.

Fracture Risk

Categorical analysis - Osteoporosis (T-score ≤ -2.5)

DXA site	RR*	95% CI	P
Spine or 1/3rd radius osteoporosis	1.64	1.03 - 2.62	0.036

DXA site	RR*	95% CI	P
Hip or 1/3rd Radius osteoporosis	1.57	1.01 - 2.45	0.046

DXA site	RR*	95% CI	P
Spine, Hip or 1/3rd Radius osteoporosis	1.69	1.03 - 2.79	0.039

All the models: adjusted for age, creatinine clearance, frequent falls (≥ 2/year) and other fracture risk factors

Figure 8 - Risque fracturaire.

1/3 Led to a Better Fracture Prediction When Combined with Spine but Not Hip BMD: Results from the São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. ACR 2022 ; 0577.

* L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Mots-clés :
Ostéoporose

Vous recherchez un médecin ou un remplaçant pour compléter votre équipe médicale ?

Contactez nos services pour une diffusion maximale de votre petite annonce dans la revue et sur les sites associés

Votre contact : Claire Voncken - Tél. : 01 49 29 29 20

Mail : cvoncken@expressiongroupe.fr

ou connectez-vous sur la rubrique "petites annonces" de nos sites :

Top 5 Maladies auto-immunes

Recommandations, nouveautés et futures thérapeutiques

 **Dr Marc Scherlinger**
CHU de Strasbourg

TOP 1 - DES RECOMMANDATIONS POUR LE DÉPISTAGE DES CANCERS ASSOCIÉS AUX MYOSITES INFLAMMATOIRES

Tableau 1 - Stratification du risque.

Faible risque	Risque intermédiaire	Risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> - Sd anti-synthétase - Overlap-syndrome myosite/connectivite - Anti-SRP - Anti-Jo1 - Autre anticorps anti-synthétase - Anticorps associé aux myosites (Pm-Scl, Ku, RNP, Ro/La) - Syndrome de Raynaud - Rhumatisme inflammatoire associé - Pneumopathie interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatomyosite amyopathique - Polymyosite - Myosite nécrosante auto-immune - Anti-SAE1 - Anti-HMGCR - Anti-Mi2 - Anti-MDA5 - Sexe masculin 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatomyosite - Anti-TIF1gamma - Anti-NXP2 - Âge > 40 ans au diagnostic de myosite - Résistance au ttt immunosuppresseur - Dysphagie - Nécrose cutanée

Les myosites inflammatoires sont un groupe hétérogène de maladies auto-immunes, et sont d'origine paranéoplasique dans un certain nombre de cas. L'avancée des connaissances sur les myosites inflammatoires a permis un affinement de la classification nosologique et de la stratégie thérapeutique. Toutefois, la stratégie de dépistage des néoplasies associées n'est pas codifiée.

Un groupe international d'experts s'est réuni pour proposer des recommandations pratiques pour

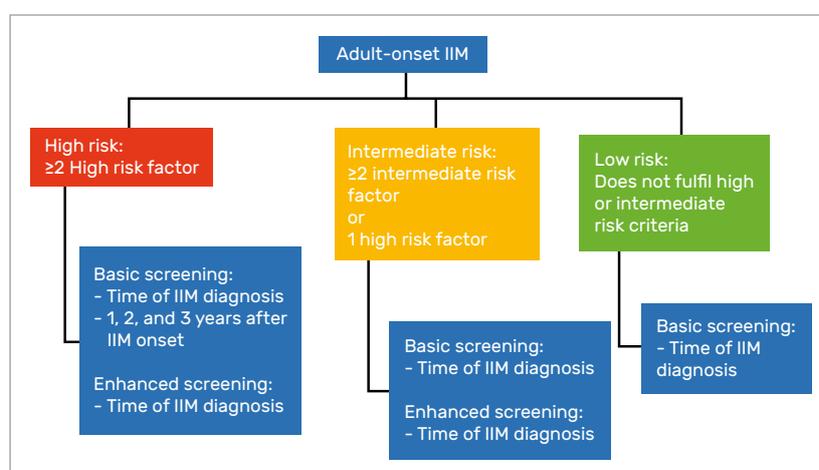


Figure 1 - Algorithme de dépistage des cancers dans les myosites inflammatoires selon le risque stratifié.

guider les cliniciens. Ces recommandations reposent sur une gradation du risque néoplasique selon le terrain, l'entité nosologique, la présentation clinique et la présence d'auto-anticorps spécifiques (Tab. 1). Le risque est gradué de « faible » à « élevé », en passant par « intermédiaire ». En cas de risque faible, une évaluation « simple » initiale sera suffisante (Fig. 1). En cas de risque élevé, une évaluation plus poussée sera proposée (Tab. 2), et répétée annuellement durant 3 ans (Fig. 1).

Ces recommandations pragmatiques permettront de guider les cliniciens prenant en charge les patients atteints de myosite inflammatoire.

Tableau 2 - Bilan de dépistage proposé.

Bilan « classique » :
- Interrogatoire et examen clinique
- NFS
- Bilan hépatique
- VS - CRP
- Électrophorèse protéine plasmatique
- ECBU / recherche de sang
- Radiographie du thorax
Bilan « étendu »
- Scanner cou thorax abdomen pelvis ou, selon possibilité locale : PET-scanner
- Recherche de sang dans les selles (Hemocult)
- CA-125
- Femmes : frottis du col, mammographie et échographie abdominale et transvaginale
- Hommes : PSA

• Oldroyd A, Callen J, Chinoy H et al.
Cancer Screening Recommendations

for Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy. ACR 2022 ; 0002.

TOP 2 - DES NOUVEAUTÉS DANS LE TRAITEMENT DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES ASSOCIÉES AUX CONNECTIVITES

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) associées aux connectivites sont souvent grévées d'un pronostic sévère et font poser l'indication d'un traitement immunosuppresseur. Cependant, aucune étude randomisée n'avait comparé l'efficacité de molécules dans cette indication. Deux études randomisées ont été présentées durant cette édition de l'ACR.

La première était une étude randomisée double aveugle incluant des patients atteints de PID associée à une sclérodémie systémique, une connectivite mixte ou une myosite inflammatoire. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement par rituximab (RTX) 1 g J1-J15 ou cyclophosphamide (CYC) 600 mg/m² mensuel (6 cures). Le

critère de jugement principal était l'évolution de la capacité vitale forcée (CVF) à 24 semaines.

Cent un patients étaient inclus (44 myosites inflammatoires, 37 clérodermies systémiques, 16 connectivites mixtes), dont 50 dans le groupe CYC et 51 dans le groupe RTX. À la fin du traitement, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes : les connectivites mixtes et myosites inflammatoires présentaient une amélioration de l'ordre de 5-10 % de la CVF dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe sclérodémie systémique, les deux traitements stabilisaient la CVF sans toutefois apporter d'amélioration. Cependant, chez les patients atteints de SSc, le RTX était associé

à une amélioration du score de fibrose cutanée (Rodnan) suggérant son intérêt dans cette indication (différence entre les groupes -4,47 ; p = 0,013).

Une deuxième étude portait sur l'intérêt du traitement par pirféridone (un agent anti-fibrotique utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique) associé au mycophénolate mofétil (MMF) dans la PID associée à la sclérodémie systémique. Il s'agissait d'une étude randomisée *versus* placebo où les patients étaient traités durant 18 mois par MMF (≥ 2 g/j) + pirféridone (ou placebo). Le critère de jugement principal était la modification de la capacité vitale forcée à 18 mois.

Le recrutement n'a pas atteint les

objectifs à cause de la pandémie de Covid-19 et de critères d'inclusion trop stringents, et seuls 51 patients étaient randomisés. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement à 18 mois (Fig. 2). En revanche, plusieurs critères secondaires radiographiques, de qualité de vie ou de fonction favorisaient le bras pirfénidone. Il semble difficile de conclure à la vue de ces résultats, et des études de plus grande ampleur seront nécessaires avant de valider un traitement anti-fibrotique tel que la pirfénidone dans le traitement de la PID associée à la sclérodémie systémique.

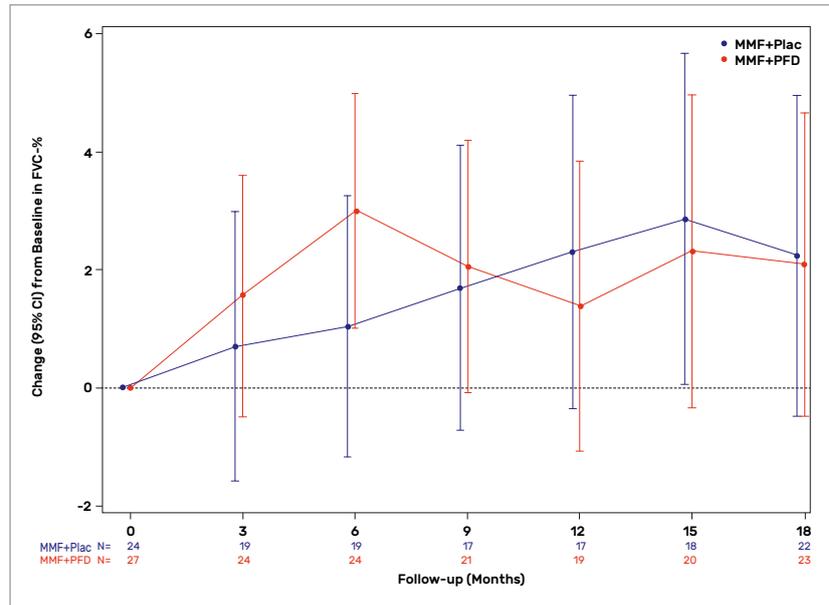


Figure 2 - Évolution de la capacité vitale forcée sous MMF ± pirfénidone chez les patients atteints de sclérodémie systémique avec pneumopathie interstitielle diffuse.

• Maher T, Tudor V, Saunders P et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for the Treatment of Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (RECITAL): A Sub-group Analysis of a Multi-centre Randomised Controlled Trial. ACR 2022 ; 0003.

• Khanna D, Spino C, Bernstein E et al. Combination Therapy of Mycophenolate Mofetil and Pirfenidone vs.

Mycophenolate Alone: Results from the Scleroderma Lung Study III. ACR 2022 ; 0520.

TOP 3 - CAR-T CELLS SPÉCIFIQUES D'AUTO-ANTIGÈNES : L'AVENIR DU TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES ?

Les Chimeric antigen receptor (CAR-) T cells sont des lymphocytes T autologues modifiés pour exprimer un récepteur TCR synthétique qui reconnaît une cible spécifique. Lorsque le CAR-T rencontre une cellule portant cette cible antigénique, elle induit une lyse de la cellule cible. Initialement développée dans le domaine des cancers hématologiques, cette stratégie a été appliquée aux maladies auto-immunes et notamment au lupus (CAR-T cells anti-CD19 présentées à l'EULAR 2022 et représentées à l'ACR). Le défaut de cette approche est toutefois d'induire

une déplétion globale des lymphocytes B sans cibler les cellules auto-réactives, responsables d'une augmentation du risque infectieux. Ce travail original a entrepris la mise au point de CAR-T cells spécifiques d'un auto-antigène par le biais d'une construction moléculaire d'un récepteur TCR incluant l'auto-antigène d'intérêt. Lorsque la cellule B auto-réactive reconnaît cet antigène à la surface de la CAR-T cell spécifique, la destruction du lymphocyte autoréactif survient. Cette stratégie séduisante a été testée *in vitro* avec d'excellents résultats : les CAR-T

spécifiques induisent une lyse spécifique des lymphocytes auto-réactifs mais pas des autres cellules. La confirmation de l'efficacité de cette stratégie dans des modèles animaux pré-cliniques puis chez l'homme est attendue dans un avenir proche. On peut d'ores et déjà se poser des questions quant aux limites potentielles de cette approche. En effet, la majorité, voire l'intégralité, des maladies auto-immunes sont caractérisées par la présence d'une réactivité contre de multiples auto-antigènes (concept de *spreading* antigénique) et l'inhibition

d'un clone pourrait ne pas être suffisante pour faire une différence chez le malade. De plus, les difficultés (et le prix) des techniques nécessaires pour la mise au point de ces cellules CAR-T rendent peu probable une diffusion large de ces traitements dans un avenir proche. Affaire à suivre !

• Mog BJ, Shaw ER, Hwang MS et al. Chimeric Autoantigen-T cells Receptor (CATCR)-T cells Therapies to Selectively Target Autoreactive B Cells. ACR 2022 ; 1677.

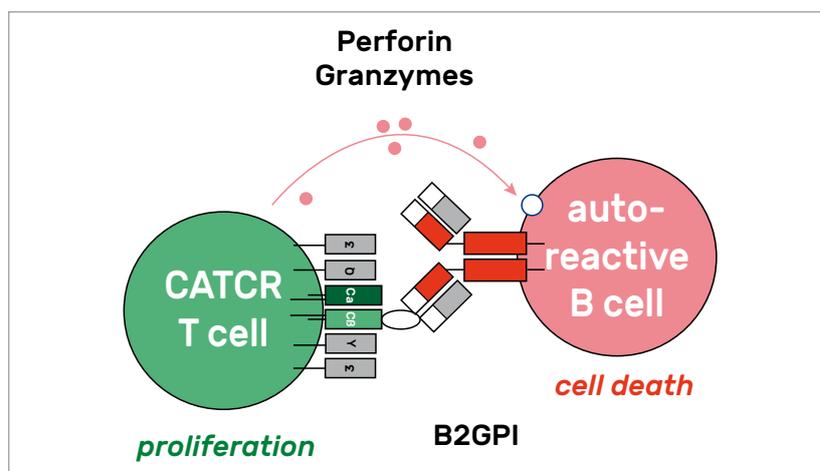


Figure 3 - Concept de CAR-T cells spécifique d'un auto-antigène.

TOP 4 - HYDROXYCHLOROQUINE : LA DOSE DE 5 MG/KG EST ASSOCIÉE À UNE MOINDRE EFFICACITÉ

Les recommandations des sociétés savantes d'ophtalmologie préconisent des doses d'hydroxychloroquine (HCQ) n'excédant pas 5 mg/kg de poids réel dans l'objectif de prévenir le risque de rétinopathie aux antipaludéens. Cette recommandation de dose a été reprise dans les recommandations ACR/EULAR 2019 de la prise en charge du lupus systémique, même si aucune donnée d'efficacité n'existe à cette dose inférieure aux doses historiquement utilisées (400 mg/j ou 6,5 mg/kg).

L'objectif de cette étude rétrospective réalisée dans une cohorte de deux hôpitaux académiques nord-américains était d'évaluer le risque d'hospitalisation pour poussée de lupus selon la dose d'HCQ prescrite. Le suivi des patients était divisé en bloc de 6 mois précédant une hospitalisation (cas) ou non (contrôle). L'odds-ratio d'hospitalisation pour poussée de lupus

était calculé selon la dose prescrite d'HCQ (≤ 5 mg/kg ou > 5 mg/kg) en ajustant sur les immunosuppresseurs, la dose de prednisone et l'activité de la maladie.

Sur un total de 2 971 patients atteints de lupus, 108 ont été inclus dans l'analyse de cas-contrôle, dont plus des deux tiers pesaient moins de 80 kg (la dose de 400 mg dépasse donc les 5 mg/kg). L'odds-ratio d'une hospitalisation était de 4,41 (IC95% : 1,50-12,98) en cas de traitement par HCQ ≤ 5 mg/kg. Lorsque la dose totale était évaluée, une dose < 400 mg/j était associée à un odds-ratio d'hospitalisation de 3,48 (IC95% : 1,33-9,13).

Ces résultats suggèrent que la dose de 5 mg/kg d'HCQ n'est pas aussi efficace que les doses « classiques ». Il semble donc judicieux, en tout cas en début de maladie ou lorsque la maladie est difficile à contrôler, d'utiliser des doses

d'HCQ plus élevées que 5 mg/kg, puis de diminuer secondairement les doses lorsque la maladie est stabilisée. Ceci d'autant plus que l'observance du traitement par HCQ est souvent suboptimale (elle peut être contrôlée par dosage sanguin), faisant que l'exposition réelle à l'HCQ est souvent inférieure aux doses prescrites.

Enfin, il faut rappeler que le suivi ophtalmologique par tomographie à cohérence optique et/ou électrorétinogramme permet de dépister la rétinopathie bien avant la survenue de symptômes et l'arrêt du traitement par HCQ à ce moment-là permet d'éviter leur apparition.

• Nestor J, Mancini C, Zhou B et al. Hydroxychloroquine Dosing Less Than 5 Mg/kg/day Leads to Increased Hospitalizations for Systemic Lupus Erythematosus Flares. ACR 2022 ; 1654.

Hydroxychloroquine Dose	Case Periods (n)	Control Periods (n)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Weight-Based Dose				
High Dose, > 5 mg/kg/day	33	83	1.0	1.0
Low Dose, ≤ 5 mg/kg/day	84	156	4.68 (1.66-13.20)	4.41 (1.50-12.98)
Non-Weight-Based Dose				
High Dose, 400 mg/kg/day	55	139	1.0	1.0
Low Dose, < 400 mg/kg/day	63	101	3.78 (1.51-9.51)	3.48 (1.33-9.13)

*Analyses adjusted for SLEDAI, glucocorticoid use, and SLE immunosuppressant use prior to each period.

Figure 4 - Analyse ajustée du risque d'hospitalisation pour lupus selon la dose d'hydroxychloroquine.

TOP 5 - NOUVEAUTÉS DANS LES COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES DES INHIBITEURS DE CHECKPOINT

L'ACR 2022 était une année riche sur la thématique des inhibiteurs de checkpoint (IC) avec plusieurs études d'intérêt pour les rhumatologues.

Une première étude rétrospective a évalué l'effet de la présence d'une polyarthrite rhumatoïde sur la tolérance et l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint prescrits dans le cadre d'un cancer (tout cancer confondu). Cent un patients atteints de PR et traités par IC étaient identifiés, d'âge moyen 70 ans dont 60 % de femmes. 47 % des patients ont présenté une poussée de la PR dans les suites de l'introduction de l'IC, le plus souvent dans les premiers mois. En revanche, le pronostic du cancer n'était pas significativement modifié par rapport à des patients contrôles sans PR appariés sur les caractéristiques du cancer (Fig. 5). Ces données se veulent rassurantes sur le fait qu'un antécédent de PR (et de traitement immunosuppresseur) n'influe pas sur l'efficacité antitumorale des IC.

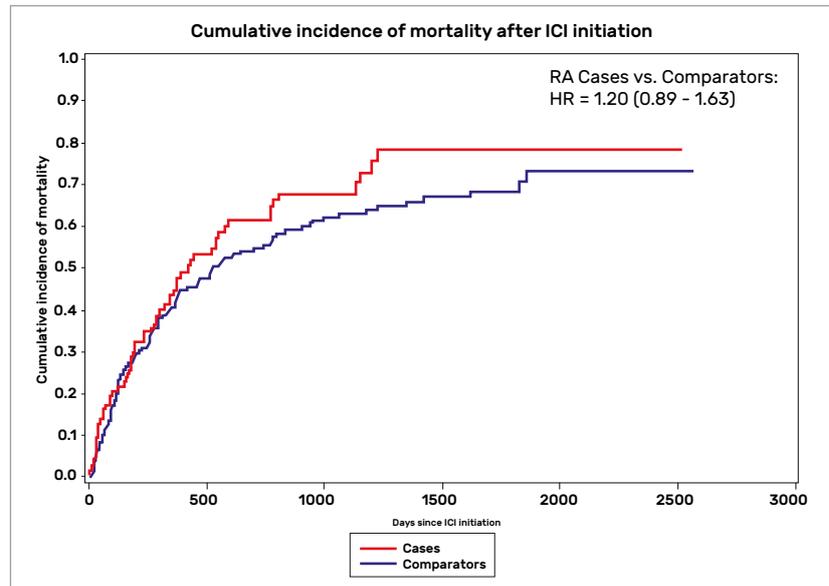


Figure 5 - Pas de différence significative entre les patients PR (rouge) et contrôle (bleu) traités par inhibiteurs de checkpoint dans le cadre d'un cancer.

Une deuxième étude a évalué l'influence de différents traitements immunosuppresseurs dans le traitement des effets indésirables rhumatologiques des inhibiteurs de checkpoint, ainsi que leurs effets

respectifs sur la progression du cancer.

Il s'agissait d'une étude multicentrique rétrospective ou des patients présentant au moins une arthrite périphérique ou une

symptomatologie de pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) sans rhumatisme inflammatoire préalable étaient inclus. L'effet des immunosuppresseurs (méthotrexate, MTX ; l'inhibition du récepteur de l'IL-6, IL-6-Ri ; et l'inhibition du TNF, TNFi) était évalué et ajusté sur les caractéristiques du cancer.

Cent quarante-sept patients étaient inclus, avec 51 % de présentation PR-like et 21 % de PPR-like. 49 % étaient traités par MTX, 28,5 % par IL-6-Ri et 22,5 % par TNFi. La progression du cancer semblait plus fréquente dans le groupe TNFi (Hazard ratio = 2,51 [IC95% : 0,91-6,9], $p = 0,075$) et dans le groupe IL-6-Ri (HR = 2,36 [IC95% : 0,91-6,1], $p = 0,078$) comparé au groupe MTX (Fig. 6). En revanche, le délai nécessaire pour le contrôle des arthrites était supérieur dans le groupe MTX comparé au groupe TNFi et aux groupe IL6-Ri.

Les immunosuppresseurs sont efficaces dans le traitement des manifestations rhumatologiques liées aux inhibiteurs du checkpoint mais peuvent avoir un effet néfaste sur le contrôle du cancer, notamment pour les TNFi et les IL-6-Ri. Une discussion du traitement au cas par cas avec l'oncologue est

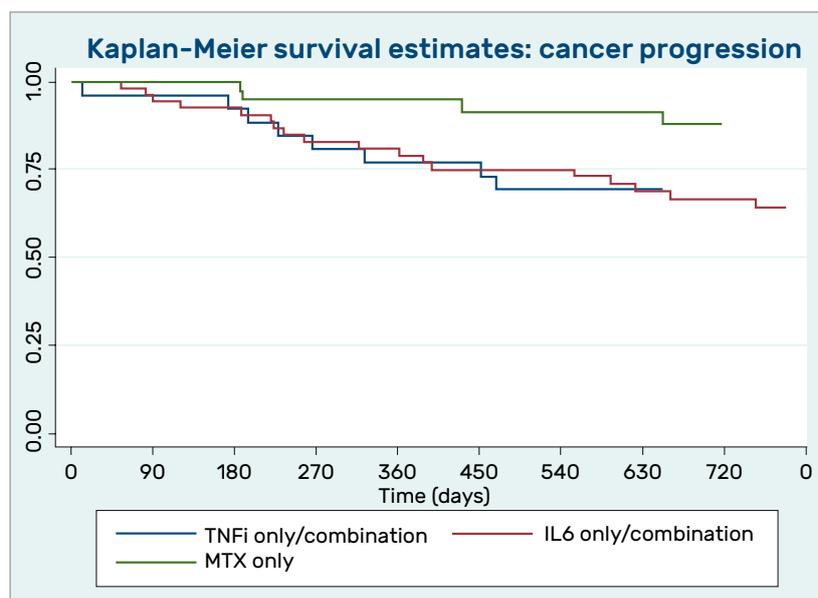


Figure 6 - Progression du cancer sous inhibiteur du checkpoint numériquement plus fréquente dans les groupes TNFi et IL-6-Ri comparée au groupe MTX.

nécessaire en prenant en compte l'intensité des symptômes rhumatologiques et le risque de progression du cancer.

• McCarter K, Wolfgang T, Arabelovic S et al. Pre-existing Rheumatoid Arthritis Patients Initiating Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment: A Comparative Cohort Study Investigating RA Flare and Mortality. ACR 2022 ; 1667.

• Bass A, Abdel-Wahab N, Reid P et al.

Comparing the Safety and Effectiveness of Methotrexate, TNF and IL6 Inhibitors for the Treatment of Checkpoint Inhibitor Arthritis. ACR 2022 ; 1669.

* L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt avec les sujets abordés.

Mots-clés :

Maladies auto-immunes, Complications rhumatologiques, Inhibiteurs de checkpoint

ACTUALITÉ

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

VOLIBRIS (ambrisentan) - Hypertension artérielle pulmonaire

Nature de la demande : extension d'indication.

L'essentiel : avis favorable au remboursement, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe

fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

Quel progrès ? Pas de progrès dans la prise en charge. ●

> **Source :** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3389416/fr/volibris-ambrisentan-hypertension-arterielle-pulmonaire

Scannez le QR code et retrouvez-nous sur rhumatos.fr



+ Plus de 100 vidéos sur les temps forts des congrès

RHUMATOS TV
L'ACTUALITÉ EN VIDÉO by RHUMATOS

+ Plus de 10 ans d'archives consultables en ligne
pensées pour vous : professionnels de santé, rhumatologues, médecins...

+ Moteur de recherche puissant et classement par spécialité

Site réservé aux rhumatologues et aux abonnés à Rhumatos

TOP 5 Arthropathies microcristallines

Nouveaux gènes, facteurs prédictifs et alimentaires

 Pr Hang Korng Ea

Université de Paris, Inserm UMR 1132, Bioscar, Hôpital Lariboisière, DMU Locomotion, service de rhumatologie, centre Viggo Petersen, AP-HP, Paris

L'ESSENTIEL EN UN CLIN D'ŒIL

De nombreuses communications sur les maladies microcristallines à l'ACR 2022 avec :

- les résultats de la première étude française COLCHICORT comparant l'efficacité de la colchicine à la prednisone au cours d'une crise inflammatoire liée aux cristaux de pyrophosphate de calcium ;
- l'identification de nouveaux gènes et de nouvelles pathogénies dans la goutte grâce à l'étude génétique internationale ;
- des données suggérant une bonne tolérance de l'allopurinol sans limitation de sa dose chez les patients avec une maladie rénale chronique ;
- l'identification de facteurs prédictifs de réponse aux traitements hypo-uricémiants permettant une personnalisation de la prise en charge ;
- l'identification de facteurs alimentaires responsables de crise de goutte et de l'intérêt du méthotrexate pour réduire les réactions allergiques liées à la pégloticase dans l'étude MIRROR.

TOP 1 - ÉTUDE COLCHICORT : COLCHICINE VS PREDNISONE DANS LA CRISE INFLAMMATOIRE LIÉE AUX DÉPÔTS DE CRISTAUX DE PYROPHOSPHATE DE CALCIUM

Les traitements des crises inflammatoires liées aux cristaux de pyrophosphate de calcium sont utilisés par analogie aux traitements des crises de goutte. Ils reposent sur la colchicine, les corticoïdes, les AINS et éventuellement le blocage de l'interleukine 1b. Ces différents traitements n'ont pas été comparés par des essais cliniques. L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer l'efficacité de la colchicine à la prednisone au cours d'une crise inflammatoire liée aux cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) (ou crise de

chondrocalcinose) évoluant depuis moins de 36 heures chez des patients de plus de 65 ans avec une clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m². La colchicine était prescrite sur 2 jours : 1 mg suivi de 0,5 mg une heure plus tard le premier jour ; 1 mg à J2. La prednisone était de 30 mg/jour pendant 2 jours. Les patients recevaient le premier jour 1 g de paracétamol et 50 mg de tramadol deux fois. Le critère de jugement principal était la variation de l'EVA à 24 heures. Cent douze patients hospitalisés ont été randomisés (âge moyen

86 ans, sexe ratio femmes/hommes 73,4 %), 54 patients ont été traités par colchicine et 55 par prednisone. La présence des cristaux de PPC était observée chez 37 patients (39,4 %). La crise touchait le genou (n = 44, 47,3 %), le poignet (n = 19, 20,4 %) et la cheville (n = 13, 14,3 %). Après 24 heures, la douleur a diminué de façon identique dans les deux groupes (colchicine : -36,6 ± 32,1 mm ; prednisone : -37,7 ± 19,4). La diminution de la douleur était identique dans les deux groupes au cours des 6 jours de suivi (Fig. 1). La proportion de patients répondeurs

(amélioration de plus de 50 % de la douleur) était identique dans les deux groupes à 24 h (64,6 vs 66,7 %) et 48 h (63 % vs 72,7 %). 26,3 % des patients sous colchicine ont eu de la diarrhée contre 7,3 % des patients sous prednisone. Sous prednisone, 12,7 % ont eu une poussée hypertensive, 5,5 % une hyperglycémie et 5,5 % une insomnie.

> Les limites de l'étude sont le caractère ouvert et la courte durée du traitement. Cependant, il s'agit de la première étude randomisée multicentrique montrant une efficacité équivalente de la colchicine et de la prednisone prise sur 2 jours. Cette efficacité rapide permet d'adapter le traitement au jour le jour, à la demande, et donc potentiellement d'arrêter très rapidement le traitement. Pour les atteintes des grosses articulations, une infiltration de corticoïde

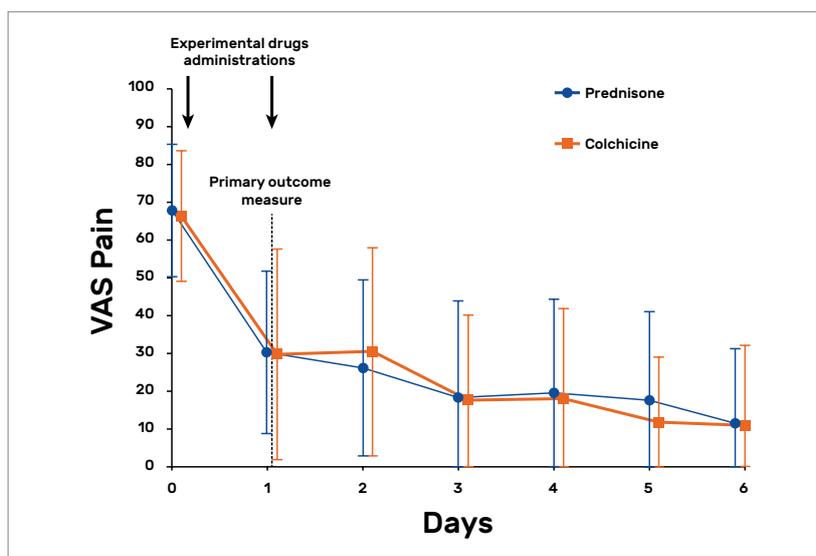


Figure 1 - Évolution de la douleur au cours des 6 jours suivant l'introduction du traitement par prednisone ou colchicine.

est pour l'instant à favoriser. Une étude comparant ces deux modalités est nécessaire.

• Pascart T, Robinet P, Ottaviani S et

al. Colchicine or Prednisone for the Treatment of Acute Calcium Pyrophosphate Deposition Arthritis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. ACR 2022 ; 1584.

TOP 2 - IDENTIFICATION DE NOUVEAUX VARIANTES ET NOUVELLES VOIES PATHOGÉNIQUES DANS LA GOUTTE

Il s'agit de la plus grande étude d'association du génome chez 120 282 patients goutteux (1). Les patients inclus dans cette étude provenaient de 13 cohortes et 4 groupes ancestraux (Afrique : 3 052 gouttes vs 77 891 témoins ; Asie de l'Est : 10 729 gouttes vs 82 807 témoins ; Europe : 100 661 gouttes vs 2 106 003 témoins et Amérique latine : 5 840 gouttes vs 235 847 témoins). Les gènes candidats ont été analysés, le caractère pathogène d'un variant a été testé par des logiciels dédiés et leur place dans les voies métaboliques analysée par des logiciels KEGG, leur ciblage

pharmacologique potentiel par des logiciels de repositionnement des médicaments. 339 loci associés à la goutte ont été identifiés comprenant 515 variants indépendants, 123 loci n'ont jamais été décrits par des études antérieures. Plusieurs gènes identifiés sont impliqués dans la régulation de l'activité de l'inflammasome NLRP3, la plateforme protéique contrôlant l'activation de l'interleukine. D'autres ont été décrites au cours de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (*Clonal hematopoiesis of indetermined potential* - CHIP), tels que TET2, EZH2, IDH2 et RUNX1. L'analyse des voies

métaboliques montre un enrichissement des voies du métabolisme des purines, des acides aminés, en particulier de la glutamine et du glutamate, et de la signalisation de l'insuline (Fig. 2). Ces voies de signalisation et ces métabolites peuvent moduler la réaction inflammatoire. Une association forte est retrouvée entre goutte et expression prostatique de la xanthine déshydrogénase (XDH) chez l'homme. Ces résultats suggèrent que la prostate joue un rôle dans la régulation de l'urate et dans le développement de la goutte chez l'homme. Des travaux antérieurs avaient montré la présence de cristaux d'urate

dans les analyses histologiques de prostate non cancéreuse.

Une étude parallèle a évalué l'expression de la XDH et des transporteurs de l'urate par la prostate humaine et murine (2). La XDH est exprimée par les cellules urothéliales et basales prostatiques. Les gènes des transporteurs les plus importants de l'urate (ABCG2, SLC2A9 et ABCC4) sont exprimés par les différentes cellules de la prostate. L'expression des autres transporteurs est négligeable. L'expression de la XDH et de SLC2A9 (codant pour le transporteur Glut9) est superposable et prédomine dans les cellules basales et urothéliales de la prostate. L'expression du transporteur ABCC4 est ubiquitaire mais prédomine dans les cellules glandulaires. Celle d'ABCG2 est majoritairement localisée aux cellules endothéliales. Chez la souris, l'activité de la xanthine oxydase est plus élevée dans le foie que dans la prostate mais la concentration de l'urate rapportée au poids tissulaire est plus importante dans la prostate. La prostate pourrait donc produire de l'urate qui est ensuite transporté dans le sang *via* les transporteurs Glut9 et ABCG2. Elle pourrait ainsi jouer un rôle dans la régulation de l'uricémie et le développement de la goutte.

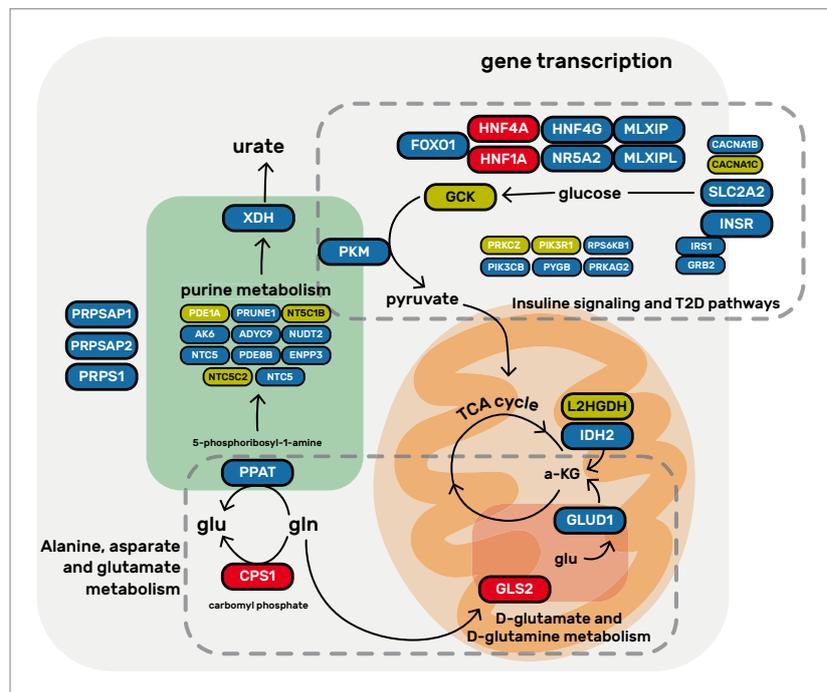


Figure 2 - Nouvelles pistes physiopathologiques impliquées dans la goutte. Implications des voies métaboliques régulant le métabolisme des purines, des acides aminés tels que glutamine (gln) et glutamate (glu) et la voie de signalisation de l'insuline.

> Cette étude génétique ouvre de nouvelles pistes physiopathologiques (implication de la prostate, des voies des acides aminés et des gènes associés au CHIP qui sont des gènes impliqués dans la modulation épigénétique) et thérapeutiques dans la goutte. Les nouveaux loci identifiés pourraient être modulés par les traitements utilisés dans l'oncologie, la biochimie et les

maladies métaboliques.

1. Merriman T, Matsuo H, Takei R et al. A Genome-Wide Association Analysis of 2,622,830 Individuals Reveals New Pathogenic Pathways in Gout. *ACR 2022* ; 1678.

2. Urquiaga M, Leask M, Sumpter N et al. The Prostate Plays a Role in Serum Urate Levels and the Risk of Gout in Men. *ACR 2022* ; 1145.

TOP 3 - EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE L'ALLOPURINOL CHEZ DES PATIENTS AVEC MALADIE RÉNALE CHRONIQUE STADE 3

Il s'agit d'une analyse *post hoc* de l'étude STOP Gout qui avait montré l'équivalence d'efficacité de l'allopurinol et du fébuxostat dans la prise en charge de la goutte avec une stratégie de traitement à la

cible (1). Dans cette étude STOP Gout, un tiers des patients inclus devaient avoir une maladie rénale chronique (MRC) stade ≤ 3 (i.e. clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min/1,73 m²) et la dose

maximale de l'allopurinol n'était pas limitée. Les objectifs de cette analyse *post hoc* étaient de comparer l'efficacité de l'allopurinol et du fébuxostat dans le sous-groupe de patients avec MRC. L'étude STOP

Gout était divisée en trois phases :
 - la première phase (0-6 mois) était l'adaptation des traitements hypo-uricémiants ;
 - la deuxième phase (6-12 mois) était la phase de maintien thérapeutique
 - et la troisième phase, observationnelle (12-18 mois).

L'objectif principal de jugement était la proportion de patients ayant au moins une crise inflammatoire dans la phase 3 (Fig. 3). 351 patients inclus dans l'étude STOP avaient une MRC stade ≤ 3 dont 181 sous allopurinol et 170 sous fébuxostat. Les caractéristiques des patients étaient identiques avec un âge moyen de 68,4 ans, 97,2 % d'hommes, une clairance moyenne de 47,7 ml/min/1,73 m² et une uricémie moyenne initiale de 89 mg/l et une durée moyenne d'évolution de la goutte de 10,1 ans et 20,4 % de patients avec tophus.

Le traitement par allopurinol était aussi efficace que le traitement par fébuxostat chez les patients avec une MRC stade ≤ 3 . Une proportion plus faible de patients sous allopurinol a eu une crise inflammatoire dans la phase 3 par rapport aux patients traités par fébuxostat. 78,8 % des patients sous allopurinol avaient une uricémie inférieure à 60 mg/l vs 81,3 % des patients sous fébuxostat ($p = 0,59$). La dose moyenne d'allopurinol était de 382 mg/j et celle du fébuxostat de 61 mg/j. Les doses moyennes d'allopurinol et de fébuxostat étaient identiques entre patients avec MRC et patients sans dysfonction rénale.

Un seul patient du groupe allopurinol a développé une réaction allergique grave vs deux dans le groupe fébuxostat.

Cependant, le risque allergique à l'allopurinol dans cette population

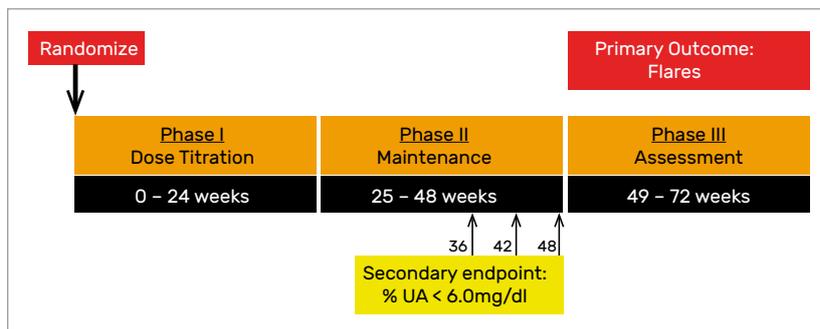


Figure 3 - Protocole de l'étude STOP Gout. Phase I : adaptation du traitement hypo-uricémiant ; phase II : phase de maintien thérapeutique et phase III : phase d'observation. Critère principal de jugement : nombre de patients avec au moins une crise dans la phase III.

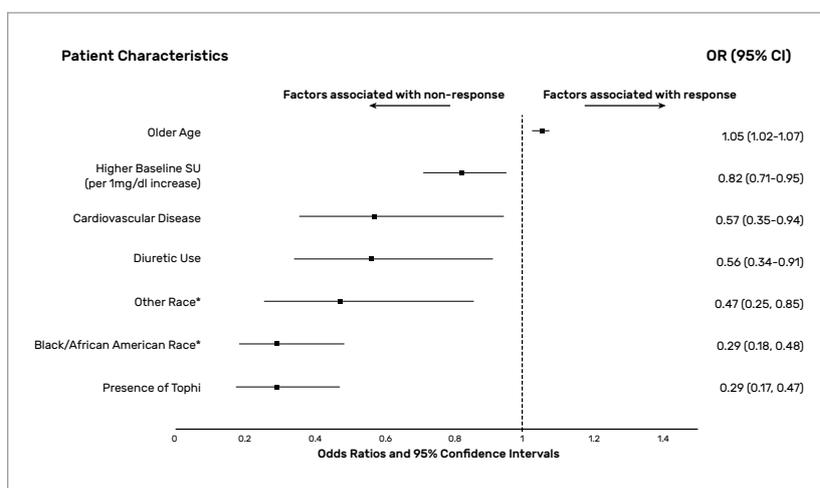


Figure 4 - Facteurs associés à une mauvaise réponse au traitement hypo-uricémiant.

reste à clarifier. Dans cette analyse *post hoc*, la prévalence de l'allergie serait de 1/181 (0,55 %) alors que les données dans les études antérieures sur registres nationaux américains avaient retrouvé une prévalence de 0,05 %. Des études avec des effectifs plus grands et chez des patients non-porteurs de l'antigène HLAB5801 sont nécessaires.

> En parallèle, les auteurs ont présenté une autre analyse *post hoc* dont l'objectif était de déterminer les facteurs de mauvaise réponse au traitement hypo-uricémiant (2).

Parmi les participants de l'étude STOP Gout, 618 (80,9 %) sur 764 avaient une uricémie à la cible. Après ajustement, les patients non-répondeurs étaient plus jeunes, le plus souvent non blancs et avaient plus souvent des tophus, une uricémie basale plus élevée, plus de comorbidités et utilisaient plus souvent des diurétiques (Fig. 4). Après ajustement, les patients noirs américains avaient 70 % plus de risque d'être non répondeurs par rapport aux Américains blancs alors que les autres ethnies (Asiatiques, Indiens, natifs des îles pacifiques) avaient un risque de 50 %. Ces éléments sont

importants à prendre en compte pour proposer une prise en charge plus personnalisée afin de permettre une meilleure observance thérapeutique et la guérison de la maladie.

1. Helget L, Davis-Karim A, O'Dell J et al. Efficacy and Safety of Allopurinol and Febuxostat in Patients with Gout and Chronic Kidney Disease: A Subgroup Analysis of the STOP Gout Study. *ARC* 2022 ; 1829.

2. Helget L, O'Dell J, Newcomb J et al. Race and Disease Severity Predict Reduced Response to Treat-to-Target Urate Lowering Therapy in Gout: Post-hoc Analysis of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *ACR* 2022 ; 1583.

TOP 4 - UNE CONSOMMATION BRÈVE DE BOISSONS SUCRÉES AUGMENTE LE RISQUE DE CRISE DE GOUTTE

Les facteurs alimentaires qui sont associés à une élévation de l'uricémie sont bien identifiés. En revanche, ceux associés à la crise restent controversés et semblent patient-dépendant. La consommation de sodas et boissons sucrées augmente l'uricémie. L'objectif de cette étude était d'évaluer si la consommation brève de boissons sucrées augmentait les crises de goutte. Il s'agit d'une étude prospective en *cross-over*, les patients étant leurs propres témoins. Cent vingt-six participants (âge moyen 58 ans, 78 % d'hommes) ont été recrutés entre 2019 et 2022 dans deux centres académiques. Ils devaient répondre à un questionnaire en ligne lors d'une crise et de façon régulière tous les 3 mois en l'absence de crise (Fig. 5). Le questionnaire évaluait durant les 48 heures précédentes les apports alimentaires, dont la consommation de boissons sucrées (jus de fruits et sodas), la prise médicamenteuse et autres événements intercurrents. Pendant la durée de l'étude, 157 questionnaires ont été rapportés pendant les crises et 317 en dehors des crises.

Après ajustement multivarié (consommation d'eau, de café, d'alcool, d'allopurinol, de colchicine,

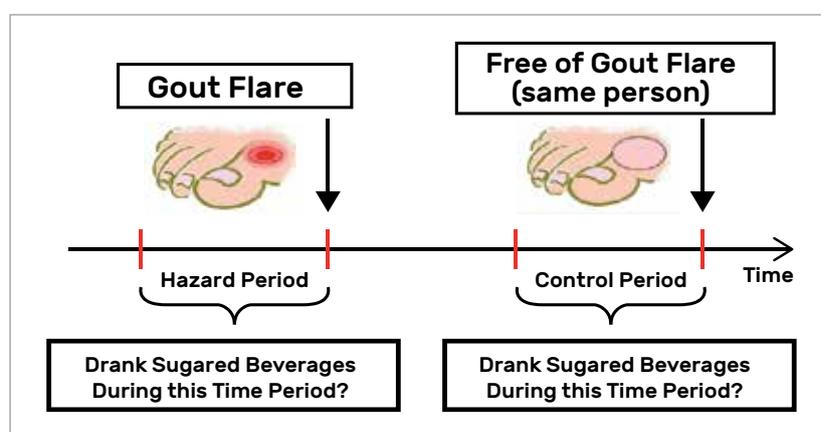


Figure 5 - Protocole expérimental : les participants devaient répondre à un questionnaire lors d'une crise de goutte et tous les 3 mois en dehors des périodes de crise. Le questionnaire évaluait l'apport alimentaire des 48 dernières heures ainsi que les traitements médicaux et des événements intercurrents.

d'AINS), la consommation de jus de fruits (pomme ou orange) augmentait le risque de crise de goutte de façon dose dépendante par rapport à l'absence de prise de jus de fruit (Tab. 1). Le risque était 3,93 fois supérieur (IC95 1,47-10,47) pour une consommation de plus de trois unités par rapport à une absence de consommation (Tab. 1). Le risque était aussi augmenté pour les autres boissons sucrées.

> Ces résultats suggèrent qu'une

consommation, même brève, de boissons sucrées augmente de façon importante le risque de crise de goutte. Les mécanismes ne sont pas connus. Les données sur l'uricémie n'étaient pas disponibles. Est-ce individu dépendant ? Est-ce valable pour tous les patients ?

• McCormick N, Yokose C, Kohler M et al. Effect of Short-Term Fruit Juice and Sugared Beverage Intake on Risk of Recurrent Gout Flares. *ACR* 2022 ; 1805.

Tableau 1 - Risque de survenue d'une crise de goutte en fonction de la consommation de boissons sucrées durant les 48 heures précédant la crise.

Trigger (8 oz. servings in past 48 hours)	Unadjusted OR (95% CI), p-value ref=0 servings	Adjusted* OR (95% CI), p-value ref=0 servings
Fruit Juice		
1 serving	1.65 (0.71 to 3.83), 0.25	1.67 (0.63 to 4.43), 0.30
2 servings	1.57 (0.74 to 3.34), 0.25	1.72 (0.73 to 4.06), 0.22
≥ 3 servings	3.70 (1.63 to 8.42), 0.002	3.93 (1.47 to 10.47), 0.01
Other Sugared Beverages (e.g., punch, lemonade, sports drink, sugared iced tea)		
1 serving	0.39 (0.08 to 2.05), 0.27	0.14 (0.02 to 0.98), 0.05
2 servings	1.84 (0.48 to 7.08), 0.37	3.41 (0.75 to 15.57), 0.11
≥ 3 servings	2.74 (1.18 to 6.35), 0.02	3.64 (1.20 to 11.08), 0.02
Fruit Juice or Other Sugared Beverages		
1 serving	0.92 (0.39 to 2.17), 0.84	0.87 (0.34 to 2.24), 0.78
2 servings	1.07 (0.50 to 2.25), 0.87	1.34 (0.58 to 3.14), 0.50
≥ 3 servings	2.72 (1.35 to 5.49), 0.005	3.07 (1.31 to 7.19), 0.01

*Adjusted for consumption of water, sugared soda, coffee, and alcoholic beverages, and use of allopurinol, diuretics, colchicine, and NSAIDs during the same 48-hour period.

TOP 5 - ÉTUDE MIRROR, LE MÉTHOTREXATE AMÉLIORE LA TOLÉRANCE DE LA PÉGLOTICASE ET AUGMENTE SON EFFICACITÉ

La pégloticase, une uricase recombinante, a un effet hypo-uricémiant puissant mais est responsable de réactions immunologiques sévères avec des réactions anaphylactiques. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'intérêt du méthotrexate à réduire ces réactions allergiques. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contre placebo. Après 2 semaines de traitement par méthotrexate pour tester sa tolérance, 150 patients (goutte non équilibrée définie par une uricémie > 70 mg/l ou 420 µmol/l, âge moyen de 55 ans, 88 % d'hommes) sont randomisés 2 (MTX 15 mg par semaine, prise orale) : 1 (placebo) 4 semaines avant les perfusions de pégloticase (Fig. 6). Après 12 mois de traitement, 60,0 % de patients

sous MTX avaient une uricémie à la cible, inférieure à 60 mg/l, vs 38,5 % du groupe placebo, $p < 0,001$. 53,8 % du groupe MTX avaient une disparition complète du tophus cible contre 31,0 % du groupe placebo, $p < 0,05$. L'effet était accru à 24 mois de traitement. Les patients sous MTX ont développé moins de réactions immuno-allergiques et de réactions à la perfusion par rapport au groupe placebo (4,2 % vs 30,6, $p < 0,001$). La tolérance du MTX était bonne, comparable au placebo.

Ces résultats à 12 mois confirment l'efficacité du MTX à diminuer les réactions immuno-allergiques aux perfusions de pégloticase, augmentant ainsi son efficacité thérapeutique. Le MTX pourrait être utilisé lors des perfusions de la

rasburicase (Fasturtec®), seule uricase disponible en France, qui a aussi un risque élevé d'allergie et de réaction à la perfusion.

• Botson J, Saag K, Peterson J et al. 12-month Findings of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy and Safety Study of Methotrexate to Increase Response Rates in Patients with Uncontrolled Gout Receiving Pegloticase (MIRROR RCT). ACR 2022 ; 0001. ■

* L'auteur n'a pas déclaré ses liens d'intérêt.

Mots-clés :

Colchicine, Prednisone, Nouveaux gènes, Facteurs prédictifs, Facteurs alimentaires responsable, Goutte

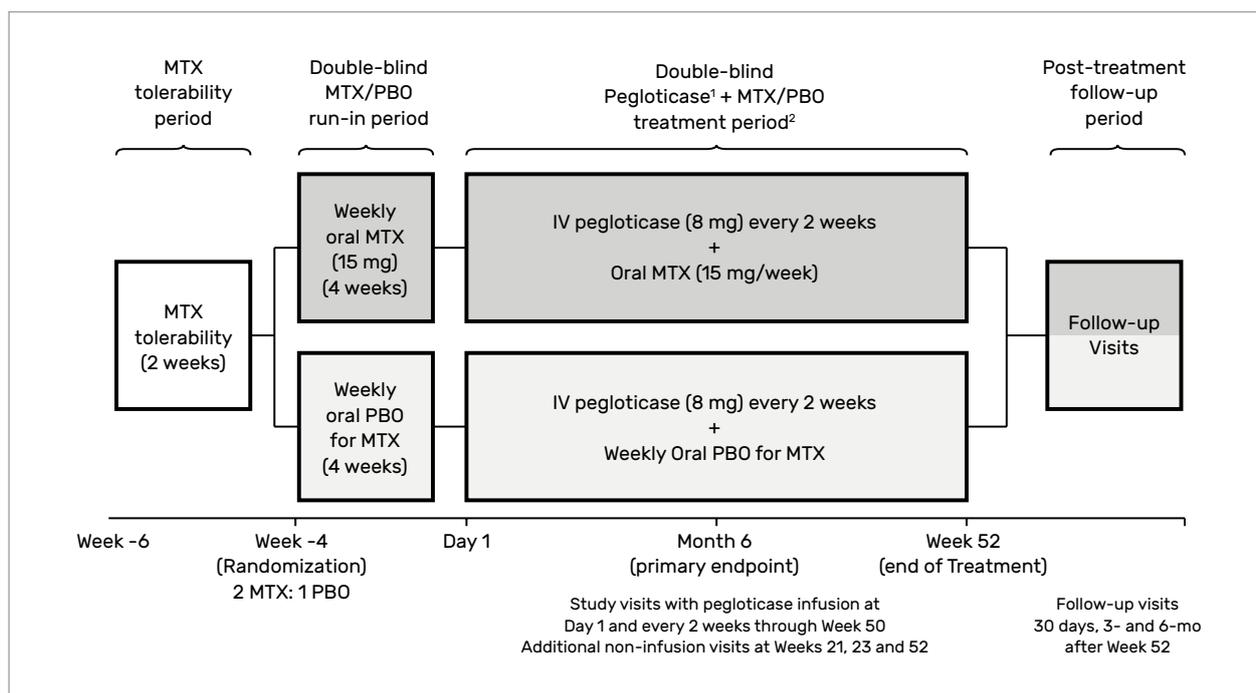


Figure 6 - Schéma du protocole de l'étude MIRROR : phase de test de tolérance du méthotrexate 15 mg/semaine per os, puis randomisation en 2:1 avec un traitement pendant 6 mois de pégloticase + MTX vs pégloticase + placebo.

ACTUALITÉ

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COSENTYX (sécukinumab) - Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Nature de la demande : extension d'indication.

L'essentiel : avis favorable au remboursement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) dans les indications :

- l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).
- l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Quel progrès ? Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'arthrite juvénile active liée à l'enthésite et des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'arthrite juvénile psoriasique active.

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile psoriasique active. ●

> Source : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390880/fr/cosentyx-secukinumab-arthrite-juvenile-idiopathique-aji

INFORMATIONS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SAPHNELO (anifrolumab) - Lupus érythémateux systémique

Nature de la demande : inscription.

L'essentiel : avis favorable au remboursement en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard à l'exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central.

Avis défavorable au remboursement dans les formes spécifiques de néphrite lupique active sévère et de lupus actif sévère du système nerveux central.

Quel progrès ? Un progrès thérapeutique chez les patients inéligibles au belimumab (formes modérées du LES, contre-indication au belimumab) ou en cas d'échec du belimumab, et ayant une atteinte cutanée.

Pas de progrès dans la prise en charge chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée. ●

> Source: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-syste-mique

TOP 5 Arthrose

Nouveautés thérapeutiques

 **Dr Augustin Latourte**

Service de rhumatologie et Inserm UMR1132, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Cité, Paris

TOP 1 - LE DÉNOSUMAB, FUTUR TRAITEMENT DE L'ARTHROSE DIGITALE ÉROSIVE ?

L'arthrose digitale érosive est une forme clinique particulièrement sévère de l'arthrose digitale, caractérisée par des érosions centrales et des déformations parfois importantes, ainsi que des symptômes plus marqués que dans la forme non érosive. À l'instar de la polyarthrite rhumatoïde, il est vraisemblable que les ostéoclastes jouent un rôle important dans les destructions articulaires de l'arthrose digitale érosive.

Cet essai randomisé contre placebo visait donc à étudier l'effet structural du dénosumab, anticorps neutralisant le facteur pro-ostéoclastique RANKL, chez 100 patients atteints d'arthrose digitale érosive avec au moins une synovite clinique ou échographique. Dans cette étude, les doses de dénosumab étaient supérieures à celles de l'ostéoporose, puisque les patients recevaient une dose de 60 mg tous les 3 mois pendant 48 semaines. Après cette première phase de traitement, tous les patients recevaient du dénosumab 60 mg tous les 3 mois pendant 48 semaines supplémentaires dans une phase d'extension, quel que soit le bras dans lequel ils étaient randomisés initialement.

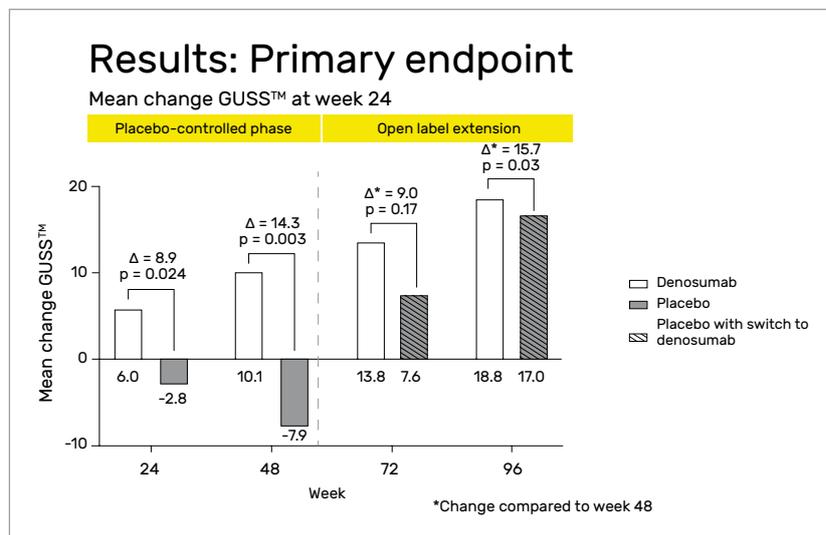


Figure 1 - Évolution du score radiographie GUSS au cours du suivi chez les patients avec arthrose digitale érosive traités par dénosumab (n = 51) ou placebo (n = 49).

Le critère de jugement principal était l'évolution à 24 semaines du score GUSS, un score semi-quantitatif radiographique spécifique dont la diminution indique une progression des érosions, et l'augmentation traduit, à l'inverse, une reconstruction osseuse. Les patients traités par dénosumab voyaient leur score GUSS augmenter à 24 semaines, alors que les patients sous placebo voyaient une diminution de ce score : la

différence entre les deux groupes était significative (Fig. 1). Cet effet était encore plus marqué à 48 semaines et, pendant la phase d'extension en ouvert de l'essai, les patients switchés du placebo vers le dénosumab voyaient leur score augmenter. Le dénosumab était également associé à un moindre risque que de nouvelles articulations érosives apparaissent au cours du suivi, avec 1,8 % de nouvelles articulations érosives à

48 semaines contre 7,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Il n'y avait en revanche pas d'effet sur la douleur au cours de la phase en aveugle, mais uniquement dans la phase d'extension pendant laquelle les patients qui avaient reçu du dénosumab dans la première phase de l'étude avaient des EVA douleurs légèrement plus basses que ceux ayant reçu du placebo à 96 semaines (2,4 contre 3,5/10,

$p = 0,028$). Il n'y avait pas de signal inquiétant du côté de la tolérance.

Ces résultats sont donc encourageants, et il semble donc que l'inhibition de RANKL puisse, non seulement prévenir les érosions, mais aussi aider les articulations érosives à se réparer dans l'arthrose digitale. Il s'agit bien sûr d'une preuve de concept, et il est assez décevant de voir l'absence de franc effet symptomatique concomitant. Il faut aussi bien sûr souligner que

nous n'avions pas de données sur le statut osseux des patients et notamment... sur leur risque fracturaire à l'arrêt du traitement !

• **Wittoek R, Verbruggen A, Vanha-verbeke T, Elewaut D. Effect of Denosumab on Structure Modification in Erosive Hand Osteoarthritis: Results of a 48-Week, Monocentric, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase 2 Study and Open Label Extension Phase. ACR 2022 ; L001.**

TOP 2 - QUEL BÉNÉFICE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS L'ARTHROSE DU GENOU ?

La plupart des recommandations pour la prise en charge de la gonarthrose, y compris celles de la SFR, insistent sur l'importance de l'activité physique associée au contrôle de l'alimentation pour améliorer la douleur et la fonction chez nos patients. En effet, l'association de ces deux interventions (activité physique et contrôle alimentaire) induit une diminution plus importante de la douleur que chaque intervention prise isolément à 18 mois. Ces données proviennent notamment de l'essai randomisé IDEA, qui était conduit en milieu hospitalier aux États-Unis, et dont les résultats ont été publiés dans JAMA en 2013. L'objectif de cette étude était de tester les mêmes interventions thérapeutiques dans un contexte ambulatoire.

Au total, 823 patients (âge moyen 64,6 ans, IMC moyen 36,8 kg/m², 77,4 % de femmes) ont été inclus pour recevoir un programme de 18 mois combinant des mesures diététiques et d'activité physique ($n = 414$) ou un programme contrôle ($n = 409$). Fait important, le diagnostic de gonarthrose était fait

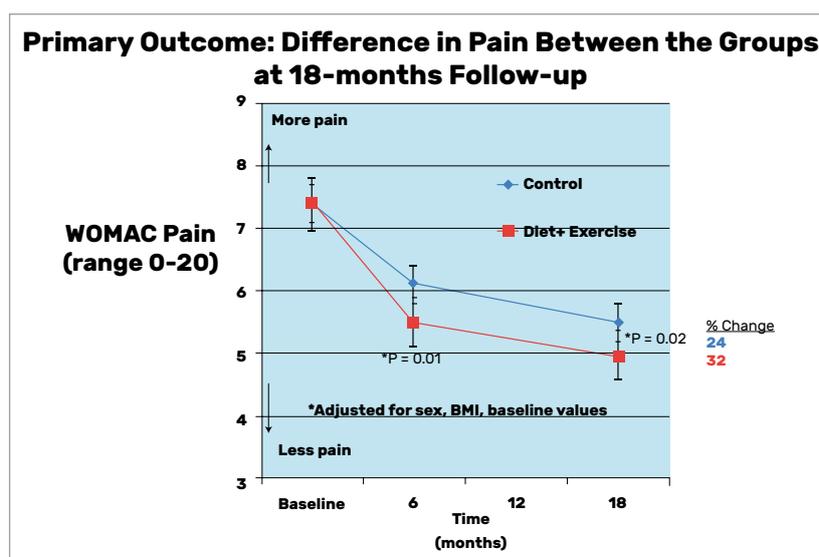


Figure 2 - Évolution de la douleur de genou à 18 mois chez les patients obèses suivant un programme diététique et d'activité physique par rapport à un programme contrôle.

uniquement sur la clinique (critères ACR), sans radiographie. Le programme d'activité physique était ambitieux puisqu'il incluait deux exercices de marche de 15 min entrecoupés de 20 min de renforcement musculaire, trois fois par semaine pendant 18 mois ! L'objectif diététique était de perdre 10 % de poids sur 18 mois avec un régime

hypocalorique. Le groupe contrôle participait à cinq séances d'éducation thérapeutique et recevait des appels téléphoniques ou des brochures pendant toute la durée de l'étude.

Malgré une perte de poids plus importante que dans le groupe contrôle après 18 mois (-8 kg contre -2 kg, $p < 0,001$), l'effet sur

la douleur (estimée par le WOMAC douleur) était modeste : elle diminuait de 32 % dans le groupe traité et de 24 % dans le groupe contrôle. L'amplitude de l'effet semble faible, et peu pertinente cliniquement (Fig. 2).

Il y avait enfin plus d'événements indésirables d'intérêt dans le groupe actif (n = 30) que dans le groupe contrôle (n = 2), notamment blessures ou douleurs musculaires, et aucune différence concernant

les poses de prothèses à 18 mois (5 % dans le groupe traité contre 6 % dans le groupe contrôle), mais une tendance à un moindre recours aux infiltrations dans le groupe traité (9 %) que dans le groupe contrôle (14 %).

Au total, ce programme exigeant de mesures diététiques et d'activité physique n'a permis qu'une diminution modeste des douleurs de genoux chez ces sujets obèses, mais confirme les effets bénéfiques sur la perte de poids, dont les bénéfices

extra-rhumatologiques sont indéniables. Il ne faut donc pas décourager les patients de commencer une activité physique, mais rester humble sur les bénéfices escomptés en termes de douleur...

• Messier S, Beavers D, Queen K et al. Effectiveness of Intensive Diet and Exercise on Knee Pain Among Communities with Knee Osteoarthritis, Overweight, and Obesity: The WE-CAN Pragmatic Randomized Clinical Trial. ACR 2022 ; 1675.

TOP 3 - FAUT-IL ASSOCIER UN ACIDE HYALURONIQUE AUX INFILTRATIONS DE CORTICOÏDES DANS LA RHIZARTHROSE ?

Les options thérapeutiques sont maigres dans la rhizarthrose, situation parfois déconcertante pour le clinicien en consultation car les douleurs et les conséquences fonctionnelles sont parfois majeures pour nos patients. L'association d'un acide hyaluronique et d'un corticoïde intra-articulaire est fréquemment utilisée en pratique courante, mais le niveau de preuve pour soutenir cette pratique est très faible. Dans cette étude pragmatique française (RHIZ'ART) présentée depuis à la SFR, 150 patients (âge moyen 62 ans, 82 % de femmes) ont été randomisés pour recevoir une infiltration de 0,5 ml de bétaméthasone associée soit à 0,5 ml de placebo, soit à 0,5 ml d'un acide hyaluronique (Sinovial mini®).

Le critère d'évaluation principal était l'EVA douleur à l'activité dont la diminution était significativement plus importante à 3 mois dans le groupe recevant l'association d'un corticoïde et d'un acide

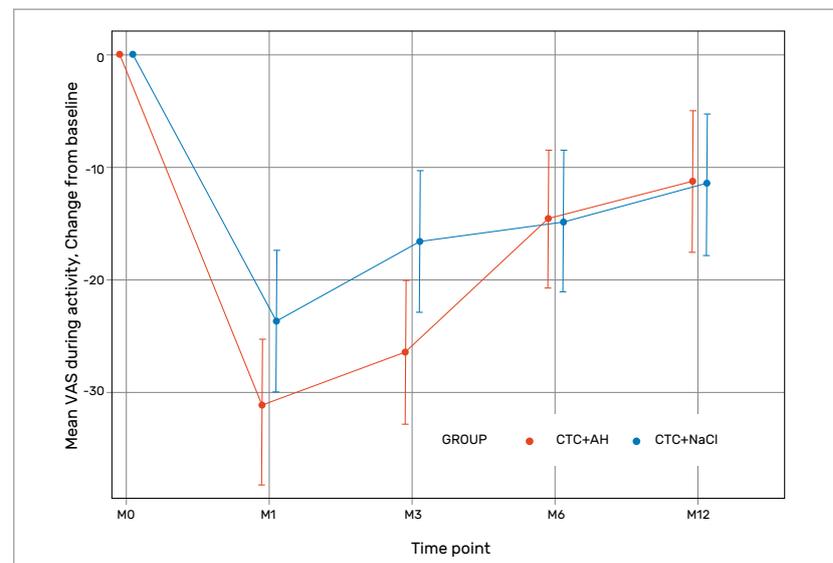


Figure 3 - Évolution de l'EVA douleur à l'activité chez les patients recevant une association de corticoïde et d'un acide hyaluronique (courbe rouge) ou un corticoïde avec un placebo salin (courbe bleue) dans la rhizarthrose.

hyaluronique que dans le groupe recevant un corticoïde seul (-26,5 [IC95 % -32,9 ; -20,1]) contre -16,6 [IC95 % -22,9 ; -10,3], p = 0,023). Cette différence était visible dès le 1^{er} mois, mais pas à 6 et 12 mois

(Fig. 3). Il n'y a pas eu d'effet indésirable sévère, et pas de différence de tolérance entre les groupes.

Il semble donc légitime de proposer une association de corticoïdes

et d'acide hyaluronique chez les patients présentant une rhizarthrose symptomatique, notamment pour un bénéfice à court terme. L'absence d'effet plus prolongé est surprenante car on aurait

attendu un effet plus prolongé avec l'acide hyaluronique notamment sur la base de ce qui est observé dans la gonarthrose.

• Cormier G, Denis A, Leske C et al. Cor-

ticosteroids with or Without Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of Trapeziometacarpal (TMC) Osteoarthritis: The Randomised Multicentre RHIZ'ART Trial Study Protocol. ACR 2022 ; 1909.

TOP 4 - BLOC ANESTHÉSIQUE DES NERFS GÉNICULÉS : UNE NOUVELLE OPTION DANS LA GONARTHROSE ?

La radiologie interventionnelle déploie depuis quelques années des techniques innovantes pour traiter les douleurs associées à la gonarthrose, par exemple l'embolisation des artères géniculées, ou le bloc anesthésique du nerf géniculé. C'est cette dernière procédure qui a été étudiée dans un essai thérapeutique australien, dans lequel 64 patients présentant une gonarthrose symptomatique étaient randomisés pour recevoir, sous guidage échographique, soit un bloc anesthésique du nerf géniculé (bétaméthasone et bupivacaïne, n = 33), soit une injection de sérum salin isotonique (n = 31). Les critères de jugement principaux étaient l'évolution des scores WOMAC et de l'EVA douleur sur 12 semaines.

Comme indiqué sur la **figure 4**, les scores de symptômes étaient améliorés significativement à 2 et à 4 semaines, avec un effet qui s'estompait à 8 semaines et disparaissait à 12 semaines. L'effet placebo était toutefois étonnamment faible dans cette étude... Mais aucun événement indésirable n'a été rapporté.

Ces résultats, publiés depuis dans *Arthritis & Rheumatology*, doivent bien sûr être confirmés par d'autres études. Néanmoins, ils apportent une preuve de concept qu'un bloc anesthésique des nerfs géniculés

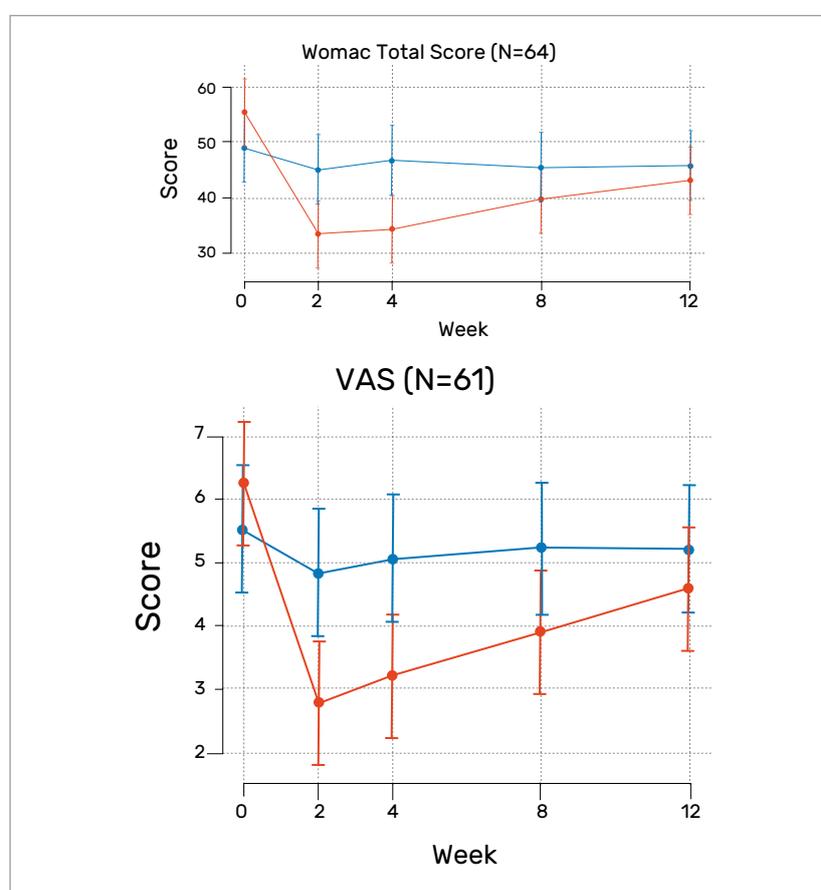


Figure 4 - Évolution du score WOMAC et de l'EVA douleur chez des patients avec gonarthrose symptomatique traités par bloc anesthésique des nerfs géniculés (n = 33, courbe rouge) ou une injection de placebo salin (n = 31, courbe bleue) sous guidage échographique.

peut apporter une indolence dans la gonarthrose, mais à court terme seulement.

• Shanahan E, Cai F, Voyvodic F et

al. Genicular Nerve Block for Pain Management in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomised Double-blind Placebo Controlled Trial. ACR 2022 ; 1892.

TOP 5 - UN ESSAI DE PHASE 3 DÉCEVANT POUR LE LORECIVIVINT DANS LA GONARTHROSE

Chaque congrès voit malheureusement son lot d'essais négatifs dans l'arthrose... C'est cette fois-ci le tour du lorecivivint, un inhibiteur de la voie Wnt à l'étude maintenant depuis plusieurs années, dont les résultats de la première phase 3 ont été présentés cette année.

Dans cette étude de grande ampleur, 501 patients (âge moyen 60,9 ans, IMC moyen 21,9 kg/m², 65,5 % de femmes) étaient randomisés pour recevoir une injection intra-articulaire unique de lorecivivint 0,07 mg (n = 249) ou d'un placebo (n = 252), avec comme critère de jugement principal l'évolution de l'EVA douleur à 12 semaines. Un suivi radiographique était prévu à 52 semaines, et une étude d'extension était prévue à la fin de l'essai, dans laquelle les patients le désirant (environ 50 % des patients randomisés) pouvaient recevoir une nouvelle injection de traitement ou de placebo selon leur groupe initial de randomisation.

Malheureusement, l'évolution de la douleur était similaire dans le groupe traité (-2,20 ± 2,20) et dans le groupe placebo (-2,58 ± 2,24), sans différence significative. Il n'y avait pas non plus d'effet structural sur le pincement fémoro-tibial, alors même que l'étude avait prévu de ne sélectionner que des patients particulièrement à même de progresser, c'est-à-dire ceux qui avaient déjà un pincement significatif de l'interligne fémoro-tibial.

Il faut toutefois noter que cet essai a été conduit pendant les premières phases de l'épidémie à Covid-19, incluant les périodes de confinement, ce qui a probablement modifié le niveau de douleur des patients et leur risque de progression. En effet, la

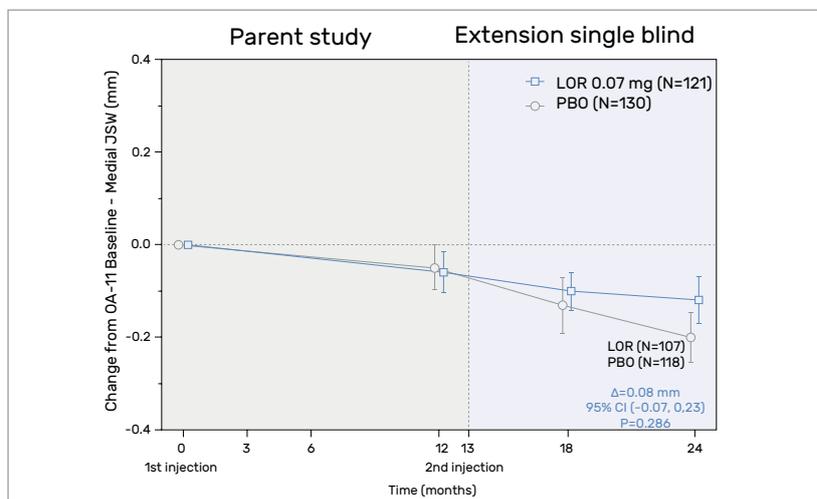


Figure 5 - Évolution de l'interligne articular femoro-tibiale médiale à 1 an puis après une phase d'extension de 1 an supplémentaire chez des patients traités par injection intra-articulaire de lorecivivint (courbe bleue) ou de placebo (courbe grise) pour une gonarthrose fémoro-tibiale.

vitesse de progression du pincement à 1 an observée dans cette étude (entre -0,07 mm dans le groupe lorecivivint et -0,10 mm dans le groupe placebo) était plus faible que celle rapportée dans les études observationnelles (environ -0,20 mm à 1 an). Le seul espoir soulevé par cette communication était, qu'après la 2^e année (phase d'extension), il semblait se dégager un effet structural du lorecivivint (Fig. 5) sans pour autant atteindre la significativité statistique. En parallèle, il semblait également apparaître un effet symptomatique du traitement à 2 ans.

Concernant la tolérance, on notait essentiellement plus d'effets indésirables sur les genoux traités par lorecivivint (7,2 %) que par placebo (4,8 %), essentiellement du fait de réactions inflammatoires après l'injection. Cet essai négatif ne semble pas enterrer définitivement ce traitement, et il est possible que

des études à plus long terme et sur des patients mieux sélectionnés puissent mettre en évidence un effet symptomatique et structural du lorecivivint. Affaire à suivre donc !

• Yazici Y, Swearingen C, Ghandehari H et al. A Phase 3, 56-Week, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial (OA-11) to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single Injection of Lorecivivint Injected in the Target Knee Joint of Moderate to Severe Osteoarthritis Participants. ACR 2022 ; 1639.

* L'auteur déclare des liens ponctuels avec Amgen, Arsylyab, Fidia.

Mots-clés : Arthrose, Déno-sumab, Arthrose digitale érosive, Arthrose du genou, Acide hyaluronique, Rhizarthrose, Bloc anesthésique des nerfs géniculés, Lorecivivint, Gonarthrose