

RHUMATOS

L'EXPERTISE PRATIQUE EN RHUMATOLOGIE

N° 185 • Volume 20 • Juin 2023 • 25 € • Cahier 1

LES TOPS 5 DE L'EULAR 2023



MILAN

*Ce qu'il faut
retenir
du congrès
européen
de référence*

**Rhumatologie
pédiatrique**

Pr Valérie
Devauchelle-Pensec

Essais
thérapeutiques et
recommandations

**Polyarthrite
rhumatoïde**

Pr Éric Toussiot
& Pr Jacques Morel

Physiopathologie,
comorbidités et
thérapeutiques

**Spondyloarthrite
axiale**

Pr Daniel Wending

Définition, risque
cardiovasculaire,
symptômes
résiduels

**Rhumatisme
psoriasique**

Pr Arnaud Constantin

Prévalence,
progression
radiographique,
comorbidités

Ostéoporose

Dr Éric Lespessailles

Autophagie,
fractures de
fragilité, IPP

Microcristaux

Pr Hang-Korng Ea

Inhibiteurs
SGLT2, nouvel
uricosurique

Connectivites

Dr Marc Scherlinger

Incidence, sevrage
cortisonique,
IA et diagnostic

Arthrose

Dr Augustin Latourte

Méthotrexate,
colchicine, effets
du tabac

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 Schaeffer (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-Korng 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 Wending
(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. 186

Les TOPS 5 de l'Eular 2023

Milan (Italie)

■ ÉDITORIAL P. 186

Dr Dominique Clerc (Paris)

■ RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE P. 188

Pr Valérie Devauchelle-Pensec (Brest)

Essais thérapeutiques et recommandations

■ POLYARTHRITE RHUMATOÏDE P. 200

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

Physiopathologie, comorbidités et thérapeutiques

■ OSTÉOPOROSE P. 212

Dr Éric Lespessailles (Orléans)

Autophagie, fractures de fragilité, IPP

■ ARTHROSE P. 222

Dr Augustin Latourte (Paris)

Méthotrexate, colchicine, tabac

■ SPONDYLOARTHRITE AXIALE P. 229

Pr Daniel Wending (Besançon)

Définition, risque cardiovasculaire, symptômes résiduels

■ MICROCRISTAUX P. 239

Pr Hang-Korng Ea (Paris)

Inhibiteurs SGLT2, nouvel uricosurique, uricase

■ CONNECTIVITES P. 244

Dr Marc Scherlinger (Strasbourg)

Incidence, sevrage cortisonique, IA et diagnostic

■ RHUMATISME PSORIASIQUE P. 249

Pr Arnaud Constantin (Toulouse)

Prévalence, progression radiographique, comorbidités

■ BULLETIN D'ABONNEMENT P. 199

■ RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE P. 228, 238, 243

■ ACTUALITÉS P. 243



Retrouvez-nous sur
www.rhumatos.fr

Consultez la bibliothèque numérique

Assemblé à cette publication : 1 bulletin d'abonnement (2 pages).
Cette publication comporte deux cahiers : cahier 1 (76 pages),
cahier 2 (supplément Best of Eular 2023, 20 pages)
Images de couverture : © DR

ÉDITORIAL

 **Dr Dominique Anne Clerc**
Rédactrice en chef de Rhumatos

Chère lectrice, cher lecteur,

C'est sous les auspices d'une des plus belles cathédrales d'Europe que s'est déroulée cette édition 2023 de l'*European Alliance of associations for Rheumatology* à Milan.

Cette fois encore, le congrès a permis aux rhumatologues de tous pays de se rencontrer et d'échanger de vive voix, oubliant les contraintes imposées il n'y a pas si longtemps par la pandémie.

Et bien sûr nos experts étaient au rendez-vous! Ils nous livrent ici leur sélection des communications qu'ils ont considérées comme les plus à même de stimuler notre curiosité et d'enrichir nos connaissances. Nous en retiendrons quelques exemples susceptibles d'attiser votre envie d'en savoir plus...

Concernant les rhumatismes vus en pédiatrie, **Valérie Devauchelle** relate des interventions médicamenteuses innovantes et non médicamenteuses dans les AJI.

Pour les connectivites, **Marc Scherlinger** retient une belle étude sur l'augmentation de l'incidence des IMIDS (maladies inflammatoires immunomédiées) entre 2000 et 2019 au Royaume-Uni et les facteurs qui leur sont associés, mais aussi de nouveaux traitements dans le Gougerot-Sjögren et le lupus.

Éric Lespesailles nous introduit à la biologie cellulaire de l'ostéoporose et en particulier au rôle de certains états de l'ostéocyte dans cette pathologie et, plus prosaïquement, nous rapporte des résultats des filières fractures.

L'intelligence artificielle s'avère prometteuse pour **Éric Toussirot** dans le diagnostic prédictif de PR chez les patients pré-PR, il relate également les

recommandations de l'Eular pour l'initiation d'un traitement ciblé dans le contexte d'un antécédent néoplasique.

Concernant les thérapeutiques dans la PR, **Jacques Morel** attire notre attention sur un nouveau JAKi (JAK1/TYK2) dans les PR « difficiles à traiter ».

Un effort de définition des spondylarthrites précoces par le groupe ASAS, en utilisant une méthodologie rigoureuse, est rapporté par **Daniel Wendling** qui nous présente également une étude de cohorte prospective en Allemagne visant à établir le lien entre la douleur et l'inflammation résiduelles chez des patients atteints de spondylarthrite axiale radiographique initiant une biothérapie à l'inclusion.

Hang Korng Ea met en valeur des études thérapeutiques dans la goutte : un inhibiteur du co-transporteur sodium glucose de type 2 (antidiabétique oral de deuxième ligne), une nouvelle uricase à immunogénicité réduite, un nouvel uricosurique.

Dans l'arthrose digitale, **Augustin Latourte** nous montre que le méthotrexate n'a pas dit son dernier mot (étude française!). La gonarthrose a elle aussi fait l'objet d'études thérapeutiques rapportées par notre expert, l'une de la colchicine à faible dose, l'autre d'un nouveau traitement, un anti-chemokine (anti-CCL17).

Arnaud Constantin a retenu, entre autres, une étude au Royaume-Uni sur la prévalence et l'incidence du rhumatisme psoriasique dans une population de patients atteints de psoriasis pendant 2 ans, et une étude rassurante de l'évolution radiographique sur 3 ans dans une cohorte hollandaise.

Bonne lecture! ■

TOP 5 - Rhumatologie pédiatrique

 Pr Valérie Devauchelle-Pensec

Service de rhumatologie, centre de compétence de rhumatologie pédiatrique, CHU de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche, Brest

Ce congrès de l'Eular 2023 à Milan a été l'occasion de présenter plusieurs essais thérapeutiques dans le cadre de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Tout d'abord, une étude concernant l'efficacité de l'upadacitinib dans le traitement des AJI polyarticulaires ; une étude issue du registre BIKER concernant l'efficacité du tocilizumab comparativement aux anti-TNF alpha dans l'AJI polyarticulaire. En top 3, la phase d'extension de l'étude sur l'emapalumab dans les syndromes d'activation macro-

phagique de l'arthrite systémique ou maladie de Still. Enfin, les tops 4 et 5 concernent des études non interventionnelles. L'une d'entre elles évalue le risque de récurrence au sein de l'articulation afin de savoir si l'inflammation initiale sur un site particulier est prédictive de la récurrence sur cette même articulation et le top 5 propose des recommandations actuelles et de bon sens concernant l'activité physique et l'éducation dans l'AJI lors de la période de transition.

TOP 1 - EFFICACITÉ DE L'UPADACITINIB DANS LE TRAITEMENT DES AJI POLYARTICULAIRES

Les tout premiers résultats d'une étude de phase 1 évaluant l'upadacitinib, sa tolérance et son efficacité jusqu'à la semaine 12 nous ont été présentés en communication orale. L'upadacitinib est un inhibiteur de JAK kinases qui inhibe plus particulièrement la voie JAK1 et qui est déjà utilisé chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde. Dans cet essai ont été inclus des patients âgés de 2 à 18 ans d'un poids supérieur à 10 kg ayant une forme active polyarticulaire d'AJI (plus de cinq articulations gonflées ou douloureuses à la palpation). Les formes de type spondyloarthrite (arthrite avec enthésite et rhumatisme psoriasique de l'enfant) ont été exclues de l'étude. Trente et un

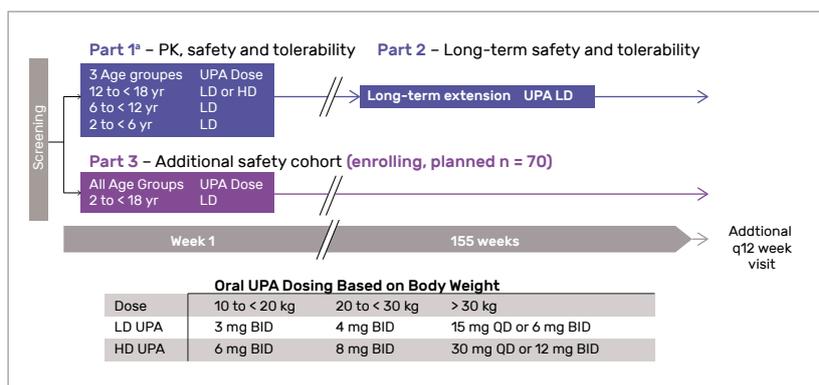


Figure 1 - Schéma de l'étude SELECT YOUTH, ouverte concernant les AJI de forme polyarticulaire.

centres ont participé à cette étude en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Les patients n'avaient pas été exposés aux inhibiteurs de JAK préalablement. Les traitements

par méthotrexate et corticoïdes à doses stables étaient autorisés. Le schéma de l'étude (Fig. 1) comportait une première partie dans laquelle les patients étaient répartis en

Tableau 1 - Population de l'étude SELECT YOUTH.

Parameter	Age cohort, years					
	Parts 1 and 2				Part 3	Overall
	2 to < 6 (n = 14)	6 to < 12 (n = 19)	12 to < 18 LD (n = 9)	12 to < 18 HD (n = 9)	2 to < 18 (n = 6)	All ages (n = 57)
Female, n (%)	11 (78,6)	15 (78,9)	7 (77,8)	8 (88,9)	4 (66,7)	45 (78,9)
Age, mean (SD)	3,6 (1,5)	9,5 (1,6)	14,9 (1,5)	13,9 (1,2)	9,2 (3,3)	9,5 (4,4)
Race, n (%)						
Black/African American	0	1 (5,3)	0	0	0	1 (1,8)
White	14 (100)	18 (94,7)	8 (88,9)	9 (100)	6 (100)	55 (96,5)
Weight (kg), mean (SD)	15,1 (3,2)	37,8 (14,4)	61,3 (14,6)	51,7 (13,0)	37,1 (22,0)	38,1 (20,4)
pcJIA type, n (%)						
Extended oligoarticular	3 (21,4)	3 (15,8)	0	0	1 (16,7)	7 (12,3)
RF negative	10 (71,4)	13 (68,4)	8 (88,9)	7 (77,8)	4 (66,7)	42 (73,7)
RF positive	0	3 (15,8)	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (16,7)	7 (12,3)
Total active joints, mean (SD)	8,0 (3,1)	11,6 (7,2)	11,6 (5,5)	11,9 (7,5)	15,3 (16,5)	11,1 (7,74)
Prior therapy exposure, n (%)						
csDMARDs	6 (42,9)	9 (47,4)	9 (100)	6 (66,7)	4 (66,7)	34 (59,6)
bDMARDs	1 (7,1)	1 (5,3)	9 (100)	3 (33,3)	0	14 (24,6)
Current methotrexate therapy	5 (35,7)	7 (36,8)	5 (55,6)	3 (33,3)	3 (50,0)	23 (40,4)

trois groupes d'âge de 2 à 6 ans, de 6 à 12 ans et de 12 à 18 ans pour recevoir une dose d'upadacitinib faible ou élevée avec deux administrations *per os* journalières.

La première partie de l'étude évaluait la pharmacocinétique et la tolérance et la deuxième partie de l'étude, actuellement en cours, la tolérance uniquement. Enfin, un troisième bras est prévu incluant plus de patients (70) qui bénéficieront de la faible dose d'upadacitinib. La 1^{re} partie de l'étude dure 1 semaine les 2^e et 3^e 155 semaines. Au total, 51 patients ont été inclus dans la 1^{re} partie pharmacocinétique puis dans la 2^e partie de

l'étude, huit sont sortis dont trois pour manque d'efficacité (aucun pour événement indésirable). Ces patients étaient plutôt des filles (78,9 %) avec un âge moyen de 9,5 ans (\pm 4,4 ans) (Tab. 1).

40 % étaient toujours sous méthotrexate et 25 % avaient déjà bénéficié d'un traitement biologique. Concernant les effets indésirables rapportés, globalement 91 % n'ont pas eu d'événement indésirable et 10 % au moins un événement indésirable grave dont 3,54 % soit deux patients ont été sortis lors de la 3^e partie de l'étude. Il n'y a eu aucun événement cardiovasculaire ou thrombo-embolique. La majorité

des événements indésirables était une infection au Covid-19 (40,4 %), des infections des voies aériennes supérieures (40,4 %), des pharyngites (22,8 %), des gastro-entérites (17,5 %). À noter également chez 10 % des patients une augmentation des CPK.

En termes d'efficacité dans cette étude ouverte, l'amélioration pour les patients était très importante en critère ACR AJI 30 et restait également importante en critère ACR AJI 50 et 70 (Fig. 2).

Tous les groupes d'âge se sont améliorés avec une petite tendance pour une meilleure amélioration chez les groupes d'enfants les

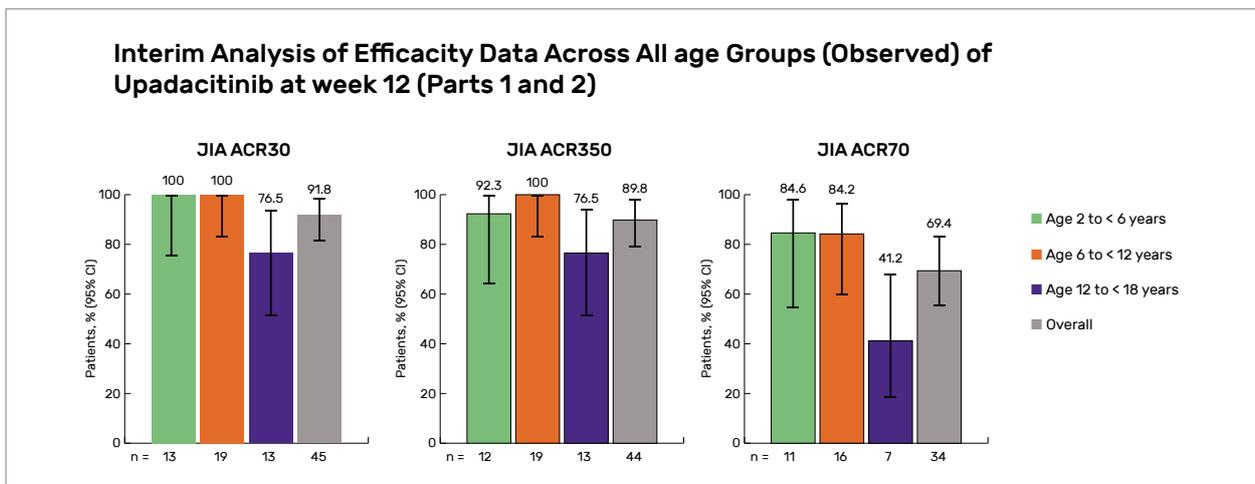


Figure 2 - Efficacité de l'upadacitinib de l'étude SELECT YOUTH.

plus jeunes (2 à 6 ans ; 6 à 12 ans). Ces premières données sont tout à fait intéressantes bien sûr dans une étude totalement ouverte. Il s'agit donc du 3^e JAK inhibiteur

bénéficiant d'une évaluation chez l'enfant et nous vous présenterons bien sûr la suite lors des prochains congrès.

• Beesley R et al. Supporting children and young people with juvenile idiopathic arthritis in schools, colleges and other educational settings through school toolkits. Eular 2023 ; OP0160.

TOP 2 - EFFICACITÉ DU TOCILIZUMAB COMPARATIVEMENT AUX ANTI-TNF ALPHA DANS L'AJI POLYARTICULAIRE (REGISTRE BIKER)

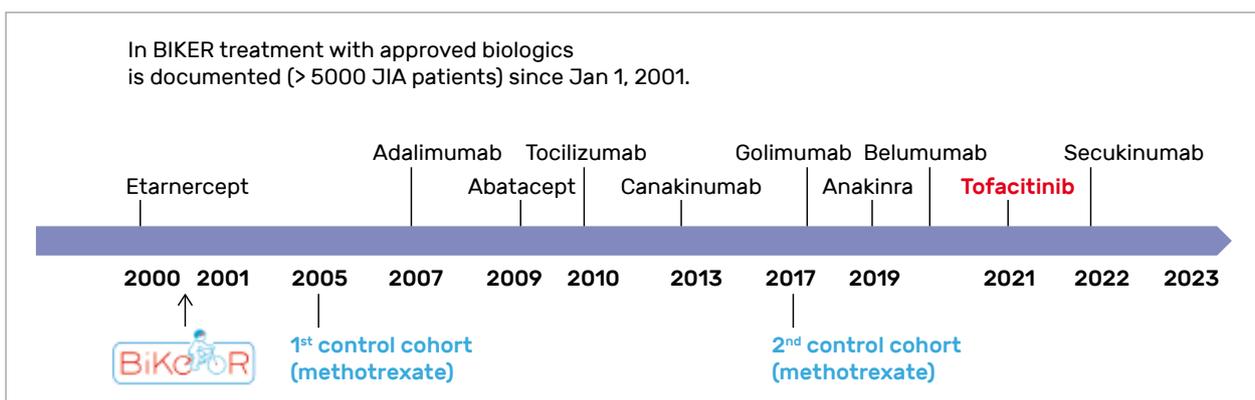


Figure 3 - Registre allemand BIKER.

La seconde communication orale intéressante est issue du registre BIKER. Au sein de ce registre, l'efficacité et la bonne tolérance du tocilizumab comparativement

aux anti-TNF alpha dans l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire ont été évaluées. Le registre BIKER créé en 2000 collige les patients atteints d'arthrite

juvénile idiopathique qui initient une biothérapie (Fig. 3).

Les données concernent donc les patients atteints d'une forme

Tableau 2 - Populations sous tocilizumab et sous anti-TNF.

WA29358 Study: Patient's disposition 1 st and 2 nd line treatment				
	TNFI 1 st	TNFI 2 nd	TCZ 1 st	TCZ 2 nd
Number, n	147	24	28	143
Female, n (%)	119 (81.0%)	20 (83.3%)	21 (75.0%)	122 (85.3%)
Age onset, years (mean ± SD)	7.2 ± 4.7	4,5 ± 3.9	9.1 ± 4.0	6.2 ± 4.4
Age at start of therapy, years (mean ± SD)	9.9 ± 4.5	11 ± 3.8	11.7 ± 3.3	12.1 ± 3.6
Disease duration, years (mean ± SD)	2.7 ± 2.7	6.4 ± 3.3	2.6 ± 2.6	5.9 ± 4.0
Pre-treatment, n (%)				
1 biologic	n.a.	15 (62.5%)	n.a.	81 (56.6%)
2 biologics		6 (25.0%)		52 (36.4%)
≥ 3 biologics		3 (12.5%)		10 (7.0%)
Concomitant Treatment				
MTX, n (%)	120(81.6%)	13 (54.2%)	17(60.7%)	76 (53.1%)
Steroids, n (%)	38(25.9%)	4 (16.7%)	8(8.6%)	35 (24.5%)

2nd line cohorts almost comparab

polyarticulaire ou de la forme étendue de l'oligoarthrite. On sait qu'environ 25 % des patients sont en échec d'un premier traitement par biologique et vont donc nécessiter un switch vers un second traitement biologique. Dans ce registre prospectif, les patients ont été comparés (tocilizumab *versus* anti-TNF) avec un délai de surveillance d'au moins 5 ans. L'appariement était fait de 1 pour 1 en lien avec la date de début de traitement et la région géographique du patient. 171 patients avec une AJI polyarticulaire traitée par tocilizumab (77 avec la forme sous cutanée et 94 avec la forme intraveineuse) et 171 contrôles sous anti-TNF ont été recrutés avec respectivement 278,4 et 312,6 années d'exposition. Les résultats présentés lors de ce congrès concernaient les 2 années initiales d'exposition. L'efficacité a été évaluée en critère ACR pédiatrique ou en score JADAS 10 ou en JADAS rémission (inférieure ou égale à 2,7). Les effets indésirables

**Figure 4 - Résultats d'efficacité du tocilizumab et des anti-TNFs, sur le JADAS 10.**

ont également été répertoriés. Au total, l'étude concernait plutôt des filles. Il existait une différence entre les deux groupes traités puisque les

patients sous tocilizumab étaient significativement plus âgés avec une durée moyenne d'évolution de la maladie plus longue et plus de

traitements biologiques préalables (Tab. 2). Concernant l'efficacité, on constate qu'en termes de JADAS 10 elle est très comparable ainsi qu'en termes de JADAS rémission (Fig. 4 et 5). Concernant l'utilisation du tocilizumab en première ou en deuxième ligne, il n'y a pas non plus de différence évidente entre un anti-TNF et le tocilizumab.

Concernant les effets secondaires, on en constate numériquement et en pourcentage autant dans les deux groupes. Les effets indésirables sévères semblent plus nombreux dans le groupe tocilizumab et notamment les cytopénies. Dix effets indésirables graves ont été rapportés sous tocilizumab et trois sous anti-TNF.

Globalement sur un suivi de 2 ans, le tocilizumab était utilisé en deuxième ligne de biothérapie pour la majorité des patients (83,6 %) alors que les anti-TNF sont utilisés le plus souvent en première ligne de traitement (86 %). L'efficacité a été démontrée avec une diminution importante du JADAS 10 dans les deux groupes de traitement à 2 ans : tocilizumab en première ligne 93 % versus anti-TNF en première ligne 80 % ; tocilizumab en

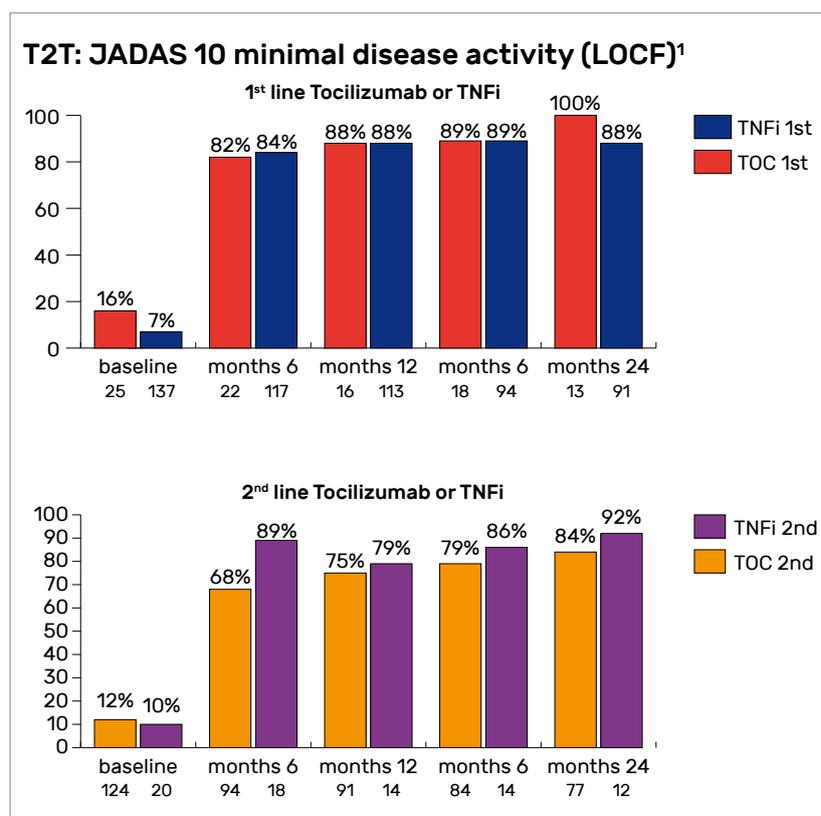


Figure 5 - Résultats d'efficacité du tocilizumab et des anti-TNFs, sur le JADAS 10.

deuxième ligne 80 % versus anti-TNF en deuxième ligne 90 %. Il n'y avait pas de nouveaux signaux concernant les événements indésirables. Bien sûr, il s'agit d'un registre ouvert et donc les données sont à interpréter avec précaution.

• Zimmer A et al. Golimumab for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis – an update on safety and effectiveness from the BIKER registry. *Eular* 2023 ; OP0163.

TOP 3 - PHASE D'EXTENSION DE L'ÉTUDE SUR L'EMAPALUMAB DANS LES SYNDROMES D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE DE L'ARTHRITE SYSTÉMIQUE OU MALADIE DE STILL

Dans le top 3 de ce congrès, on retiendra également l'étude sur l'emapalumab. L'emapalumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé de type IgG I anti-interféron gamma qui se lie sur l'interféron libre ou lié à son

récepteur (inhibant ainsi la dimérisation du récepteur et la traduction du signal Interféron intracellulaire), neutralisant ainsi son activité biologique. Il a bénéficié d'un développement dans l'hémodélectrolyse lymphohistocytaire

pédiatrique avec une publication en 2020 dans le *NEJM*. Il a fait l'objet d'une publication toute récente (*Ann Rheum Dis* 2023), dans le syndrome d'activation macrophagique et les auteurs nous ont présenté lors du congrès les résultats de

l'extension sur quelques patients. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une forme secondaire d'hémophagocytose lymphohistiocytaire mettant en jeu le pronostic vital et qui complique souvent les rhumatismes inflammatoires chroniques et en particulier la maladie de Still de l'enfant ou de l'adulte. Le SAM est déclenché par une activation et une expansion excessive des lymphocytes T et des macrophages entraînant une hyperinflammation. Il se caractérise par de la fièvre, une hépato-splénomégalie, des cytopénies, une cytolysé hépatique, des anomalies de la coagulation et une hyperferritinémie et peut progressivement aboutir à une défaillance multiorganes avec un taux de mortalité de 10 à 20 %. Le traitement du SAM est fondé sur les glucocorticoïdes à fortes doses avec une réponse satisfaisante dans deux tiers des cas, le cas échéant la cyclosporine ou d'autres traitements ont été proposés (cyclophosphamide, étoposide...). Devant les taux élevés d'interféron gamma dans les modèles murins et de chémokines dépendantes de l'interféron chez les humains, l'emapalumab a fait l'objet d'une étude de phase 2 ouverte avec une durée de traitement de 28 jours et un suivi court de 4 semaines, mais les données ont ensuite été collectées à long terme à 12 mois et une partie est donc présentée lors du congrès. Dans l'étude princeps, 14 patients ont été traités et tous ont été suivis. 13 avaient eu la maladie avant l'âge de 16 ans (Fig. 6).

Tous ont été traités avant l'administration d'emapalumab par de hautes doses de corticoïdes, huit ont reçu de la cyclosporine et sept de l'anakinra. Sept patients ont été mis en

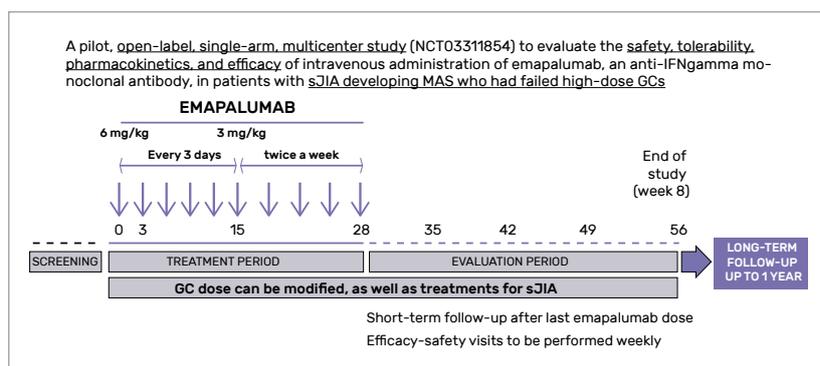


Figure 6 - Schéma de l'étude princeps et de l'extension.

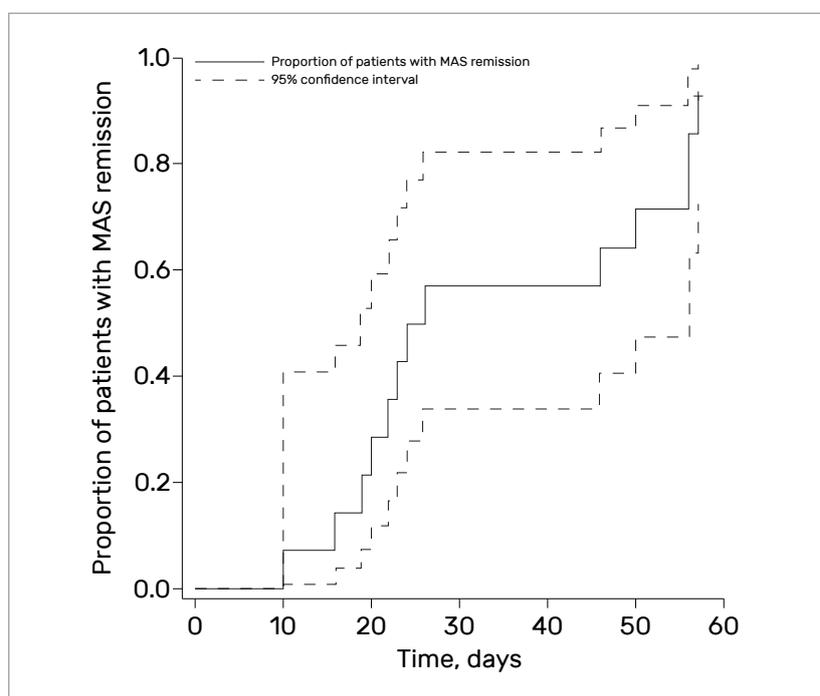


Figure 7 - Proportion de patients atteints d'un SAM, en rémission sous emapalumab.

rémission et ont pu stopper l'emapalumab. L'emapalumab a été administré à la dose de 6 mg/kg puis par des doses de 3 mg/kg tous les 2 à 3 jours. À la semaine 8, 13 patients (93 %) étaient en rémission à un temps moyen de 25 jours après l'initiation du traitement (Fig. 7). Les glucocorticoïdes ont pu être diminués très rapidement. Il n'y a pas eu de cas d'infection herpétique rapportée malgré la déplétion en interféron, cependant les patients ont reçu des prophylaxies par aciclovir à titre

préventif. Des infections virales ont été rapportées chez six patients et toutes se sont résolues spontanément ou avec un traitement standard. À noter que cinq de ces événements étaient liés au CMV.

Au cours du suivi à long terme, 10/14 patients étaient toujours en rémission ; les quatre patients qui n'étaient plus en rémission avaient une anomalie biologique modérée (LDA). La corticothérapie restait à un taux très faible : cinq patients

ne recevaient plus de corticoïdes, six patients les recevaient à une dose inférieure à 0,3 mg/kg/jour, mais deux patients ont reçu des corticoïdes entre 1 et 2 mg/kg/jour. Lors du suivi, 37 événements indésirables ont été rapportés chez les 12 patients, trois ont été considérés comme sérieux avec une poussée d'arthrite, un œdème du poignet et un nouvel épisode de SAM. Tous ces événements indésirables ont été résolus avec un traitement classique ou spontanément et tous les enfants étaient en vie à 12 mois de suivi. 9/10 événements

infectieux étaient d'origine virale. À noter que six poussées d'arthrites systémiques ont été observées chez les patients qui ne recevaient plus d'anakinra pour traiter leur maladie pendant qu'ils recevaient de l'emapalumab. Pour les autres patients, il faut noter que l'emapalumab a été associé à la poursuite de l'anakinra chez cinq patients et que dans ce cas aucune poussée de maladie de Still n'a été constatée. Chez ces patients ayant les deux traitements en même temps, il n'a pas été retrouvé plus d'événements infectieux. Ces données à long terme confirment

donc l'efficacité de l'emapalumab avec des patients qui restent en rémission. La plupart des infections virales se sont résolues spontanément et une étude de plus grande ampleur est en cours pour confirmer ces données qui pour l'instant ne concernent que 14 patients.

• De Benedetti F et al. Long-term follow-up of patients administered emapalumab, an anti-interferon- γ monoclonal antibody, to treat macrophage activation syndrome (MAS) secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Eular 2023 ; OP0166.*

TOP 4 - RISQUE DE RÉCIDIVE : L'INFLAMMATION INITIALE SUR UN SITE PARTICULIER EST-ELLE PRÉDICTIVE DE LA RÉCIDIVE SUR CETTE MÊME ARTICULATION ?

Dans cette étude, les auteurs ont cherché à savoir où récidivaient les arthrites dans les AJI. Pour cela ils ont analysé dans l'étude BeST for Kids, étude visant à évaluer une stratégie de « *treat to target* » dans l'AJI, les articulations de 91 patients atteints d'une oligoarthritis récente (n = 11), d'une polyarthrite à facteur rhumatoïde négatif (n = 72) et de rhumatisme psoriasique (n = 8), pendant 2 ans soit environ 10 visites par patient. Ils ont évalué l'association entre l'inflammation clinique initiale et l'inflammation survenant au cours du suivi.

Pour un modèle de régression logistique ajustée à l'articulation et un modèle de poisson pour définir l'association contre l'inflammation initiale et l'inflammation récurrente (après obtention de l'inactivité clinique sur une articulation). Une analyse de permutation a été réalisée pour confirmer qu'il existait un lien entre les articulations atteintes cliniquement.

Ils ont également évalué si l'inflammation localisée au niveau d'une articulation était associée à l'atteinte structurale du poignet en utilisant le score de Poznanski. Au total, 6 097 articulations ont été évaluées. 15 % (897) étaient cliniquement enflammées (synovite) à l'inclusion. Dans 42 % des cas (377/897), l'inflammation a persisté au cours du suivi. Parmi les articulations qui sont redevenues inflammatoires après que le patient a eu une période de rémission clinique, 93 % (1 195/1 280) avaient précédemment été enflammées. L'inflammation initiale était statistiquement associée à la réapparition d'une inflammation au sein de la même articulation au cours du suivi (RR 3,9 ; IC 95 % : 3,5 - 4,4). Cette association a été retrouvée dans tous les types d'AJI étudiées. L'inflammation initiale était positivement associée au nombre de récurrences d'épisodes inflammatoires au sein de la même

articulation (IRR 1,6, IC à 95 % : 1,2 - 2,1). Le test de permutation a montré que l'inflammation au cours du suivi sur une articulation particulière était prédite par la présence d'une inflammation initiale de cette même articulation bien plus que par l'inflammation d'autres articulations (p < 0,001) confirmant donc un effet local. Il n'y avait aucune association significative entre l'inflammation des articulations et les dommages structuraux au poignet. Cette étude montre que dans les AJI, l'inflammation initiale a tendance à récidiver de nombreuses fois au sein de l'articulation cliniquement inflammatoire au début de la maladie. Il y a donc probablement des facteurs locaux qui jouent un rôle physiopathologique et une surveillance particulière à avoir sur ces articulations.

• Heckert SL et al. Patterns of clinical joint inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Eular 2023 ; OP0162.*

TOP 5 - RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET DE BON SENS CONCERNANT L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET L'ÉDUCATION DANS L'AJI LORS DE LA PÉRIODE DE TRANSITION

Tableau 3 - Recommandations EULAR sur l'activité physique, l'éducation et l'e-santé lors de la transition dans l'AJI.

	Principes généraux (YP: Young patients)	Accord (0-10)
1	Les YP atteints d'AJI devraient se voir offrir une éducation, des conseils sur l'activité physique et des recommandations sur la gestion de la douleur et avoir accès aux ressources pertinentes pendant les soins de transition, dès que possible après le diagnostic	9,6
2	Les professionnels de la santé en rhumatologie devraient envisager l'utilisation d'interventions de santé numériques dans les soins de transition pour soutenir l'autogestion	9,5
3	Le contenu et la prestation des soins de transition doivent être adaptés individuellement et fondés sur les besoins en fonction des priorités, des préférences, des capacités et des ressources des patients	9,6
4	Les interventions de soins de transition doivent avoir des objectifs personnalisés clairs, qui doivent être évalués au fil du temps, de préférence par une combinaison d'évaluations objectives et subjectives (mesures des résultats rapportés par le patient)	9,9

Tableau 4 - Recommandations EULAR sur l'activité physique, l'éducation et l'e-santé lors de la transition dans l'AJI.

	Points à considérer dans l'éducation	Accord (0-10)
1	L'éducation est un processus d'apprentissage interactif planifié conçu pour soutenir et permettre aux JP avec jRMD de gérer leur santé et leur maladie chronique, et d'optimiser leur santé et leur bien-être pendant les soins de transition	9,5
2	L'éducation devrait consister en une variété de formats d'apprentissage et le programme devrait être conçu à travers un processus de prise de décision partagée	9,4
3	L'éducation devrait inclure l'évaluation des résultats reflétant à la fois les connaissances acquises et, surtout, leur traduction en changement de comportement	8,7

Tableau 5 - Recommandations EULAR sur l'activité physique, l'éducation et l'e-santé lors de la transition dans l'AJI.

	Points à considérer dans la prise en charge de la douleur	Accord (0-10)
1	les patients et leurs soignants devraient recevoir une formation sur l'importance de maintenir une composition corporelle saine et il faudrait leur expliquer qu'une composition corporelle inadaptée peut contribuer à la douleur et à l'invalidité	9,8
2	Les approches non pharmacologiques (par exemple, l'activité physique, le changement de mode de vie, les interventions psychologiques) doivent être prioritaires chez les patients nouvellement diagnostiqués et ceux en soins de transition. Si indiqué, le patient doit recevoir un traitement pharmacologique selon les recommandations les plus récentes	9,6

Le top 5 concerne les recommandations de l'EULAR sur la prise en charge des AJI lors de la transition, pour l'éducation, la santé et l'activité physique, lors de la transition :

le projet MOVE UP. Longtemps, l'activité physique a été considérée comme délétère dans l'arthrite juvénile idiopathique, ces concepts sont abandonnés depuis

une dizaine d'années maintenant. Cependant, toutes les études montrent bien sûr que les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique pratiquent moins d'activités

TOP 5 - Polyarthrite rhumatoïde

Physiopathologie et comorbidités

Pr **Éric Toussirot**

1. Inserm CIC-1431, CHU de Besançon, centre d'investigation clinique biothérapie, pôle recherche, Besançon
2. Rhumatologie, Pôle PACTE (Pathologies aiguës chroniques transplantation éducation), CHU de Besançon
3. Département universitaire de thérapeutique, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon
4. Inserm UMR1098 « Relations hôte greffon tumeurs, ingénierie cellulaire et génique », Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon

TOP 1 - UTILISATION DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LE DIAGNOSTIC PRÉDICTIF DE PR CHEZ DES PATIENTS PRÉ-PR

La prépolyarthrite rhumatoïde (pré-PR) est un tableau clinique susceptible d'évoluer vers une polyarthrite rhumatoïde (PR). L'EULAR a défini ces tableaux tout comme les différents stades précédant la PR établie. L'imagerie a sa place pour l'identification de ces patients tout comme son risque évolutif. L'intelligence artificielle pourrait avoir un intérêt dans la prédiction du potentiel évolutif, en permettant une interprétation plus fine qu'une analyse visuelle par le praticien. C'est l'objet de cette étude qui a développé un outil d'interprétation des IRM (mains et avant-pieds) reposant sur l'intelligence artificielle (IA) pour prédire la PR à un stade précoce. Les IRM (mains et avant-pieds) de 1 247 patients avec une arthrite récente ont été analysés.

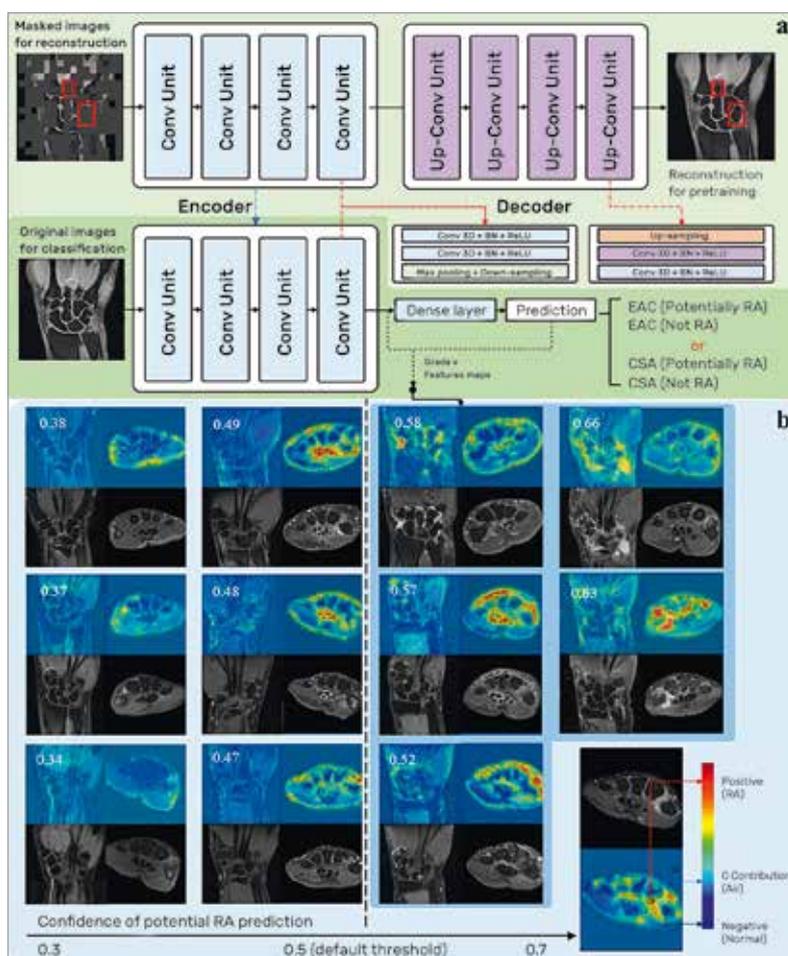


Figure 1 - Utilisation de l'intelligence artificielle dans la prédiction du risque d'évoluer vers une polyarthrite.

Cette série inclut 538 patients qui développaient une PR dans les 2 ans et 727 patients avec arthralgies cliniquement suspectes dont 113 développaient une PR. Après une procédure de validation, le modèle prévoyait une analyse des images avec une prédiction de la PR en déterminant l'aire sous la courbe (AUC) et en précisant la région la plus importante dans le processus décisionnel. Le modèle obtenait pour les IRM des mains une AUC

de 0,68 dans le groupe arthrite récente, 0,727 dans le groupe arthralgies cliniquement suspectes. Ces résultats variaient selon l'analyse des poignets, mains et avant-pieds. Les performances de cette analyse IA sont proches d'un lecteur expert selon le score RAMRIS : AUC de 0,74 et 0,79 pour la prédiction de PR chez des sujets avec arthralgies cliniquement suspectes. Ces résultats montrent la faisabilité d'une telle méthode qui nécessite cependant

une calibration et validation et des explorations chez des sujets témoins sains. Cette méthode permet d'envisager la notion de marqueurs/indicateurs d'imagerie dans la prédiction diagnostique.

• Li Y et al. Exploring the use of artificial intelligence in predicting rheumatoid arthritis, based on extremity MR scans in early arthritis and clinically suspect arthralgia patients. *Eular 2023* ; OP0002.

TOP 2 - OBÉSITÉ ET RISQUE DE PROGRESSION STRUCTURALE : UN EFFET FAVORABLE CONFIRMÉ ?

La prévalence de l'obésité dans la PR est connue tout comme son rôle physiopathologique et son incidence sur la réponse thérapeutique, notamment pour les bDMARDs. Des études antérieures ont rapporté un effet favorable de l'obésité sur la progression structurale (Baker JF et al., *Rheumatology* 2011). Cette étude s'est intéressée à cette question à partir d'une analyse d'imagerie en IRM pour :

- valider la relation ostéite/synovite et obésité ;
- analyser l'effet de la présence des anticorps anti-CCP
- et pour analyser la relation indice de masse corporelle (IMC) et progression radiographique.

1 029 patients (454 PR et 575 arthrites) participaient à cette étude. L'IRM (mains et avant-pieds) était analysée selon le score RAMRIS. 149 patients avec une PR avaient un suivi IRM. La relation entre l'IMC à l'inclusion et la présence de synovite/ostéite en IRM ainsi que la survenue d'érosions faisaient appel à un modèle multivarié.

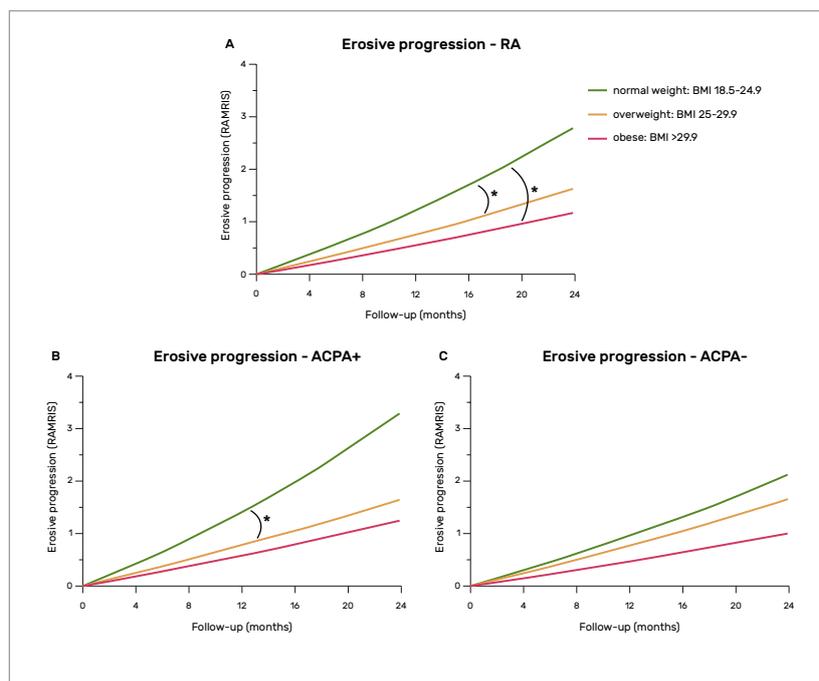


Figure 2 - Progression structurale (érosions en IRM) chez les PR selon leur indice de masse corporelle et le statut en ACPA.

Dans le groupe PR, la relation IMC élevé et moins d'ostéite était vérifiée, mais pas celle avec l'absence de synovite. Cette relation s'observait chez les sujets PR ACPA positifs,

PR ACPA négatifs et aussi chez les patients avec arthrites. Durant le suivi à 2 ans, le surpoids et l'obésité était associés à une moindre progression érosive comparativement

aux sujets avec un IMC normal : la progression à 2 ans en IRM était atténuée de 23 %. Ces résultats étaient observés chez les PR ACPA positifs ou négatifs. Ainsi, un IMC élevé est associé à moins de lésions d'ostéite en IRM. Cette relation concerne les patients avec arthrite

récente et les PR quel que soit le statut ACPA. Un IMC élevé est également associé à une moindre progression de lésions érosives en IRM à 2 ans chez les patients avec une PR. Ces données en IRM confirment les précédentes études sur cette question de la relation

obésité et sévérité structurale.

• Den Hollander N et al. Towards understanding the favorable effect of increased BMI on radiographic progression: a large mri-study in an early arthritis inception cohort. *Eular 2023* ; OP0039.

TOP 3 - POINTS À CONSIDÉRER SELON L'EULAR POUR L'INITIATION DES TRAITEMENTS CIBLÉS CHEZ LES PATIENTS AVEC UN ANTÉCÉDENT DE NÉOPLASIE

Les interrelations néoplasies-maladies inflammatoires chroniques-traitements ciblés sont complexes et sujettes à discussion. Elles soulèvent des questions pratiques quant à la possibilité de la poursuite ou de l'initiation de ces agents en cas de survenue ou d'antécédent de néoplasie. Les praticiens ont d'emblée été confrontés à ces questions depuis l'avènement des traitements ciblés (anti-TNF) et des précautions et recommandations d'utilisation ont été progressivement élaborées par les sociétés savantes. L'EULAR a donc travaillé sur ces questions en proposant des points à considérer spécifiques pour l'initiation d'un traitement ciblé pour une pathologie inflammatoire dans le contexte d'un antécédent de néoplasie. Le groupe de travail a suivi la méthodologie

habituelle avec revue systématique de la littérature, élaboration de recommandations puis validation.

Cinq grands principes et huit points à considérer ont été rédigés. Parmi ces points figurent :

- a) la nécessité d'évaluer le patient quant au risque individuel de récurrence de cancer selon les caractéristiques du patient, le type de cancer et la pathologie inflammatoire sous-jacente,
- b) la discussion avec le spécialiste oncologue et la décision partagée avec le patient,
- c) la possibilité d'initier le traitement ciblé sans délai en cas de rémission du cancer,
- d) le choix préférentiel pour un traitement anti-cytokine chez les patients avec un antécédent de cancer solide ou d'un

anti-lymphocyte B en cas d'antécédent de lymphome.

e) le recours avec précaution aux JAKi et l'abatacept et en l'absence d'alternative selon les données actuelles (étude ORAL surveillance pour le tofacitinib et augmentation modeste du risque néoplasique avec l'abatacept comparativement aux autres bDMARDs dans certaines études observationnelles). Ces recommandations ont le mérite de clarifier la situation face à un patient avec une maladie inflammatoire et un antécédent de néoplasie dans la décision d'utiliser un traitement ciblé.

• Sebbag E et al. EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritides and a history of cancer. *Eular 2023* ; OP0045.

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 :

WWW.RHUMATOS.FR

[OFFRES-SANTÉ .FR](http://OFFRES-SANTÉ.FR)

TOP 4 - IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE DE PRÉDICTION VERS UNE PR ACPA POSITIVE

La pré-PR comporte différents stades, dont celui d'arthralgies avec positivité des ACPA. Cette étude hollandaise s'est attachée à déterminer les facteurs de progression vers une PR dans une population définie comme à risque. Étaient inclus des patients avec ACPA positif et des symptômes musculo-squelettiques. Ils n'avaient pas d'arthrite (clinique et échographique) et étaient suivis pendant 3 ans ou jusqu'au diagnostic d'arthrite. Les évaluations biologiques portaient sur

la recherche de neuf réactivités ACPA (α -1-énolase, fibrinogène, filaggrine, histone, vimentine et tenascine) et 92 protéines associées à l'inflammation ainsi que l'expression de l'épitope partagé. L'analyse statistique élaborait un modèle de prédiction multivarié. 267 sujets participaient à cette étude et 101 (38 %) développaient une arthrite après un délai médian de 14 mois. Dans l'analyse multivariée, la réactivité vis-à-vis des ACPA (*hazard ratio* [HR, [intervalle de confiance] : 8 [2,9-22]], le taux

d'IL-15R α (HR : 0,6 [0,4-0,9], d'IL-6 (HR : 1,5 [1,2- 1,8]) et la présence de ténosynovites (en échographie) (HR : 3,4 [2-6]) étaient significativement associés à la survenue d'une arthrite. Ainsi, la combinaison de ces paramètres chez un sujet avec ACPA et arthralgies permet de définir un haut risque d'évoluer vers une PR.

• **Circiumaru A et al. Identification of early risk factors in a novel prediction model for ACPA positive RA. Eular 2023 ; OP0120.**

TOP 5 - INFLUENCE DE LA MÉTÉOROLOGIE SUR LES AUTOQUESTIONNAIRES PATIENTS DANS LA PR : UNE ÉTUDE CANADIENNE

La relation météorologie-pathologie rhumatismale est souvent signalée par nos patients, mais peu d'études ont analysé ces facteurs, notamment dans la PR. Le corps humain possède des barorécepteurs qui peuvent ainsi capter les variations atmosphériques. Cette étude s'est donc intéressée aux variations atmosphériques saisonnières et leurs relations avec la perception des patients. L'agence environnementale canadienne possède les données météorologiques (période analysée 2015-2020), avec comme variables : température, humidité, pression atmosphérique. Ces données ont été croisées avec les autoquestionnaires patients (PRO : *patient reported outcome*) : douleur, fatigue, activité globale

selon le patient (PGA). Ces données étaient issues de la base RHUMADATA™. Les données météorologiques comportaient 7 411 mesures hivernales et 6 789 mesures estivales. Une moyenne de 14 PRO était disponible par patient PR. Le PGA était plus élevé durant l'hiver comparativement à l'été ($p = 0,038$). Durant l'hiver, les corrélations PRO-données météorologiques étaient faibles et le PGA ne corrélait avec aucune variable. La douleur et la fatigue corrélaient avec certaines mesures aussi bien en été qu'en hiver. Cette étude réalisée sur une importante base de données météorologiques montre une relation entre variables hivernales et activité globale selon le patient, mais pas sur les autres paramètres ressentis

par le patient. Des données complémentaires sont donc nécessaires en utilisant des outils d'évaluation habituels (activité, retentissement).

• **Joly-Chevrier M et al. Rheumatoid arthritis patients and weather patterns: a RHUMADATA™ study of 14,200 patient-reported outcomes matched with meteorological data. Eular 2023 ; POS0325.**

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

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Physiopathologie, Obésité, Pré-polyarthrite rhumatoïde, Météorologie

TOP 5 - Polyarthrite rhumatoïde

Nouveaux traitements et stratégie thérapeutique

 Pr Jacques Morel

- Service de rhumatologie, CHU et université de Montpellier
- Inserm U1046, CNRS UMR 9214

TOP 1 - PEUT-ON PRÉVENIR UNE PR AVEC DE L'ABATACEPT ? ÉTUDE APIPPRA

La 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, voire limiter, l'évolution vers une PR définie. L'étude ARIAA présentée en 2022 avait déjà montré que, comparé à un placebo, l'abatacept (ABA) administré pendant 6 mois améliorait les signes IRM à 6 et 12 mois suivant l'arrêt de l'ABA et réduisait le risque de développer une PR à 1 an. Dans cette nouvelle étude de prévention, l'objectif était d'étudier le développement d'une PR sous ABA administré pendant 1 an, puis dans l'année qui suivait l'arrêt de l'ABA. APIPPRA (*Arthritis Prevention In the Pre-clinical Phase of RA with Abatacept*) est un essai de phase 2b, multicentrique (Royaume-Uni et Pays-Bas), randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, recrutant des personnes à haut risque de PR car présentant des arthralgies sans synovite clinique, associées soit à une double positivité des ACPA et FR, soit à des ACPA isolés, mais avec un titre ≥ 3 N. Les

participants ont été randomisés, et stratifiés par sexe, tabagisme et pays, pour recevoir 125 mg d'ABA/semaine pendant 52 semaines ou un placebo. Ils ont été ensuite suivis pendant 52 semaines supplémentaires après l'arrêt du traitement. Les critères d'exclusion comprenaient des épisodes antérieurs de synovite clinique, la prise antérieure de corticoïdes ou de DMARD. Le critère d'évaluation principal était le délai d'apparition d'un événement correspondant soit à une synovite clinique dans plus de 3 articulations ou à une PR selon les critères ACR/EULAR 2010. La synovite articulaire a été confirmée par échographie. L'étude avait la puissance nécessaire pour détecter une réduction de 50 % de la progression de la maladie chez les patients recevant de l'ABA. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient de multiples évaluations de l'activité de la maladie, le délai avant le début des DMARDs et/ou des corticoïdes, les scores radiographiques/échographiques, et la tolérance. Deux cent treize ont été randomisés, 103 pour le placebo et 110 pour

l'ABA. L'âge moyen était de 49 ans et 77 % des participants étaient des femmes. Quatre-vingt-treize pour cent des individus avaient des ACPA ≥ 3 N. L'échographie au début de l'étude suggérait des niveaux modestes de synovite sub-clinique active (73 % des participants avec un score 0 en Doppler). À 52 semaines, 30 événements (29 %) sont survenus dans le groupe placebo et 7 (6 %) dans le groupe ABA. Un an après l'arrêt de l'ABA, on comptait 38 (37 %) et 27 (25 %) événements, respectivement, correspondant à une différence dans la durée moyenne de survie sans arthrite entre les groupes de 99,2 jours (IC 95 % 37,5-160,9 ; p-value = 0,002), en faveur de l'ABA. La différence dans la distribution de la survie entre les groupes ABA et placebo était plus significative au cours de la première année sous ABA avec une convergence des deux courbes de survie au cours de la 2^e année, mais toujours statistiquement significative (p < 0,044) (Fig. 1). Cette convergence des deux courbes de survie au cours de la 2^e année était nettement moins importante pour

les sujets double positifs ACPA et FR et pour les sujets avec un titre d'ACPA > 340 UI/l. L'analyse *per protocole* a donné des résultats comparables. La proportion cumulative de sujets sans arthrite à 52 semaines était de 0,692 ($\pm 0,047$) dans le groupe placebo et de 0,928 ($\pm 0,026$) dans le groupe ABA, et de 0,585 ($\pm 0,054$) pour le placebo et de 0,704 ($\pm 0,048$) pour l'ABA à 104 semaines.

Quatre événements indésirables graves ont été observés dans le groupe ABA et dix dans le groupe placebo, dont deux décès, un dans chaque groupe, aucun n'ayant été jugé imputable au médicament à l'étude. L'intervention thérapeutique pendant la phase de pré-PR est faisable, avec un profil de tolérance acceptable. La modulation de la co-stimulation des lymphocytes T par l'ABA pendant 52 semaines a permis de réduire l'évolution vers

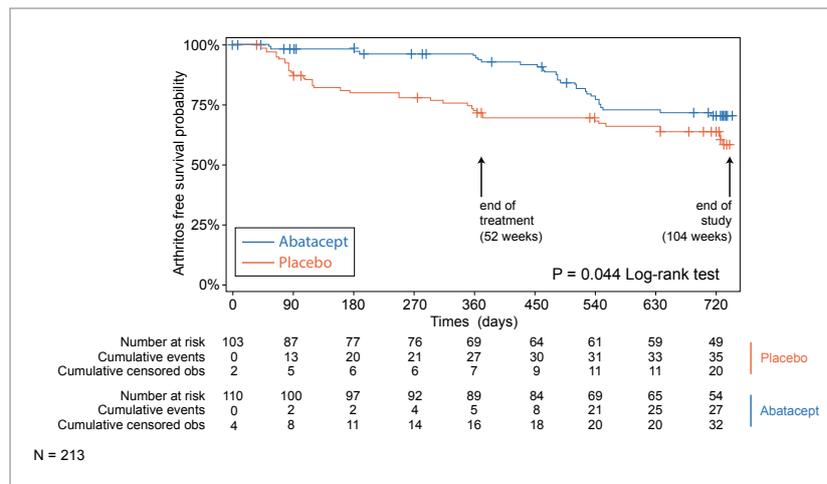


Figure 1 - Probabilité de survie sans arthrite entre les sujets sous abatacept (bleu) et ceux sous placebo (rouge) à 52 semaines et sans traitement à 104 semaines.

une PR sur une période de 2 ans sans effets secondaires inattendus. Cependant, l'effet suspensif du traitement confirme qu'une intervention dans la phase précoce d'une PR symptomatique ne fait que différer la survenue de la maladie.

• Cope A et al. Abatacept in individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: results from the arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (APIPPRA) trial. *Eular 2023 ; OP0130.*

TOP ② - RÉPONSE HUMORALE ET CELLULAIRE APRÈS DEUX DOSES DE VACCINS RECOMBINANTS CONTRE LE VZV SOUS JAKI ET MTX

En comparaison aux autres DMARDs, les JAKi sont associés à un risque plus élevé de zona chez les patients atteints de PR. Le vaccin recombinant contre le zona (VRZ, Shingrix®) s'est avéré bien toléré et efficace pour prévenir le zona chez les adultes âgés de ≥ 50 ans. L'efficacité humorale et cellulaire ainsi que la tolérance du VRZ n'ont pas beaucoup été étudiées chez les patients atteints de PR et traités par JAKi en association avec le méthotrexate (MTX). Ce travail consistait donc à évaluer l'immunogénicité du VRZ chez des patients atteints de PR traités par UPA en association avec du MTX. Les patients atteints de PR âgés de ≥ 50 ans et participant à l'essai de phase 3

SELECT-COMPARE ont reçu deux doses de VRZ, administrées aux semaines (S) 0 et 12. Les patients devaient avoir reçu des doses stables d'UPA 15 mg/j et de MTX pendant au moins 8 semaines avant la première vaccination et au moins 4 semaines après la deuxième vaccination. Les titres d'anticorps ont été recueillis avant la vaccination, 4 semaines après la première dose de vaccin (S4) et 4 semaines après la deuxième dose de la vaccination (S16). Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une réponse humorale au VRZ, définie comme une augmentation ≥ 4 fois du titre d'anticorps anti-glycoprotéine E [gE] entre S0 et S16. Les critères

d'évaluation secondaires comprenaient la réponse humorale au VRZ à S4 et la moyenne géométrique de l'augmentation des titres d'anticorps anti-gE à S4 et S16. L'originalité de ce travail concerne l'étude de l'immunogénicité à médiation cellulaire au VRZ qui était un critère exploratoire évalué par la proportion de cellules T CD4+ spécifiques de la gE définie par une augmentation ≥ 2 des quatre marqueurs d'activation : IFN- γ , IL-2, TNF- α , et CD40 ligand à S4 et 16 dans une sous-cohorte de patients. Sur les 95 patients, quasiment tous (93/95) ont reçu les deux doses de VRZ. Les patients avaient un âge moyen de 62,4 ($\pm 7,5$) ans, une durée médiane de la PR de 11,7 (IC 95 % : 4,9-41,6) ans et une durée

d'exposition à l'UPA de 3,9 (IC95 % : 2,9-5,8) ans. Au début de l'étude, tous les patients sauf deux recevaient du MTX en association et la moitié prenait un corticoïde oral à une dose médiane de 5 mg/j. Des échantillons de sang étaient disponibles chez 90/93 patients. Des réponses humorales satisfaisantes au VRZ ont été observées chez 64 % (IC95 % : 55-74) des patients à S4 et chez 88 % (IC95 % 81-95) à S16 (Fig. 2). L'âge (< 65 ans : 85 % [IC95 % : 75-94] ; ≥ 65 ans : 94 % [85-100]) et l'utilisation concomitante de corticoïdes (oui : 87 % [IC95 % 77-97] ; non : 89 % [IC95 % 80-98]) à l'inclusion n'ont pas affecté les réponses humorales à S16. Les moyennes géométriques des taux d'anticorps anti-gE par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de 10,2 (IC 95 % : 7,3-14,3) et 22,6 (IC95 % : 15,9-32,2) à S4 et S16. Parmi les patients évalués pour l'immunité à médiation cellulaire, près des deux tiers ont obtenu une réponse immunitaire contre le VRZ : 62 % (IC 95 % : 45-78) et 66 % (IC95 % 51-81) à S16. Dans les 30 jours suivant la vaccination par l'une ou l'autre dose de VRZ, aucun

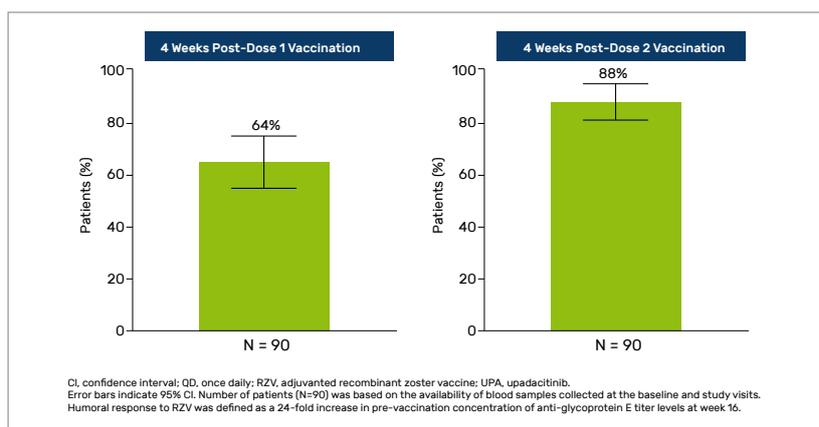


Figure 2 - Titres des anticorps anti-glycoprotéine E sous UpA et MTX après la première et la deuxième doses de vaccin recombinant contre le VZV.

événement indésirable (EI) grave ou HZ n'a été signalé. Des EI possible-ment liés au VRZ ont été rapportés chez 17 % des patients. Un décès est survenu plus de 30 jours après la vaccination secondaire à une Covid-19.

Cette étude montre que les réponses humorales et cellulaires après vaccination avec le Shingrix® sont un peu diminuées chez les sujets atteints de PR traités par JAKi associé au MTX en comparaison aux résultats observés en population générale, mais restent

satisfaisantes. Un arrêt du traitement par MTX ou JAKi pourrait permettre d'améliorer cette réponse, mais les essais restent à réaliser. Quant à la tolérance des deux doses de vaccin, elle est plutôt bonne dans cette population immunodéprimée.

• Winthrop K et al. Evaluation of response to adjuvanted recombinant zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a randomized trial sub-study. Eular 2023 ; OP0225.

TOP 3 - UN RISQUE DE CANCERS SOUS JAKI COMPARABLE AUX AUTRES BDMARDS : DONNÉES DU REGISTRE RABBIT

Sur la base des résultats de l'essai ORAL Surveillance (OS), les agences réglementaires européenne et américaine ont émis en 2021 des avertissements concernant le risque de tumeur maligne et de complications cardiovasculaires associé sous inhibiteurs de la Janus kinase (JAKi). À partir du registre allemand RABBIT, les taux d'incidence des tumeurs malignes incidentes survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) sous traitement

par JAKi (n = 2763), anti-TNF (n = 3403), ABA (n = 744), rituximab (RTX ; n = 834), anti-IL-6 (n = 1125) ou traitements de fond conventionnels (csDMARDs ; n = 1130) ont été calculés. Les patients avec un antécédent de cancer ont été exclus de l'étude et l'analyse concernait les traitements initiés entre 01/2017 et 04/2022. Un groupe de «patients sélectionnés» répondant aux critères d'inclusion de l'étude ORAL Surveillance (âge ≥ 50 ans et

≥ 1 facteur de risque cardiovasculaire [CV]) a été constitué afin de comparer les différents groupes de traitement aux anti-TNF. Les patients ayant initié un traitement par JAKi étaient plus souvent des femmes, étaient légèrement plus âgés (à l'exception des patients traités par RTX) et avaient une durée plus longue de la PR. La proportion de séropositifs et le nombre de traitements antérieurs par des DMARDs synthétiques biologiques

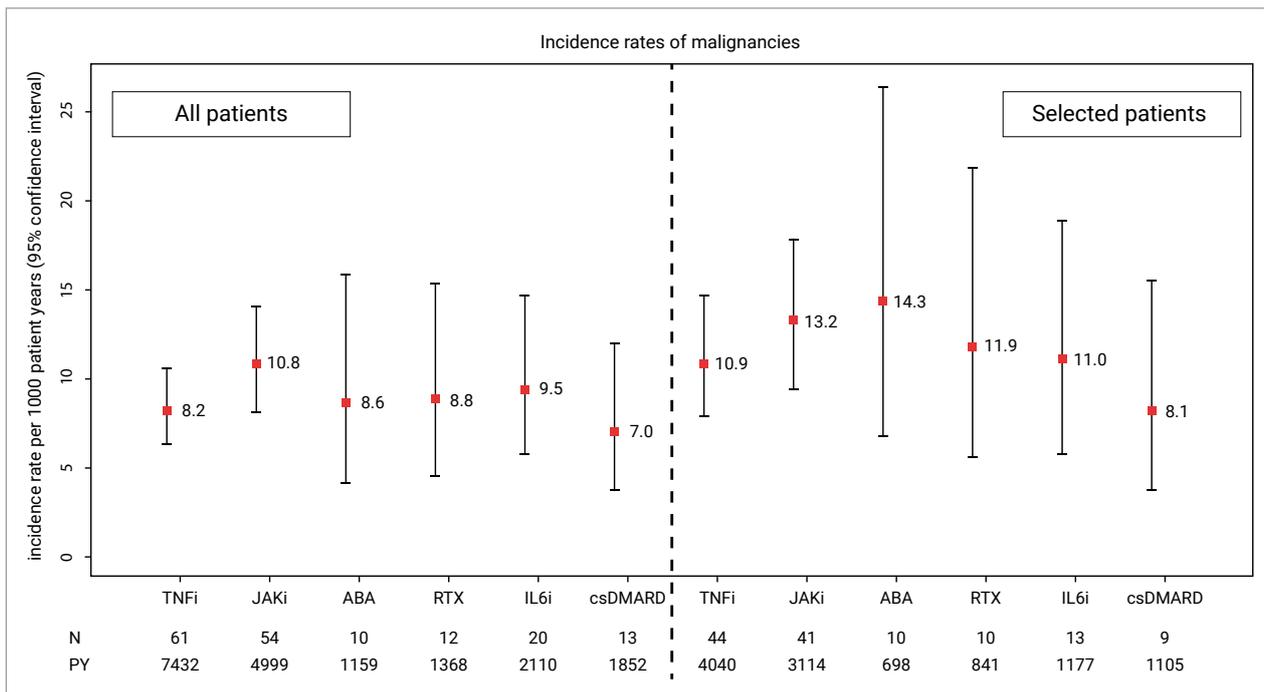


Figure 3 - Taux d'incidence des cancers dans la population totale et « sélectionnée ».

(b) ou ciblés (ts) étaient plus élevés sous JAKi que dans les groupes anti-TNF et csDMARD, mais plus faibles que dans les groupes ABA et RTX. 151 tumeurs malignes incidentes (hors cancers cutanés et mélanomes) ont été signalées. Pour l'ensemble des traitements, les patients ont présenté des taux d'incidence comparables, compris entre 7 et 11 événements pour 1 000 PA (Fig. 3). Une analyse de régression a été réalisée prenant en compte une durée d'exposition ≥ 6 mois avec un ajustement sur le poids du traitement, l'âge, le sexe, le tabagisme, le CDAI,

la CRP, le HAQ, les traitements antérieurs, les comorbidités et le type d'établissement d'inscription (clinique ou cabinet privé) et l'année d'initiation du traitement (< 2021 vs ≥ 2021). Dans les analyses ajustées, en comparaison aux anti-TNF, pour aucun des traitements étudiés il n'a été observé un risque significativement plus élevé de survenue de tumeurs malignes que ce soit pour la population totale ou pour « les patients sélectionnés » : JAKi : HR 1,06, IC95 % : 0,70-1,61 ; ABA : HR 0,73, IC95 % (0,38-1,40), RTX : HR 0,86, IC95 % (0,42-1,75), anti-IL-6

(HR 0,79, IC95 % 0,45-1,40) et csDMARDs (HR 2,07, IC95 % 0,87-4,94). Si ces données sont rassurantes et atténuent le risque observé dans OS, une analyse complémentaire prenant en compte une durée d'exposition par JAKi ≥ 2 ans est à réaliser car le risque de cancer observé dans OS l'était surtout à partir de la 2^e année de traitement par JAKi.

• Schaefer M et al. Incident malignancies in patients with rheumatoid arthritis in daily rheumatological care. Eular 2023 ; OP0218.

TOP 4 - CIT-013 : UNE NOUVELLE GÉNÉRATION D'ACPA THÉRAPEUTIQUE EN DÉVELOPPEMENT DANS LA PR...

Les pièges extracellulaires à neutrophiles ou «NETs» contribuent à la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes comme le lupus systémique ou encore la PR. Les

polynucléaires neutrophiles sont la principale source de NET lors d'un processus intracellulaire appelé la nérose. La formation de NET est régulée par la peptidyl arginine déiminase 4 (PAD4) et par les peptides

citrullinés produits par activation de ces PAD. En effet, les histones H2A et H4 citrullinés favorisent le relargage des NET dans l'environnement extracellulaire. Le ciblage de la voie de la nérose, en utilisant un

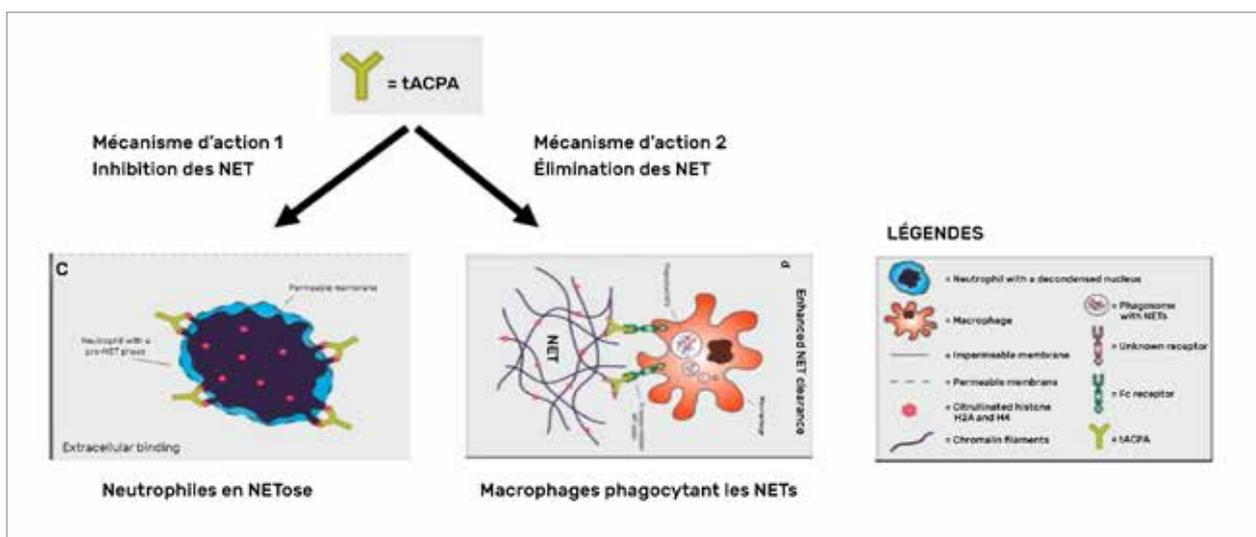


Figure 4 - Double mécanisme d'action de l'ACPA thérapeutique CIT-013 sur la nétose.

anticorps monoclonal (CIT-013) dirigé contre des épitopes citrulinés des histones H2A et H4, a démontré une efficacité thérapeutique significative dans un modèle murin d'arthrite en inhibant la nétose (Chiriv RGS et al. *Cell Mol Immunol* 2021 ; 18 : 1528-44). L'objectif de l'étude actuelle était de mieux comprendre le mode d'action du CIT-013. Des études d'imagerie *in vitro* utilisant des neutrophiles et des macrophages en combinaison avec le CIT-013 monovalent et bivalent ont été réalisées pour étudier le mode d'action du CIT-013. Les auteurs ont montré lors de leur présentation que le CIT-013 agit au stade final

de la nétose, en se liant à ses épitopes chromatinien lorsque l'intégrité de la membrane plasmique est compromise pour empêcher la libération de la NET. La bivalence de CIT-013 est nécessaire pour l'inhibition de la nétose. Les auteurs ont montré également que la liaison de CIT-013 aux NETs et aux polynucléaires neutrophiles en nétose améliore leur phagocytose par les macrophages *in vitro*. Les résultats dans un modèle animal murin d'inflammation pulmonaire et ceux sur la présence des épitopes de CIT-013 dans la synoviale de patients atteints de PR n'ont pas été montrés lors de la présentation orale. La capacité

unique du CIT-013 à inhiber la libération des NETs et à améliorer leur élimination indique l'importance de ce premier anticorps thérapeutique de sa catégorie en tant que nouvelle thérapie émergente (Fig. 4). Le CIT-013 fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 1 chez le sujet sain et des études de phase 2a sur la PR devraient débuter en 2024. Affaire à suivre...

• Van der Linden M et al. Anti-citrullinated histone monoclonal antibody cit-013, a dual action therapeutic for neutrophil extracellular trap associated autoimmune diseases. *Eular 2023 ; OP0293*.

TOP 5 - TLL-018 : UN NOUVEAU JAKI CIBLANT JAK1/TYK2 EFFICACE DANS LES PR « DIFFICILES À TRAITER »

TLL-018 est un double inhibiteur de JAK1/TYK2 hautement sélectif. Son activité TYK2 pourrait contribuer à son efficacité chez les patients atteints de PR par son effet inhibiteur sur l'IL-17. Dans cet essai « face/face » réalisé en

Chine, l'efficacité de TLL-018 a été comparée à celle du tofacitinib (Tofa). Les patients atteints de PR active modérée à sévère et en réponse inadéquate ou intolérants au méthotrexate ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir *per*

soit du TLL-018 10 mg, 20 mg, 30 mg deux fois par jour ou du Tofa 5 mg/j en monothérapie. Aucun des patients n'avait de corticoïdes et de MTX pendant l'étude. Au-delà des 12 semaines de traitement, les patients ayant obtenu

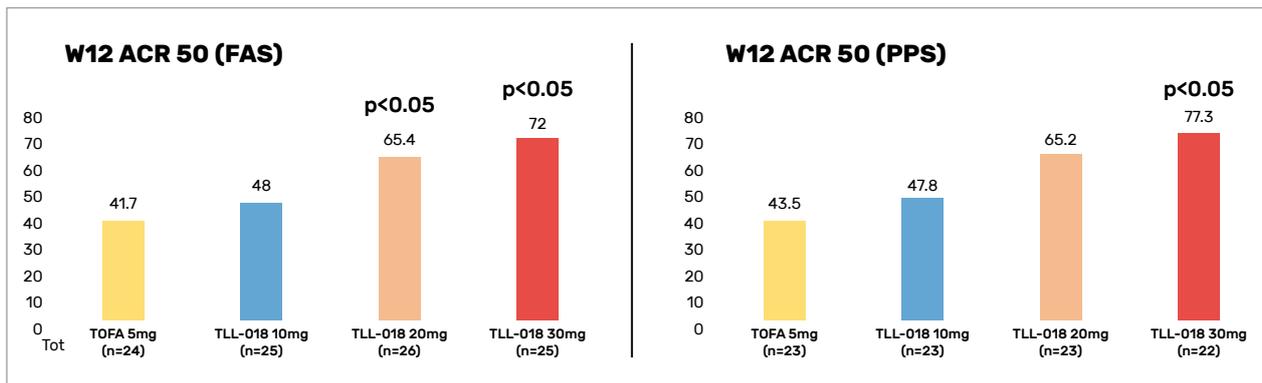


Figure 5 - Proportion de répondeurs ACR50 sous TLL-018 et sous Tofa à 12 semaines en intention de traiter (FAS) et en per protocole (PP).

une réponse ACR50 poursuivaient le même traitement. Ceux n'ayant pas atteint une réponse ACR50 ont changé de traitement comme suit : les patients sous Tofa et TLL-018 10 mg sont passés à TLL-018 20 mg et les patients sous 20 mg sont passés à TLL-018 30 mg tandis que ceux qui étaient à 30 mg restaient sous ce traitement. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients atteignant la réponse ACR50 à la semaine (S) 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients atteignant la rémission (DAS28-CRP < 2,6), une réponse ACR20, 50 et 70 aux différentes visites de suivi. Cent un patients ont été randomisés ; environ 50 % d'entre eux avaient déjà reçu des bDMARDs et 30 % environ des JAKi (surtout du Tofa). Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la PR étaient équilibrées dans les différents groupes de traitement : âge moyen 53 ans environ, 80 % de femmes. À S12, les taux de réponse ACR50 dans les groupes traités par TLL-018 10 mg, 20 mg et 30 mg étaient respectivement de 48,0 % (IC 95 %, 28,42-67,58), 65,4 % (IC95 %, 47,10-83,67), 72,0 % (IC95 %, 54,40-89,60), contre 41,7 % (IC95 % : 21,94

- 61,39) pour le Tofa (Fig. 5). Pour les doses de 20 et 30 mg de TLL-018 les différences étaient statistiquement supérieures à celles du Tofa ($p < 0,05$). Les proportions de patients ayant obtenu une rémission clinique (DAS28-CRP < 2,6) à S12 étaient respectivement de 39,1 %, 34,8 %, 54,5 % et 17,4 % pour les doses de TLL-018 10, 20 et 30 mg et de Tofa. Pour TLL-018 à 20 et 30 mg, une plus grande efficacité a été observée chez les patients ayant déjà reçu des bDMARDs, avec des pourcentages de répondeurs ACR50 > 66 %. TLL-018 20 mg a considérablement amélioré les réponses chez les patients qui n'avaient pas atteint l'ACR50 sous Tofa à S12. Les neuf patients sous Tofa qui n'avaient pas atteint une réponse ACR50 à S12 ont été traités par TLL-018 20 mg. À S24, huit patients sur les neuf ont atteint au moins une réponse ACR50. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une dyslipidémie et des infections respiratoires chez les patients traités par TLL-018 ou Tofa. Un cas de tumeur maligne a été observé dans le groupe traité par le Tofa. Aucun décès, ni thrombo-embolie veineuse ou événement cardiovasculaire majeur n'a été observé

au cours de l'étude. TLL-018 20 et 30 mg 2 fois par jour ont démontré une efficacité supérieure au Tofa 5 mg/j suggérant que l'inhibition de TYK2, en plus de JAK1, améliorerait son efficacité dans la PR. TLL-018 a été bien toléré, avec des effets indésirables pour la plupart de grade 1 ou 2. TLL-018 pourrait enrichir la classe des JAKi en particulier pour les patients atteints de PR « difficiles à traiter ». Cependant, cela nécessitera des études supplémentaires selon les réglementations en vigueur en Europe et aux États-Unis pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

• Zeng X. et al. Head-to-Head Comparison of TLL-018 and Tofacitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Interim Results from a Phase IIa Study. *Eular 2023 ; LB0001.* ■

✳ L'auteur déclare des liens d'intérêt avec : Abbvie, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Galapagos, Lilly, Medac, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, Sanofi

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Thérapeutique, Stratégie thérapeutique

TOP 5 - Ostéoporose

 **Dr Éric Lespessailles**

Rhumatologie, centre hospitalier régional d'Orléans

TOP 1 - L'AUTOPHAGIE DES OSTÉOCYTES EST IMPLIQUÉE DANS L'OSTÉOPOROSE

Constituant 90 à 95 % de l'ensemble des cellules osseuses, l'ostéocyte (OCY) a été pendant longtemps la moins bien étudiée des cellules osseuses comparativement aux ostéoclastes et aux ostéoblastes, respectivement 4,6 et 1,2 % des cellules osseuses. On sait désormais que les OCY, par leurs réseaux extensifs lacuno-canaliculaires, jouent un rôle essentiel de récepteurs sensoriels du stress mécanique et adressent à la moelle osseuse, mais aussi aux cellules de la surface de l'os des messages de formation et de résorption. Plus récemment, le rôle d'organe endocrine a pu leur être attribué du fait de leur rôle majeur dans le métabolisme du phosphore. Leur viabilité a donc un rôle important dans la maintenance et l'intégrité du tissu osseux.

On sait par ailleurs que la mort cellulaire programmée ou apoptose des OCY peut jouer un rôle important, pour la résorption normale des dommages structuraux et la résorption du squelette que l'intérêt pour son blocage qui pourrait améliorer des maladies comme la perte osseuse liée à l'âge ou aux glucocorticoïdes.

Mais l'OCY, alternativement, peut aussi entrer dans un état d'autopréservation appelé autophagie, état dans lequel l'OCY maintient sa viabilité le temps qu'un environnement osseux plus favorable soit présent.

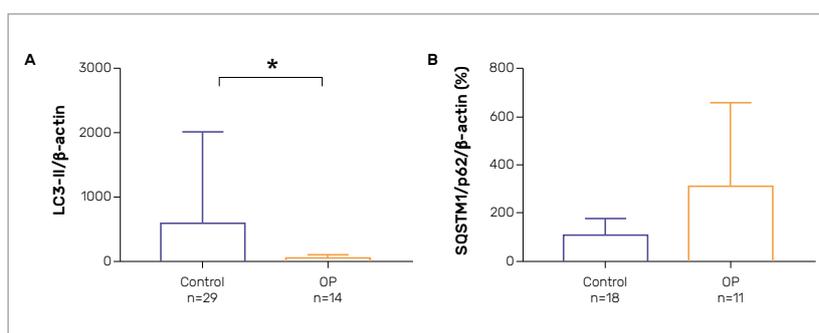


Figure 1 - Niveaux d'expression d'un marqueur autophagosomique.

Ces phénomènes d'apoptose et d'autophagie des OCY ont surtout été étudiés sur l'animal et dans les modèles d'ostéoporose cortico-induite. L'autophagie, ce processus intracellulaire permettant la suppression et le recyclage des protéines endommagées et des organelles, en particulier des mitochondries, (l'une des sources principales des espèces réactives de l'oxygène [ROS]), joue un rôle majeur dans la réduction du stress oxydant.

Si de nombreuses études chez l'animal ont suggéré l'implication de l'autophagie dans l'ostéoporose, la démonstration restait à faire chez l'humain.

Les auteurs ont analysé l'autophagie en mesurant, sur des échantillons osseux issus de 14 femmes ostéoporotiques avec fractures (OP) et de 30 femmes témoins ayant eu une arthroplastie totale de la hanche, les niveaux d'expression

de marqueurs d'autophagie par Westernblot.

Des niveaux d'expression d'un marqueur autophagosomique (LC3-II) étaient significativement plus bas chez les patients OP que chez des témoins appariés pour l'âge (Fig. 1A). Par ailleurs, une tendance à l'accumulation de la protéine SQSTM1/P62 (substrat d'autophagie) était observée dans le groupe OP (Fig. 1B). Enfin, dans les échantillons osseux issus des femmes OP comparées aux témoins, les valeurs significativement plus faibles de la protéine kinase HUNK étaient mises en évidence. Cette protéine kinase HUNK est impliquée dans la promotion de l'autophagie en phosphorylant RUBICON (un inhibiteur de l'autophagie) (Zambrano JN et al. *Int J. Mol Sci* 2019).

Les auteurs de ce travail montrent donc pour la première fois chez l'homme que les patients OP avec fractures ont un déficit dans

l'autophagie des OCY, suggérant par ailleurs l'implication de la protéine kinase HUNK dans le processus de la

physiopathologie de l'ostéoporose. Cibler l'autophagie pourrait donc constituer une piste thérapeutique.

• Trojani MC et al. Autophagy is Decreased in Bone from Osteoporotic Patients. *Eular 2023* ; AB0042.

TOP 2 - ÉVALUATION EN VRAIE VIE DES « SURROGATE THRESHOLD EFFECTS »

La variation de densité minérale osseuse (DMO) qui permet de prédire une réduction du risque de fracture avec un pourcentage de certitude de 95 % est appelée seuil d'effet substitut ou « *surrogate threshold effect* » (STE). Les estimations du STE pour les variations de DMO à la hanche totale ont récemment été validées (Eastell et al. *JBMR* 2022). Dans un travail se fondant sur une base de données longitudinales italienne de femmes à risque élevé de fractures et initiant un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonates (BPs), dénosumab (DMAB) et téraparatide (TPTD), les auteurs avaient pour objectif d'évaluer la proportion de patientes atteignant les STEs à 2 ans et la proportion de patientes atteignant la valeur du T-score > -2,5 à 2 ans. La base de données étudiée dépasse les 120 000 femmes avec plus de 13 000 visites de suivi sur la période 2012-2022.

Les statistiques reposaient sur l'utilisation de courbe de Kaplan-Meier avec test du log-rank pour analyser la proportion de patientes atteignant les STEs au cours du temps en fonction des différents traitements anti-ostéoporotiques. Le **tableau 1** résume les caractéristiques des patientes ayant des données de suivi disponibles (n = 13 963 femmes). Parmi ces femmes, 11 946 ne recevaient que du calcium et de la vitamine D, 1 523 des BPs, 390 du DMAB, 104 du TPTD, la durée médiane de

Tableau 1 - Caractéristiques des patientes. MOF : fracture ostéoporotique majeure.

Caractéristiques	n = 13 963 avec Follow up disponible
Âge, années (SD)	68,2 (9,3)
Poids, kg (SD)	61,3 (10,7)
Taille, cm (SD)	159,0 (6,6)
Col du fémur T-score (SD)	-2,27 (0,84)
Colonne lombaire T-score (SD)	-2,43 (0,95)
% Risque de MOF (sur 10 ans) (SD)	15,7 (20,1)
% Risque fracture hanche (SD)	6,41 (11,9)
Non fumeur (%)	12 322 (88,2)
Antécédent de fractures dans la famille Oui (%)	3 172 (22,7)
Ancienne fracture colonne vertébrale ou hanche Non (%)	11 707 (83,8)
Oui 1 (%)	1 385 (9,9)
Oui 2 (%)	437 (3,1)
Oui >2 (%)	434 (3,1)
Ancienne fracture non-vert non-hanche Non (%)	12 547 (89,8)
Oui (%)	1 417 (10,2)

Tableau 2 - Proportion de patientes atteignant les différents STEs stratifiés pour le traitement à 2 ans.

Réduction de risque de fracture	STE (%)	BPs	Denosumab	Teriparatide
Toutes fractures				
Any	1,8	24,2	48,5	62,9
> 30 %	5,1	18,6	39,9	64,5
Fractures de la colonne vertébrale				
Any	1,4	24,4	49,1	62,9
> 50 %	4,6	19,1	41,3	60,5
Fractures de la hanche				
Any	3,2	21,4	46,9	61,4
> 30 %	5,8	17,7	38,0	59,8

suivi était de 826 jours.

Le **tableau 2** rapporte la proportion de patientes atteignant les différents STEs stratifiés pour le traitement à 2 ans. La figure illustre la probabilité d'atteindre un T-score > -2,5 après 2 ans de traitement. La **figure 2** montre également que pour une hypothétique patiente ayant un T-score à -3, la chance d'atteindre un T-score > -2,5 est respectivement de 35,54 et 60 % selon les traitements par BPs, DMAB et TPTD.

Les auteurs montrent par ailleurs qu'après 2 ans de traitement, les STE de réduction du risque fracturaire sont obtenues chez respectivement 25,50 ou 66 % des patients selon que les patients sont traités par BPs, DMAB et TPTD. Il faut souligner les limites de l'étude liées à la méthodologie (pas une étude randomisée), l'absence de données sur l'adhésion des patientes à leur traitement

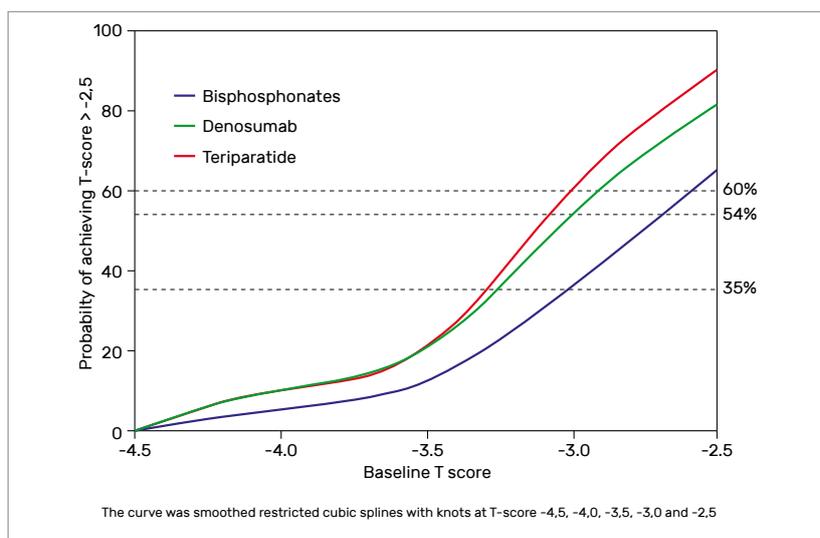


Figure 2 - Proportion des patientes atteignant le T-score inférieur à -2,5 après 2 ans de traitement.

respectif, pour les BPs le fait qu'il s'agissait essentiellement des BPs oraux et pas IV (possiblement de meilleurs résultats) et une extrapolation des données observées discutables.

• **Adami G et al. Proportion of Patients Reaching the Bone Mineral Density (BMD) Surrogate Threshold Effect (STE) with Bisphosphonates, Denosumab and Teriparatide. Eular 2023; OP0242.**

TOP 3 - OSTÉOPOROSE/FRACTURE DE FRAGILITÉ OSSEUSE ET SCLÉRODERMIE : RÔLE DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE

De nombreuses pathologies chroniques auto-immunes induisent de l'ostéoporose (OP) et des fractures de fragilité, l'exemple type étant la polyarthrite rhumatoïde. Ce congrès a permis d'en faire la démonstration dans d'autres pathologies telles que le lupus (OP0046 et POS0396).

Les auteurs du présent travail se sont intéressés à cette comorbidité dans le contexte de la sclérodémie systémique (SSc). Il a déjà été établi que les patients ayant une SSc étaient à risque augmenté d'ostéoporose et des fractures de fragilité qui lui sont associées. Les études épidémiologiques rapportent des

Tableau 3 - Caractéristiques cliniques.

	Berlin	Lille	Valeur p, différence entre les cohortes de Lille et de Berlin
Âge, années	59,7	59,5	0,83
Durée maladie, années	10,2	8,5	0,007
Femme, %	85,5	82,5	0,22
dcSSC, %	26,4	22,3	0,14
ILD, %	39,1	41,0	0,55
PAH, %	12,3	10,9	0,51
Anti-topo I, %	35,7	20,4	<0,001
mRSS*, médiane	4	3	<0,001
DLC0, % pred.	59,8	68,3	<0,001

*mRSS (modified Rodnan Skin Score) : score semi-quantitatif évaluant la sévérité de l'épaisseur de la peau

prévalences variables de l'ostéoporose densitométrique (16 à 60 %). Cependant, sont plus mal connus les facteurs de risque et mécanismes physio-pathogéniques conduisant à cette association. En particulier, le rôle de l'atteinte cutanée (son extension) plus ou moins étendue et le rôle spécifique de certains anticorps (anti-centromère et anti-topoisomérase I) demeurent débattus.

Dans cette étude, les auteurs ont cherché à évaluer la prévalence de l'OP clinique et des fractures de fragilité chez les patients SSc, mais aussi à identifier de potentiels facteurs spécifiques à la SSc conduisant à l'OP. Avec ces objectifs, le travail s'appuyait sur deux cohortes prospectives (janvier 2004 à décembre 2020) de patients SSc à Lille (n = 485) et à Berlin (n = 447). Ces deux cohortes étaient étudiées séparément, mais avec la même méthodologie. Les données sur les paramètres osseux étaient colligées rétrospectivement à l'exception de 72 patients suivis

Tableau 4 - Ostéoporose et fractures.

	Berlin	Lille	Valeur p
Ostéoporose, %	32,0	23,3	0,003
DXA, %	41,2	36,2	0,12
Fracture OP majeure, %	13,9	14,3	0,87
Toute fracture, %	22,1	18,4	0,16
Médicament antiOP, %	23,5	20,2	0,23

prospectivement dans un sous-groupe de patients ayant une OP cortico-induite.

Le diagnostic d'OP était retenu si le T-score lombaire ou fémoral était < -2,5 et/ou devant la présence d'une fracture OP majeure ou encore la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique.

L'analyse statistique était la suivante : régression logistique se fondant sur des paramètres cliniques et biologiques, analyses univariées pour des facteurs de risque connus (littérature) et multivariées en fonction de caractéristiques

cliniques pertinentes.

Le **tableau 3** résume les caractéristiques cliniques des patients SSc des deux cohortes illustrant clairement que les patients de la cohorte berlinoise ont une maladie plus sévère.

Le **tableau 4** résume les données concernant l'OP et les fractures et souligne que la sévérité de la SSc plus importante dans la cohorte de Berlin est associée à une plus grande prévalence de l'OP telle que définie dans cette étude.

Les **figures 3 et 4** montrent les résultats des analyses de régressions logistiques multivariées indiquant

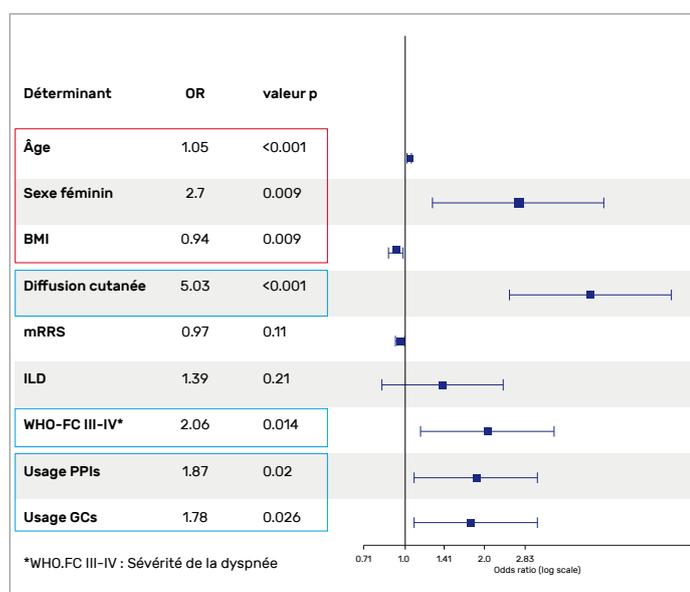


Figure 3 - Résultats de l'analyse en régression logistique multivariée dans la cohorte berlinoise.

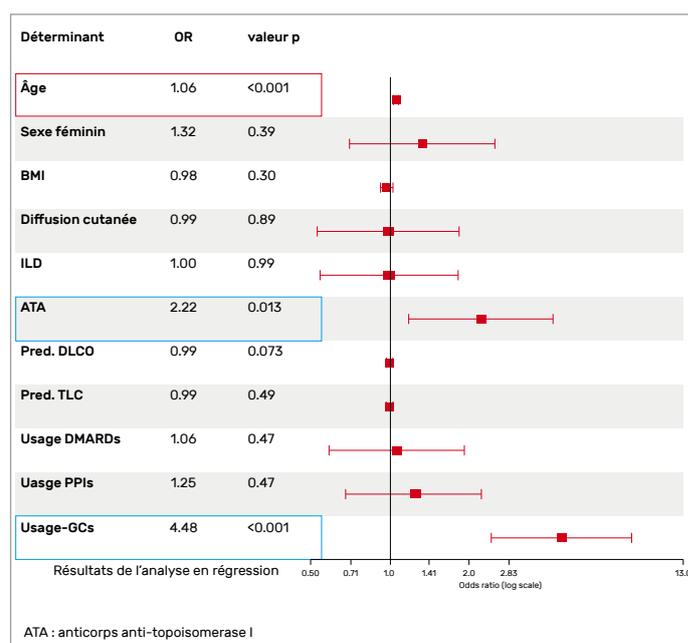


Figure 4 - Résultats de l'analyse en régression logistique multivariée dans la cohorte lilloise.

les facteurs de risque significativement associés à l'OP dans les cohortes berlinoise (1) et lilloise (2). Dans ce beau travail regroupant un large échantillon de patients SSc, les auteurs ont pu identifier huit facteurs de risque indépendant d'OP. Il s'agit cependant d'une étude transversale avec collection rétrospective des données osseuses avec biais de sélection entre les deux centres. Les données concernant

les glucocorticoïdes (GC) n'ont pas permis de regarder le caractère dose-dépendant des GCs avec l'OP dans ce travail. Cependant, cette étude permet de retenir des messages pertinents pour les médecins internistes, dermatologues et rhumatologues prenant en charge les SSc, en particulier que l'OP est une comorbidité associée fréquente (23-32 %) et que, outre l'âge, le genre féminin, l'IMC, les GCs,

la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, des facteurs de risque propres à l'atteinte sévère cutanée et pulmonaire et la présence d'anti-topoisomérase I devraient conduire à un dépistage de l'ostéoporose.

• Midol C et al. Disease Severity is Associated with Osteoporosis and Fragility Fractures in Patients with Systemic Sclerosis. Eular 2023 : OP0244.

TOP 4 - RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE ET INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS : RETENTISSEMENT SUR LA SANTÉ OSSEUSE

En 2010, un avertissement de la *Food and Drug Administration* indiquait que la prise d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) augmentait le risque de fracture de la hanche, de poignet et de vertèbre. Les patients ayant des rhumatismes inflammatoires cliniques (RIC) font un usage régulier des IPP, de plus ils sont, de par leur RIC, à risque augmenté d'ostéoporose (OP). Les études récentes faisant le point sur le rôle des IPP dans l'OP chez les patients atteints de RIC ont des résultats discordants et n'évaluaient pas la prise « *over the counter* » ni ne mesuraient les facteurs confondants comme l'inflammation, ni n'évaluaient la microarchitecture osseuse.

L'objectif de la présente étude était donc d'évaluer l'effet d'une prise régulière d'IPP sur la densité minérale osseuse (DMO) et la microarchitecture des patients ayant des RIC. Cette étude se fonde sur les données de début d'étude du centre de Berlin. Dans cette étude transversale, les patients ayant des RIC étaient enrôlés

Tableau 5 - Caractéristiques de la population.

	Usage d'IPP régulier	
	Non (n = 760)	Oui (n = 735)
Âge, années	61,84 (13,10)	63,41 (12,98)
Femmes, no. (%)	579 (76,2)	547 (74,4)
Type de RIC, no. (%)		
Polyarthrite rhumatoïde	315 (41,4)	245 (33,3)
Connectivite	166 (21,8)	212 (28,8)
Vascularite	77 (10,1)	162 (22,0)
Spondylarthrite	147 (19,3)	66 (9,0)
Autre	55 (7,2)	50 (6,8)
Questionnaire d'évaluation médicale	0,38 [0,00, 1,12]	1,00 [0,25, 1,62]
Dose cumulative GC, g	4,55 [0,52, 16,89]	7,50 [1,55, 22,50]
Dose actuelle GC, g		
0 mg/d	352 (46,3)	194 (26,4)
> 0 mg/d à < 5 mg/d	113 (14,9)	100 (13,6)
5 mg/d à 7,5 mg/d	167 (22,0)	221 (30,1)
> 7,5 mg/d	128 (16,8)	220 (29,9)
CRP, mg/l	1,95 [0,80, 4,80]	3,20 [1,00, 10,45]

prospectivement et évalués par DXA, biologie et questionnaires portant sur la santé osseuse depuis 2015. La prise régulière d'IPP, mais aussi de glucocorticoïdes (GC)

était vérifiée par analyse des données et informations transmises par les patients incluant la prise hors prescriptions. Trois critères de jugement principaux étaient

Tableau 6 - Patients utilisant des IPP versus patients non utilisateurs.

	Différence non ajustée	p-value	Différence ajustée	p-value
Col du fémur gauche T-score	-0,24 (-0,11 à -0,37)	< 0,001	-0,17 (-0,35 à 0,01)	0,07
Colonne lombaire T-score	-0,23 (-0,05 à -0,42)	0,01	-0,25 (-0,47 à -0,04)	0,02
<i>Trabecular bone score</i>	-0,02 (-0,06 to 0,02)	0,35	0,00 (-0,04 à 0,04)	0,97

retenus : la DMO au rachis, la DMO au col du fémur, le *trabecular bone score* (TBS).

De très nombreux agents confondants étaient pris en considération : l'âge, le genre, l'IMC, le type de RIC, la CRP, le tabagisme, la consommation d'alcool, le HAG, la durée de la maladie, la présence d'un diabète de type 2, l'exercice physique, la dose actuelle et cumulée de GC, le stade d'insuffisance rénale éventuelle et le traitement par bisphosphonates.

Toutes les analyses étaient faites par des modèles de régression linéaire, les données manquantes (environ 4 %) étaient traitées par imputation multiple avec 100 imputations. Un plan d'analyse

statistique préplanifié était appliqué. Le **tableau 5** résume les caractéristiques des 1 495 patients inclus. Les usagers d'IPP avaient une DMO (T-score) plus basse au rachis et au col du fémur, seul le T-score au rachis était cependant significativement plus bas après ajustements multiples (**Tab. 6**).

Une analyse en sous-groupe montrait que les différences significatives observées ne l'étaient que chez les patients prenant également des GCs. Aucune différence n'était mise en évidence entre les patients prenant une forte dose d'IPP (> 20 mg de pantoprazole), par rapport à ceux n'en prenant qu'une dose ≤ 20 mg par jour. On peut regretter l'absence

d'informations sur la durée de prise des IPP et le caractère transversal de l'étude.

Les IPP paraissent donc affecter la DMO, mais pas la microarchitecture. L'association négative entre les IPP et la DMO apparaît être dépendante de la prise de GC ; les indications des IPP en cas de RIC devraient être étudiées avec attention en particulier chez les patients qui prennent aussi des GCs.

• **Palmowski A et al. Protom Pump Inhibitor Use Is Associated with Impaired Bone Mineral Density But not Bone Microarchitecture in Patients With Inflammatory Rheumatic and Musculoskeletal Diseases taking Glucocorticoids. *Eular 2023* ; OP0243.**

TOP 5 - INITIER UN TRAITEMENT ANTI-OSTÉOPOROTIQUE DANS LE CADRE DES FILIÈRES FRACTURES RÉDUIT LE RISQUE DE SURMORTALITÉ ASSOCIÉ AUX FRACTURES SÉVÈRES

Une femme sur trois et un homme sur cinq auront une fracture ostéoporotique entre l'âge de 50 ans et la fin de leur vie. Cependant, seuls 20 à 25 % des patients commencent un traitement après une fracture de fragilité osseuse. Offrir aux patients un service de prévention du risque de se refracturer est une mesure efficace. La notion de risque imminent de fracture s'est par ailleurs diffusée à juste titre,

compte tenu des données épidémiologiques ayant bien confirmé l'intérêt de ce concept, dans la communauté médicale rhumatologique. En effet, les patients hospitalisés pour fracture ostéoporotique sévère sont à risque élevé de morbidité et de mortalité. Si bien qu'il est recommandé que ces patients soient pris en charge dans des filières type fracture liaison service (FLS).

Dans ce travail les auteurs ont évalué les déterminants d'une part du risque imminent de se refracturer et d'autre part les caractéristiques associées à la surmortalité de tels patients. Dans cette étude observationnelle prospective nationale multicentrique française (12 centres), les patients inclus étaient des hommes et des femmes âgés de plus de 60 ans hospitalisés pour une fracture de

fragilité osseuse sévère (hanche, bassin, humérus, vertèbre) datant de moins de 3 mois. Les données sociodémographiques, les événements osseux fracturaires, les facteurs de risque osseux et de chutes, les items du FRAX, les antécédents de traitement et les comorbidités étaient recueillis en début d'étude puis 2 ans plus tard. Pour évaluer les facteurs de risque de nouvelles fractures sévères ou de décès, une analyse multivariée par un modèle proportionnel de COX était mise en œuvre.

895 patients étaient inclus, le siège des fractures répondait à la distribution suivante : fracture vertébrale clinique 43,3 %, hanche 37,5 %, bassin 10,3 % et humérus 11,1 %. La plupart des patients étaient des femmes (79 %) d'âge médian 81 ans (71-85), 40 % d'entre eux avaient un antécédent de fracture après 40 ans. Cependant, seuls 17,7 % avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude alors que 21 % d'entre eux recevaient une supplémentation calcique et 43,6 % recevaient de la vitamine D.

En début d'étude, 48 % des patients avaient une ostéoporose densitométrique. Après 2 ans de suivi, 110 patients (12,9 %) ont eu un total

Tableau 7 - Analyse multivariée du risque de nouvelle fracture sévère.

	ODDs ratio	IC 95 %	p
DMO basse rachis lombaire	24,6	2,84-247	0,027
Chutes récurrentes	2,8	1,11-6,65	0,023
Initiation d'un traitement anti-ostéoporotique	2,17	1,19-4,08	0,013
Âge élevé	1,04	1,01-1,08	0,027

Tableau 8 - Analyse multivariée du risque de décès.

	Risque relatif	IC 95 %	p
Usage d'aide à la marche	2,71	1,15-6,39	0,02
Diabète	3,70	1,04-13,2	0,044
Cancer métastatique	15,5	1,08-221	0,043
Initiation d'un traitement anti-ostéoporotique	0,19	0,07-0,49	<0,001

de 116 fractures et 80 décès (8,9 %) sont survenus. 49,1 % des patients ont reçu un traitement anti-ostéoporotique (75 % de bisphosphonates) après la fracture majeure qui était initiée dans les 3 mois suivant l'événement fracturaire pour 63 % des cas. Les [tableaux 7 et 8](#) montrent les résultats des analyses multivariées pour le risque de nouvelles fractures et le risque de décès.

Les auteurs de ce travail concluent que chez les patients hospitalisés

pour fracture ostéoporotique sévère et pris en charge dans le cadre d'une FLS, l'initiation d'un traitement anti-ostéoporotique était associée à une diminution du risque de décès. Dans cette population, une DMO basse est un déterminant majeur du risque imminent de fractures.

• Briot K et al. Determinants of Mortality and Imminent Re-fracture in Patients Hospitalized for Severe Osteoporotic Fractures. *Eular 2023*; POS0398.

BONUS - QUELLES SONT LES QUALITÉS REQUISES POUR ÊTRE UN MÉDECIN COMPÉTENT DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SANTÉ OSSEUSE ?

Pour finir ce top 5 des résumés présentés lors de ce congrès, je ne pouvais résister à la tentation de vous conduire à lire le résumé POS0393 dont j'ai traduit le titre ci-dessus.

Je gage que tous les lecteurs de ce top 5 Ostéoporose ont les

compétences et qualités pour faire d'eux d'excellents spécialistes de la santé osseuse, mais une lecture plus approfondie de ce résumé vous permettra de le vérifier...

• Jackson L et al. Defining the Key Attributes of a Clinician with Compe-

tence in Bone Health Management. *Eular 2023*; POS0393. ■

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

Mots-clés : Ostéoporose, Densité minérale osseuse, Fracture vertébrale

TOP 5 - Arthrose

 **Dr Augustin Latourte**

Service de rhumatologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP-Nord, Paris, Inserm U1132 BIOSCAR, Université Paris Cité

TOP 1 - LE MÉTHOTREXATE DANS L'ARTHROSE DIGITALE : L'HISTOIRE CONTINUE

Le premier essai randomisé contrôlé mené dans l'arthrose digitale avec le méthotrexate était français, mené par le Pr Roux (CHU de Nice), et n'avait pas montré de supériorité du méthotrexate oral à 10 mg/semaine dans le traitement des symptômes de l'arthrose digitale érosive. Un nouvel essai randomisé multicentrique a été mené par une équipe australienne rodée à ces études dans l'arthrose, en ciblant cette fois les formes inflammatoires des arthroses digitales, c'est à dire celles qui s'accompagnent d'au moins une synovite en IRM. Dans cet essai, le méthotrexate était donné à la dose de 20 mg/semaine (après 4 semaines à 10 mg/semaine) chez 50 patients, et comparé à un placebo chez 47 patients. L'objectif était de comparer l'évolution de la douleur à 6 mois (EVA), mais aussi des scores algofonctionnels spécifiques (AUSCAN, FI-HOA, MHQ, force de préhension). Bien sûr, tout autre rhumatisme inflammatoire était exclu avant l'inclusion.

À 6 mois, l'évolution de la douleur était significativement plus favorable dans le groupe traité par méthotrexate comparativement au placebo, avec une différence d'EVA (0-100 mm) entre les groupes à -9,9 mm (IC95 % -19,3 ; -0,6) ($p =$

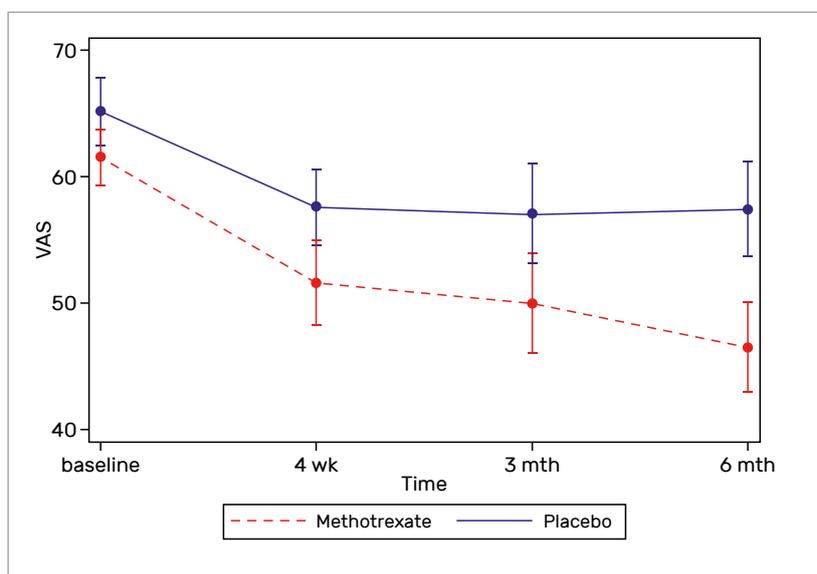


Figure 1 - Évolution de l'EVA douleur à 6 mois chez les patients avec arthrose digitale inflammatoire traités par méthotrexate (rouge) ou placebo (bleu).

0,037) en faveur du groupe traité. La taille d'effet était de 0,47 (IC95 % 0,03 ; 0,87), soit un effet modéré, supérieur à celui des antalgiques usuels. Une différence significative était aussi observée sur les sous-scores AUSCAN douleur et raideur, mais pas sur la fonction, ni sur la force de préhension. L'effet du méthotrexate ne s'observait qu'à partir de 3 mois de traitement (Fig. 1).

Aucun signal d'alarme concernant la tolérance n'était observé, y compris sur les signes digestifs

ou biologiques (lymphopénie par exemple).

Cet essai positif était prévu pour durer 2 ans, notamment pour une étude des paramètres radiographiques. Malheureusement, il a été interrompu du fait de la pandémie de Covid-19 et des incertitudes qui existaient en mars 2020 sur les risques de formes sévères de ces infections chez les patients traités par méthotrexate. Nous n'aurons donc pas les informations sur l'éventuel effet structural du méthotrexate (qui était suggéré dans

l'essai niçois), mais nous disposons désormais d'éléments suggérant que ce traitement pourrait améliorer significativement les patients

qui présentent une arthrose digitale avec synovites en imagerie, ce qui constituerait une avancée importante dans le domaine !

• Wang Y et al. Methods - A randomized controlled trial of methotrexate to treat hand osteoarthritis with synovitis. *Eular* 2023 ; OP0070.

TOP 2 - DU NOUVEAU SUR LA COLCHICINE DANS L'ARTHROSE

Avec le méthotrexate, la colchicine est un autre traitement bien connu des rhumatologues qui a fait l'objet de deux communications dans le domaine de l'arthrose.

Notamment, étaient rapportés cette année les résultats de l'essai COLOR visant à comparer l'efficacité à 12 semaines de la colchicine (0,5 mg x 2/jour, n = 50) par rapport à un placebo (n = 50) sur la douleur liée à l'arthrose digitale, et dont les résultats ont été récemment publiés dans *Lancet Rheumatology*. Dans cette étude, 87 % des patients avaient une synovite échographique, et 69 % une forme érosive d'arthrose digitale. L'essai était totalement négatif, et l'évolution de la douleur était parfaitement superposable dans les deux groupes (Fig. 2).

Comme attendu, on notait plus d'événements indésirables dans le groupe traité par colchicine (36 [72 %]) que dans le groupe placebo (22 [44 %]), et cela était largement expliqué par les troubles digestifs, sans événement indésirable sévère. Si la colchicine n'a donc *a priori* pas d'effet antalgique dans l'arthrose, une autre communication a soulevé un possible effet structural dans l'arthrose des membres inférieurs. Il s'agissait d'une analyse ancillaire des données de l'essai LoDoCo2 qui avait montré, chez les patients présentant une cardiopathie ischémique chronique, un effet cardioprotecteur de la

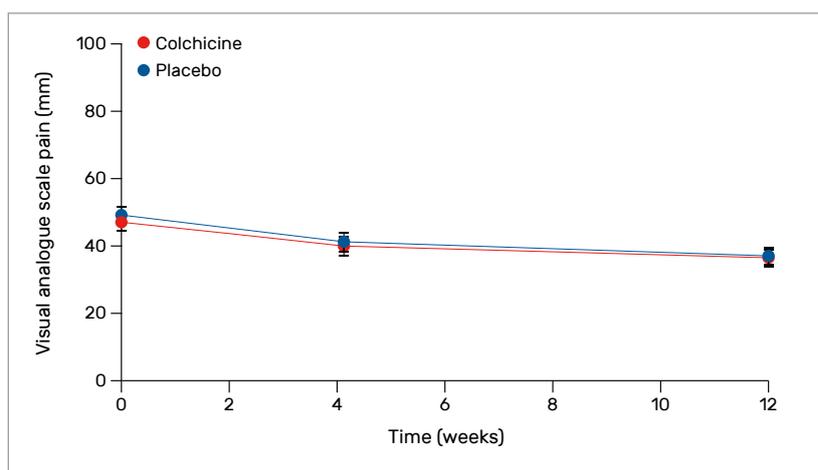


Figure 2 - Évolution de l'EVA douleur à 12 semaines chez les patients traités par colchicine 0,5 mg x 2/j (rouge) ou placebo (bleu) pour une arthrose digitale.

colchicine (0,5 mg/jour, n = 2 762) par rapport à un placebo (n = 2 760) sur un suivi médian de 28,6 mois, et dont les résultats ont déjà été publiés dans le *New England Journal of Medicine*. L'objet de cette étude était d'évaluer le risque de prothèse de hanche ou de genou chez les patients inclus dans l'essai.

Au cours du suivi, 68 des patients du groupe colchicine et 97 patients du groupe placebo ont été opérés d'une prothèse, ce qui correspond à une réduction significative d'environ 31 % du risque de prothèse dans le groupe colchicine (hazard ratio 0,69 [IC95 % 0,51 ; 0,95], p = 0,02) (Fig. 3). Ce résultat a été confirmé par plusieurs analyses de sensibilité, notamment en excluant les patients avec un diagnostic de goutte (n = 220).

Bien sûr, il faut préciser que le diagnostic d'arthrose n'ait pas été collecté de manière très précise dans cet essai cardiovasculaire, et que l'indication de la prothèse ne soit pas connue. Néanmoins, dans la tranche d'âge des patients inclus (65,8 ans en moyenne), l'arthrose reste la principale indication des prothèses totales des membres inférieurs.

Les résultats de cette étude sont assez superposables à ce qui avait été observé dans l'essai CANTOS, qui rapportait un risque diminué de prothèses chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par canakinumab, un anti-IL-1. À défaut d'avoir un effet sur la douleur, les traitements anti-inflammatoires (et particulièrement ceux

ciblant l'inflammasome) pourraient donc avoir un impact structural, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Cet effet doit bien sûr être confirmé par des études prospectives, mais ces résultats vont dans le sens d'un rôle significatif de l'inflammation systémique dans l'évolution structurale de l'arthrose.

• Heijman M et al. Low-dose colchicine is associated with lower incidence of knee and hip replacements: a post-hoc analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eular 2023 ; OP0072.

• Dossing A et al. Colchicine twice daily for hand osteoarthritis: results from the double-blind, randomised, placebo-controlled color trial. Eular 2023 ; OP0073.

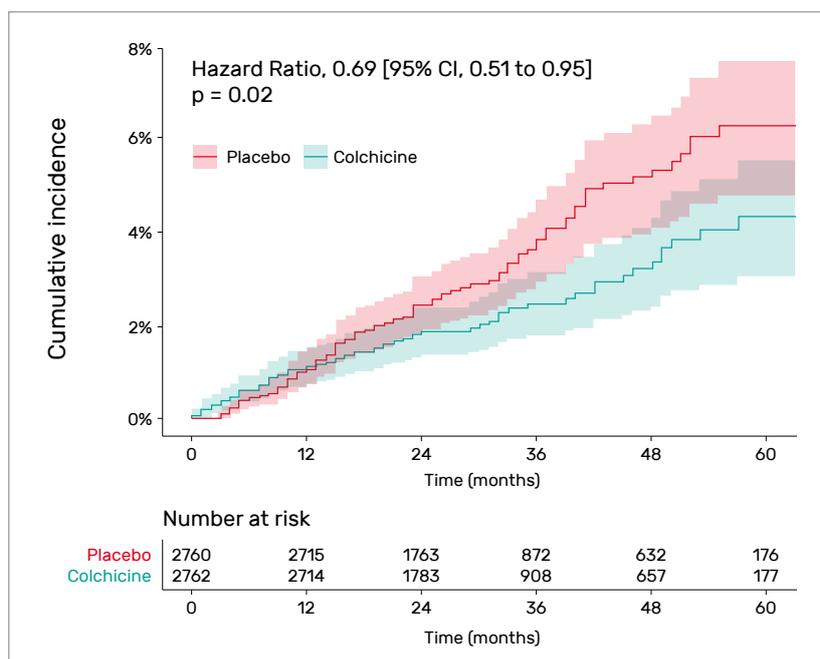


Figure 3 - Incidence des prothèses de genou ou de hanche chez des patients à haut risque cardiovasculaire traités par colchicine 0,5 mg/j (bleu) ou placebo (rouge).

TOP 3 - DONNÉES À LONG TERME DU LORECIVIVINT

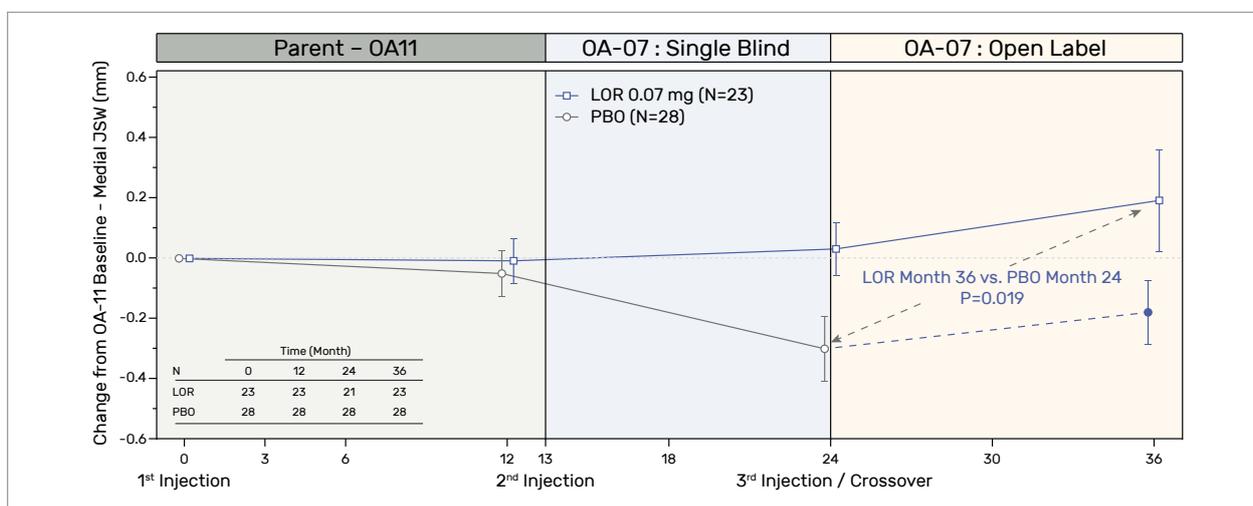


Figure 4 - Évolution du pincement fémoro-tibial à 36 mois chez les patients traités par injections intra-articulaires de lorecivivint (LOR, courbe grise) ou de placebo (PBO, courbe rouge).

Pas un congrès international n'échappe à une communication sur le lorecivivint (LOR), un inhibiteur de la voie Wnt dont le programme de développement dans la gonarthrose est l'un des plus

avancés à ce jour.

Dans cet essai de phase 3, 507 patients présentant une gonarthrose ont été randomisés pour recevoir une injection intra-articulaire de LOR 0,07 mg ou de placebo, avec

une évaluation à 56 semaines. Dans une phase d'extension en simple aveugle, un peu plus de la moitié des patients (n = 277) ont reçu une injection supplémentaire de LOR ou de placebo conformément à leur

groupe de randomisation. Après 1 an, une phase ouverte permettait à tous les patients de recevoir une 3^e (ou 1^{re} pour le groupe placebo) injection de LOR en maintenant l'aveugle des traitements précédents. Cette phase ouverte est toujours en cours, et les résultats préliminaires observés à 36 mois ont été présentés cette année. Les enseignements de cette communication sont résumés dans la **figure 4**, et concernent les 51 patients (23 dans le groupe LOR, 28 dans le groupe placebo) chez qui des données structurales sont disponibles :

- 1) Aucun effet du traitement n'était observé sur le pincement

fémoro-tibial médial à 1 an (critère de jugement principal) : l'essai est donc négatif.

- 2) En revanche, les patients randomisés dans le groupe LOR voyaient leur interligne maintenu à 2 ans, quand celui du groupe placebo diminuait.
- 3) À 3 ans, l'interligne avait tendance à augmenter dans le groupe traité, et celui du groupe placebo (qui avait reçu une injection de LOR) se stabilisait.

En revanche, même si on observait une tendance vers une douleur moins importante chez les patients du groupe LOR, cette différence n'était pas significative.

Au total, si cet essai de phase 3 était négatif sur son critère principal, ces résultats suggèrent un effet structural du LOR à long terme. Il faudra toutefois attendre les résultats d'un autre essai de phase 3 en cours pour avoir une idée plus précise de son effet sur les symptômes de la gonarthrose.

• Yazici Y et al. Radiographic and pain outcomes from a phase 3 extension study evaluating the safety and efficacy of lorecivivint in subjects with severe osteoarthritis of the knee (OA-07): single blind and crossover results. Eular 2023 ; OP0074.

TOP 4 - UN NOUVEAU VENU DANS LES TRAITEMENTS ÉMERGENTS DE L'ARTHROSE : UN ANTI-CCL17

Les chémokines jouent probablement un rôle important dans la physiopathologie de l'arthrose, et notamment dans le recrutement des cellules mononuclées au sein de l'articulation (rôle dans la destruction articulaire), mais aussi dans les ganglions sensitifs des nerfs rachidiens (rôle dans la douleur). Ainsi, elles sont des cibles de choix et le rôle de CCL17 a été suggéré par des études précliniques. Un anticorps monoclonal anti-CCL17, portant le nom de GSK3858279, a fait l'objet d'une étude de phase 1 contrôlée par un placebo chez 48 patients (randomisation 1:1) atteints de gonarthrose insuffisamment améliorés par les AINS (25 % de grade Kellgren et Lawrence 4, 33 % de grade 3). Dans cette étude, les patients recevaient donc une injection par semaine d'anti-CCL17 ou de placebo pendant 8 semaines, et l'objectif était

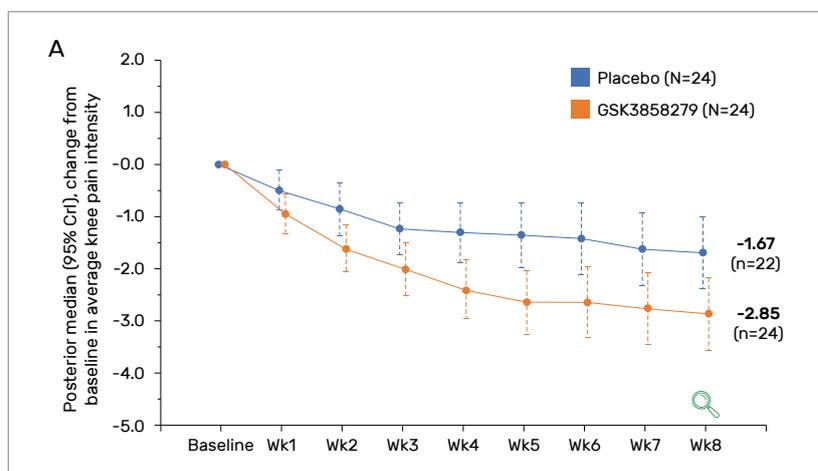


Figure 5 - Évolution de l'EVA douleur moyenne sur 8 semaines chez des patients recevant des injections hebdomadaires d'anti-CCL17 (orange) ou de placebo (bleu) pour une gonarthrose.

d'évaluer l'effet antalgique de cette nouvelle biothérapie (**Fig. 5**).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite qui incluait le changement entre l'inclusion et la 8^e semaine :

a) de la moyenne de l'EVA douleur

sur les 7 jours précédents b) et de la pire des EVA sur les 7 jours précédents (l'EVA étant recueillie quotidiennement dans cette étude).

Il était observé, dans le groupe traité par anti-CCL17 par rapport

au groupe placebo, une diminution plus importante de l'EVA moyenne (-1,18 [IC95 % -2,15 ; -0,20]) mais pas de la pire EVA (-1,09 [-2,29 ; 0,12]).

Concernant la tolérance, aucun signal alarmant n'était rapporté, en dehors de réactions au site d'injection chez 10 patients (42 %) recevant l'anti-CCL17, contre 3 (13 %)

dans le groupe placebo. On observait également des anticorps anti-médicament chez cinq patients (21 %) traités par GSK3858279, sans que cela soit associé à une plus faible efficacité ou à des événements indésirables.

Ces premiers résultats montrent des signaux encourageants pour cette nouvelle biothérapie, qui pourrait se positionner comme

un traitement de la douleur chronique chez des patients souffrant d'arthrose.

• Singh Nijjar et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of repeated dosing of GSK3858279 in patients with knee osteoarthritis: a phase i, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eular 2023* ; OP0075.

TOP 5 - LE TABAC, UN FACTEUR DE RISQUE DANS LA GONARTHROSE

Le tabac, dont les effets délétères sur l'organisme ne sont plus à démontrer, avait été associé par des méta-analyses précédentes à un effet protecteur dans la gonarthrose avec une diminution de l'incidence et du risque de progression de la gonarthrose. Ces méta-analyses utilisaient des données agrégées, ce qui ne prend pas en compte l'hétérogénéité méthodologique des études incluses, notamment en ce qui concerne les analyses statistiques, la mesure des facteurs de risque et les critères d'évaluation.

Pour s'affranchir de ces biais, une solution est de réaliser une méta-analyse en extrayant les données individuelles des patients inclus dans les études, ce qui permet d'homogénéiser la méthodologie. Cela n'avait jamais été fait avec le tabac, et c'était l'objet de cette communication. Cette méta-analyse a utilisé les données de trois cohortes, dont deux américaines (*Osteoarthritis Initiative* et *MOST*) et une néerlandaise (*CHECK*).

Les patients (n = 7 304, dont 14 470 genoux analysables) étaient catégorisés selon qu'ils étaient fumeurs actifs (7,0 %), sevrés (41,3 %),

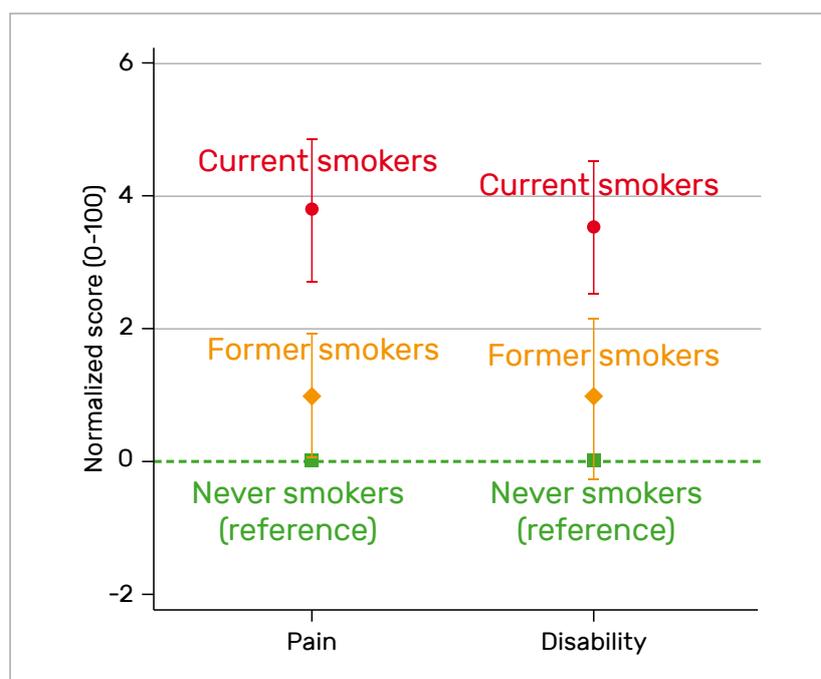


Figure 6 - Odds ratio du risque d'aggravation du score de WOMAC douleur ou fonction à 4-5 ans chez des patients présentant une gonarthrose et tabagiques actifs (rouge), sevrés (orange) ou jamais fumeurs (vert).

ou jamais fumeurs (51,7 %). L'évolution à 4 ou 5 ans des paramètres cliniques (WOMAC douleur, fonction ou raideur) et radiographiques (grade de Kellgren et Lawrence, interligne fémoro-tibial).

Par comparaison avec les

participants qui n'avaient jamais fumé, les fumeurs actifs avaient un risque accru d'aggravation de leur douleur (OR 1,64 [IC95 % 1,35 ; 1,99]) et de leur fonction (OR 1,87 [IC95 % 1,49 ; 2,34]). Cet effet était nettement moins marqué chez les

fumeurs sevrés. On observait aussi une incidence plus importante de la gonarthrose symptomatique chez les fumeurs actifs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (OR 1,50 [IC95 % 1,14 ; 1,97]). Il semblait y avoir également une tendance pour une aggravation du pincement chez les patients fumeurs actifs, mais les résultats étaient moins tranchés (Fig. 6).

Cette nouvelle méta-analyse suggère donc que le tabac soit un

facteur de risque d'aggravation des symptômes dans la gonarthrose, et possiblement d'aggravation structurale. Les patients sevrés avaient un risque plus faible, ce qui suggère que le sevrage tabagique puisse être bénéfique chez ces patients. Ces nouvelles données encourageront peut-être nos patients à arrêter leur consommation de tabac !

• **Salis Z et al. Compared to people who never smoked, current smokers but not former smokers have worse knee**

osteoarthritis symptoms and structural defects: individual participant data meta-analyses of multi-cohort data. Eular 2023 ; OP0147.

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

Mots-clés :

Arthrose digitale, Méthotrexate, Colchicine, Lorecivivint, Anti-CCL17, Tabac, Gonarthrose

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

RIC

Nouvelle présentation d'Enbrel® (étanercept) 25 et 50 mg en cartouches distributrices de doses est désormais prise en charge par la Sécurité sociale et est associé au nouveau dispositif médical Enbrel® Smartclic®

Pfizer a annoncé la publication au Journal Officiel de l'agrément à l'usage des collectivités et de l'inscription au remboursement par la Sécurité sociale d'une nouvelle présentation du traitement Enbrel® (étanercept) 25 et 50 mg dans six indications différentes : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, arthrite juvénile idiopathique, psoriasis en plaques et psoriasis en plaques de l'enfant.

Enbrel® 25 mg et Enbrel® 50mg (étanercept), solutions injectables en cartouches distributrices de dose, sont administrables par voie sous-cutanée au moyen de notre nouveau dispositif médical d'injection Enbrel® Smartclic®.

Cette nouvelle présentation est associée au dispositif médical Enbrel® Smartclic®. Ce dispositif présente plu-

sieurs fonctionnalités ayant pour objectif de permettre aux patients d'acquérir plus d'autonomie dans la prise de leur traitement. Il permet notamment, aux patients, d'effectuer des rappels d'injection et de choisir eux-mêmes la vitesse d'injection de leur traitement par Enbrel®. Pour se familiariser avec l'utilisation d'Enbrel® Smartclic®, le dispositif est fourni avec une cartouche d'entraînement, ce qui peut permettre de réduire l'anxiété liée à l'auto-injection. Afin de faciliter l'injection, le dispositif guide les patients pas à pas tout au long du processus d'administration de leur médicament Enbrel®. Le calendrier intégré permet le suivi des injections réalisées. Enbrel® Smartclic® garde en mémoire l'historique dans le journal de traitement. ●

→ OR d'après un communiqué de presse de Pfizer du 30/05/2023.

ARTHROSE

La startup Remedee Labs annonce des résultats positifs pour son essai clinique dans l'arthrose

Remedee Labs, start-up française spécialisée dans la prise en charge non médicamenteuse de la douleur chronique, annonce aujourd'hui les premiers résultats très attendus de son étude clinique visant à évaluer l'efficacité de son dispositif de neuromodulation par ondes millimétriques sur des patients atteints d'arthrose. Les premiers

résultats ont montré une baisse significative de la douleur, une amélioration de la qualité du sommeil et plus globalement de la qualité de vie des patients inclus. ●

→ OR d'après un communiqué de presse de Remedee labs du 31/05/2023.

TOP 5 - Spondyloarthrite axiale

 Pr Daniel Wendling

CHU de Besançon et EA4266, Université de Franche-Comté, Besançon

POINTS FORTS

- Une définition « officielle » de la spondyloarthrite axiale récente
- Effet de l'upadacitinib sur les manifestations extrarhumatologiques de l'axSpA
- Rôle des infections infantiles dans la survenue de la maladie
- L'effet des AINS sur le risque cardiovasculaire au cours de l'axSpA revisité
- Importance des symptômes résiduels sous traitement biologique

TOP 1 - DÉFINITION DE LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE RÉCENTE

Les formes précoces de la maladie représentent un enjeu majeur dans la spondyloarthrite axiale (axSpA), permettant une meilleure connaissance de la maladie, de son évolution. Elles permettent d'envisager des cohortes (telles que la cohorte DESIR en France, ou SPACE cohorte multinationale) avec un suivi prospectif. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de définition « officielle » de l'axSpA précoce.

Le groupe ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) a initié un travail dans afin d'élaborer une définition consensuelle des termes « spondylarthrite axiale précoce » et « spondylarthrite périphérique précoce ». Le travail a consisté en :

1. une revue systématique de la littérature (SLR) pour identifier les définitions existantes de l'axSpA/pSpA précoce et pour résumer les preuves de la relation entre le traitement précoce et la réponse clinique dans la SpA ;

2. la discussion des résultats de la SLR ;

3. l'enquête Delphi à trois tours invitant tous les membres de l'ASAS à sélectionner les éléments à prendre en compte pour la définition des termes (en utilisant une échelle de Likert de 1 à 9). Au total, 20 éléments relatifs à trois aspects différents (symptômes axiaux, durée des symptômes et atteinte radiographique) ont fait l'objet d'un vote. Le consensus a été défini comme une acceptation ou un rejet si $\geq 70\%$ des réponses se situaient entre 7-9 ou 1-3 sur l'échelle de Likert, respectivement ;

4. la présentation des résultats de l'enquête Delphi ;

5. la discussion finale, vote et approbation par les membres de l'ASAS (réunion présentielle).

Un consensus s'est dégagé en faveur d'une définition pour l'axSpA précoce (81 % des membres de l'ASAS ont voté en faveur) mais pas

pour le pSpA (54 % ont voté contre). Il est important de noter qu'il a été décidé que la définition devait être fondée sur la durée des symptômes (91 % en faveur) en tenant compte uniquement des symptômes axiaux (77 % en faveur). Un consensus a été atteint pour définir l'axSpA précoce comme une durée de symptômes ≤ 2 ans. En ce qui concerne les symptômes axiaux, un consensus a été atteint pour l'acceptation de six items (les symptômes axiaux doivent inclure la douleur cervicale, la douleur thoracique, la douleur dorsale, la douleur fessière et la raideur matinale et être définis par un rhumatologue) et le rejet de deux items (ne doivent pas inclure la douleur à l'épaule et la douleur à la hanche). En outre, un consensus a été atteint pour définir l'axSpA précoce indépendamment de la présence ou de l'absence de lésions radiographiques. Après discussion des résultats de l'enquête Delphi, le groupe de travail est convenu que

chez les patients ayant un diagnostic d'axSpA, l'« axSpA précoce » devrait être définie comme une durée ≤ 2 ans de symptômes axiaux. Les symptômes axiaux doivent inclure des douleurs de la colonne vertébrale/fessière ou une raideur matinale et doivent être considérés

par un rhumatologue comme liés à l'axSpA. Cette proposition du groupe de travail a été discutée et approuvée par la communauté de l'ASAS, 88 % des membres de l'ASAS ayant voté en sa faveur. Cette définition de l'ASAS devrait être utilisée dans les études de

recherche portant sur l'axSpA précoce.

• Navarro-Compán V et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Eular* 2023; OP0055.

TOP 2 - DÉVELOPPEMENT DE MANIFESTATIONS EXTRARHUMATOLOGIQUES AU COURS DU TRAITEMENT PAR UPADACITINIB DE LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Les manifestations extramusculosquelettiques (EMM) sont fréquentes chez les patients atteints de spondylarthrite (SpA), dont certaines sont améliorées par certaines thérapies ciblées. Il existe peu de données sur l'effet de l'upadacitinib (UPA), un inhibiteur oral de JAK, sur les EMM chez les patients atteints de SpA.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apparition d'EMM chez les patients atteints de PsA, de SA (spondylarthrite ankylosante = spondyloarthrite axiale radiographique) ou de spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) traités par UPA 15 mg (UPA15) ou par placebo (PBO) dans le cadre du programme d'essais cliniques SELECT.

Cette analyse comprend les

données de sécurité des essais sur l'UPA dans le PsA (deux essais), la SA (deux essais) et la nr-axSpA (un essai). Tous les essais ont été conçus avec une randomisation initiale à l'UPA ou au PBO pour un nombre préspecifié de semaines, suivie d'une seconde extension ouverte où les patients traités au PBO sont passés à l'UPA. Les effets indésirables apparus au cours du traitement (TEAE) les EMM, y compris l'uvéite, les maladies inflammatoires de l'intestin (IBD) et le psoriasis, ont été évalués ; le psoriasis étant considéré comme une manifestation centrale du PsA, il n'a été évalué en tant qu'EMM que dans la SA et la nr-axSpA.

Les TEAE ont été définis comme des EI apparaissant à la première dose du médicament à l'étude ou

après celle-ci et ≤ 30 jours après la dernière dose. Les EMM sont rapportés sous forme de taux d'événements corrigés de l'exposition (EAER ; événements/100 années-patients [E/100 PY]) et sont stratifiés en fonction des patients ayant des antécédents déclarés (poussée) de l'EMM en question par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédents (nouvelle apparition).

La grande majorité (92-99 %) des patients atteints de PsA, de SA et de nr-axSpA n'avaient pas d'antécédents d'EMM au début de l'étude (Tab. 1). Dans la SA, l'apparition d'une uvéite était numériquement plus élevée (E/100 AP [IC 95%]) chez les patients traités par PBO (total : 7,5 [2,7, 16,3]) par rapport à UPA15 (total : 2,8 [1,8, 4,1]) et chez les patients ayant des antécédents

Tableau 1 - Antécédent de manifestations extramusculosquelettiques à l'inclusion des études.

EMM, n (%)	PsA		AS		nr-axSpA	
	PBO n=635	UPA 15 mg QDa n=907	PBO n=303	UPA 15 mg QDa n=596	PBO n=157	UPA 15 mg QDa n=286
Uveitis	5 (0.8)	8 (0.9)	23 (7.6)	49 (8.2)	11 (7.0)	21 (7.3)
Inflammatory bowel disease	10 (1.6)	13 (1.4)	7 (2.3)	16 (2.7)	6 (3.8)	8 (2.8)
Psoriasis	N/Ab	N/Ab	10 (3.3)	19 (3.2)	4 (2.5)	7 (2.4)

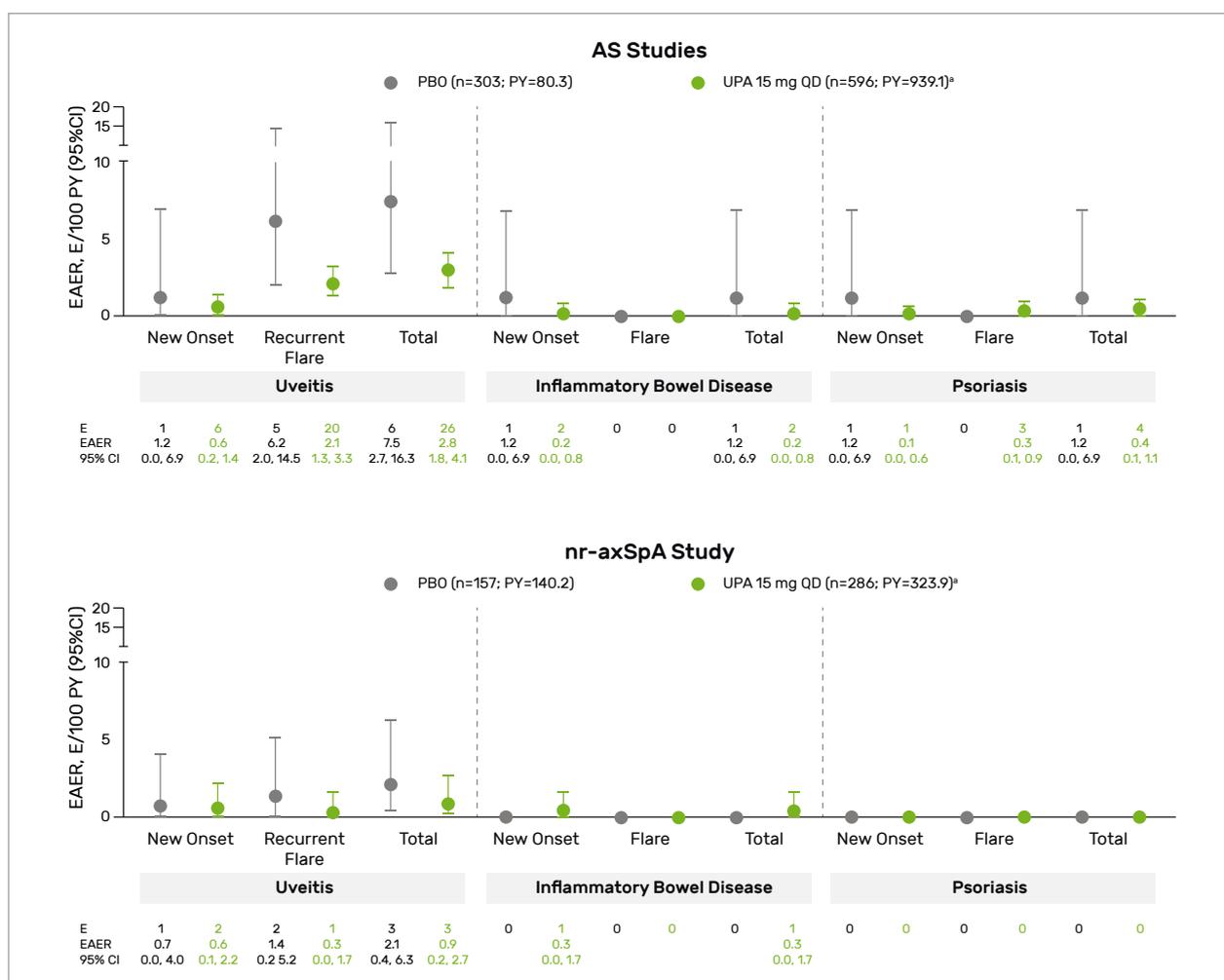


Figure 2 - Survenue de manifestations extramusculosquelettiques en événements/100 patients-années durant la phase contrôlée.

d'uvéite (PBO : 6.2 [2,0, 14,5], UPA15 : 2,1 [1,3, 3,3]) vs sans antécédents (PBO : 1,2 [0,0, 6,9]; UPA15 : 0,6 [0,2, 1,4]); la survenue de MICI et de psoriasis était faible, quels que soient le traitement ou les antécédents. Dans la nr-axSpA, l'apparition d'une uvéite était faible, quels que soient les antécédents, tandis que le taux total était numériquement plus élevé chez les patients traités par le PBO (2,1 [0,4, 6,3]) par rapport à l'UPA15 (0,9 [0,2, 2,7]); l'apparition de MICI et de psoriasis était faible ou inexistante (Fig. 1).

Les données de cette analyse

post-hoc décrivent les effets indésirables des EMM pertinents dans le programme SELECT et doivent être interprétées avec prudence, car l'efficacité de l'UPA chez les patients présentant des EMM spécifiques n'a pas été systématiquement évaluée, et du fait du faible nombre global d'effets observés. L'apparition d'EMM chez les patients traités par l'UPA15 a été généralement faible dans les cas de SA et de nr-axSpA. L'uvéite était numériquement plus élevée chez les patients traités par PBO que chez ceux traités par UPA, et en particulier chez les patients

atteints de SA. Une meilleure compréhension de l'incidence de l'UPA sur les EMM dans la spondylarthrite ankylosante et des analyses de suivi ultérieures pourraient aider les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques éclairées et à orienter les futures recommandations de traitement.

• Poddubnyy D et al. Development of extra-musculoskeletal manifestations in upadacitinib-treated patients with psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, or non-radiographic axial spondyloarthritis. Eular 2023; OP0061.

TOP 3 - RÔLE DES INFECTIONS INFANTILES ET PÉRINATALES DANS LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT DE SPONDYLOARTHRITE

Tableau 2 - Facteurs périnataux et infections infantiles chez les personnes atteintes de SA et les témoins de la population générale, avec les odd ratios (OR) issus de la régression logistique conditionnelle.

	AS cases* (n=5472)	Controls* (n=21523)	OR (95 % CI)	Adj. OR† (95 % CI)
Maternal age, years	27.4 (5.0)	27.4 (5.1)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.00)
Smoking, early pregnancy	669 (12.2)	2683 (12.5)	1.00 (0.90-1.11)	1.01 (0.90-1.13)
Maternal BMI	22.6 (3.3)	22.8 (3.6)	1.00 (0.98-1.01)	1.00 (0.98-1.01)
Weight for gestational age, SDs	-0.10 (1.12)	-0.10 (1.10)	1.01 (0.98-1.03)	1.01 (0.98-1.04)
Caesarean delivery	604 (11.0)	2253 (10.5)	1.07 (0.97-1.18)	1.07 (0.97-1.18)
No. of older siblings				
0	2110 (38.6)	8897 (41.3)	Ref	Ref
1	2121 (38.8)	7872 (36.6)	1.14 (1.06-1.22)	1.17 (1.09-1.26)
≥2	1241 (22.7)	4754 (22.1)	1.11 (1.03-1.20)	1.19 (1.09-1.31)
Season of birth				
Dec-Feb	1361 (24.9)	5039 (23.4)	Ref	Ref
March-May	1573 (28.7)	5985 (27.8)	0.97 (0.89-1.05)	0.97 (0.89-1.05)
June-Aug	1349 (24.7)	5461 (25.4)	0.91 (0.84-0.99)	0.91 (0.84-0.99)
Sep-Nov	1189 (21.7)	5038 (23.4)	0.87 (0.79-0.95)	0.87 (0.80-0.95)
Serious infection‡	1362 (25.0)	4898 (22.8)	1.12 (1.05-1.21)	1.12 (1.05-1.21)
Tonsillectomy‡	272 (5.0)	840 (3.9)	1.28 (1.11-1.48)	1.28 (1.11-1.48)
Appendectomy‡	123 (2.3)	566 (2.6)	0.86 (0.70-1.05)	0.86 (0.70-1.05)

Un nombre croissant de données suggère qu'il existe des associations entre les facteurs périnataux ou les expositions au début de la vie, et le développement ultérieur de maladies inflammatoires chroniques. Dans le cas de la spondylarthrite ankylosante (SA), des études antérieures ont mis en évidence des risques accrus associés à l'ordre de naissance et aux infections des voies respiratoires chez l'enfant, tandis que l'allaitement maternel et l'appendicite chez l'enfant se sont révélés protecteurs. L'objectif de ce travail est d'identifier les facteurs de risque de la SA au début de la vie, en mettant

l'accent sur les caractéristiques périnatales et les infections infantiles.

Les personnes atteintes de SA issues du registre national suédois des patients, nées entre 1973 et 2004, ont été appariées à des témoins de la population générale dans une proportion de 1:5 pour ce qui est de l'âge, du sexe et du lieu de résidence. Une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour comparer les odd ratios (OR) de la SA par rapport aux facteurs de risque potentiel identifiés dans le registre médical des naissances et le registre national des patients. Les personnes atteintes de SA

(n = 5427) ont été beaucoup plus souvent hospitalisées pour des infections avant l'âge de 16 ans que les témoins (n = 21 523), et ont plus souvent subi une amygdalectomie (Tab. 2). Les personnes atteintes de SA étaient également plus susceptibles d'être nées pendant les mois d'hiver et d'avoir un frère ou une sœur plus âgé(e), tandis que le fait d'avoir un frère ou une sœur (plus âgé(e) ou plus jeune) entraînait un OR de 1,01 (0,93-1,11) pour la SA. Aucune association n'a été observée avec des facteurs tels que l'âge maternel, l'accouchement par césarienne ou une variation de 1 DS du poids pour l'âge

gestationnel (Tab. 2). Les OR pour la SA associée au poids de naissance pour l'âge gestationnel (> 2 DS en dessous ou au-dessus du poids moyen spécifique au sexe) étaient de 1,10 (0,93-1,30) et 0,89 (0,74-1,08), respectivement. Conformément aux données précédentes,

l'appendicectomie chez l'enfant était associée à un OR < 1, mais l'estimation n'était pas statistiquement significative (Tab. 2).

L'exposition aux infections pendant l'enfance semble jouer un rôle dans le développement ultérieur de la SA, alors que les facteurs

généralement associés à la croissance fœtale ne le font pas.

• **Morin M et al. Childhood infections and perinatal factors as risk factors for ankylosing spondylitis - results from a nationwide case-control study. Eular 2023 ; POS0045.**

TOP 4 - RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES AINS DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE : DES DONNÉES RASSURANTES

La spondylarthrite ankylosante (SA) est associée à une augmentation de prévalence des maladies cardiovasculaires, mais il existe peu de données permettant de déterminer si un traitement prolongé par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmente le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de SA. Deux travaux de méthodologie différente ont cherché à examiner le risque de maladie cardiovasculaire associé à l'utilisation prolongée d'AINS.

• Dans la première étude (1), une cohorte nationale (Corée du Sud) de patients atteints de SA et de témoins appariés sans SA a été analysée. Le critère principal était la maladie cardiovasculaire, résultat composite de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque congestive. L'utilisation à long terme d'AINS a été définie comme l'utilisation d'AINS pendant plus de 365 doses quotidiennes cumulées définies. L'association entre l'utilisation à long terme d'AINS et les maladies cardiovasculaires incidentes a été examinée à l'aide d'un modèle multivariable de régression de Cox dans les populations AS et non AS.

Parmi les 19 775 patients atteints de SA et les 59 325 témoins appariés sans SA, il y a eu 1 663 et 4 308 cas incidents de maladie cardiovasculaire, soit une incidence de 16,9 et 13,8 pour 1 000 personnes-années, respectivement. L'utilisation à long terme d'AINS a augmenté le risque de maladie cardiovasculaire chez les témoins non atteints de SA (rapport de risque ajusté [RRA], 1,29 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,17-1,43). En revanche, l'utilisation prolongée d'AINS n'a pas augmenté le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de SA (RRSA, 0,97 ; IC à 95 %, 0,86-1,09 ; ajusté pour l'âge, le sexe, le statut socio-économique, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie et l'utilisation d'inhibiteurs de TNF).

En conclusion, un traitement prolongé par AINS chez les patients atteints de SA pourrait ne pas être aussi nocif que dans la population générale en ce qui concerne le risque cardiovasculaire.

• Dans la seconde étude (2), l'objectif était de déterminer l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez les patients nouvellement bénéficiaires d'une

affection de longue durée (ALD) pour SA et étudier la relation entre les traitements de SA et les MACEs. Cette étude de cohorte nationale a été réalisée à partir du Système national des données de santé (SNDS), une base de données médico-administrative nationale française contenant des données administratives, des données sur les ALD, les soins ambulatoires et la consommation de médicaments, et les hospitalisations de tous les bénéficiaires du système d'Assurance maladie français. Tous les patients nouvellement bénéficiaires de l'ALD n° 27 « spondyloarthrite sévère », avec le code diagnostic associé M45 (SA), entre 2010 et 2013, ont été inclus. L'utilisation de l'ALD a permis de construire une cohorte de patients avec une maladie supposée active, le SNDS, étant une base de données médico-administrative, n'ayant pas de données sur l'activité de la maladie. Tous les patients présentant une spondylarthrite active malgré un traitement par AINS, et nécessitant donc des traitements d'action lente (DMARDs), étaient théoriquement nouvellement inscrits en ALD. La date de fin de suivi était le 31 décembre 2018. La survenue de MACEs (AVC

et infarctus du myocarde [IM]) et de comorbidités (diabète, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité, insuffisance rénale chronique, athérosclérose et dépression) a été identifiée à l'aide d'algorithmes précédemment décrits dans la littérature.

Une analyse prenant en compte le risque compétitif de décès et une pondération inverse du score de propension (déterminant la probabilité d'un traitement par AINS) a été réalisée pour calculer les fonctions d'incidence cumulative et déterminer les *subHazard Ratio* (SHR) pour la survenue de MACE pour les différents traitements d'intérêt.

Entre 2010 et 2013, 22 929 patients ont été inclus (âge moyen 43,0 [SD 13,9] ans, 44,9 % d'hommes). Au cours du suivi, 344 MACEs (195 AVC, 152 IDM) et 415 décès ont été identifiés. Les incidences cumulées à 8 ans de MACEs, d'AVC et d'IDM étaient respectivement de 1,81 %

[1,61-2,05], 0,97 % [0,83-1,14] et 0,85 % [0,71-1,04]. La survenue de MACE était associée en analyse univariée à l'âge (SHR : 1,07 [1,06-1,07]), au sexe masculin (SHR : 1,61 [1,31-2,00]), au diabète (SHR : 2,21 [1,63-3,00]), à la dyslipidémie (SHR : 3,67 [2,96-4,57]), et à l'hypertension (SHR : 3,74 [2,87-7,49]) ($p < 0,001$ dans tous les cas). Après pondération par le score de propension inverse, les AINS (SHR : 0,40 [0,32-0,49], $p < 0,001$) et les anti-TNF (SHR : 0,61 [0,47-0,81], $p < 0,001$) ont été associés à un risque plus faible de survenue de MACEs, ce qui n'était pas le cas des DMARDs synthétiques classiques (SHR : 0,89 [0,63-1,24]) et des anti-IL-17 (SHR : 2,06 [0,78-5,44]). Des résultats similaires pour les DMARDs ont été obtenus en stratifiant l'analyse sur la présence ou l'absence d'un traitement par AINS (Tab. 3).

En conclusion, l'incidence des MACEs à 8 ans est faible chez les

patients bénéficiant depuis peu d'une ALD pour la SA. Ces résultats soulèvent l'hypothèse d'un rôle protecteur des AINS et des anti-TNF sur le risque cardiovasculaire chez ces patients.

Malgré la grande prudence qui s'impose dans l'analyse de ce type d'études, les résultats de ces deux travaux sont concordants et suggèrent un effet moins péjoratif des AINS vis-à-vis du risque cardiovasculaire dans la spondyloarthrite axiale.

1. KIM JW et al. Risk of cardiovascular disease associated with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis. Eular 2023 ; POS0251.

2. Fakh O et al. Impact of nsais on 8-year incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis. Eular 2023 ; POS0301.

Tableau 3 - Analyse de la probabilité inverse de traitement avec le rapport de risque pondéré stabilisé (wSHR) et son intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] stratifié selon le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

	wSHR [95 % CI] global	wSHR [95 % CI] in patients treated with NSAIDs	wSHR [95 % CI] in patients NOT treated with NSAIDs
NSAIDs	0.39*** [0.32-0.50]	N/A	N/A
csDMARDs	0.89 [0.63-1.24]	0.91 [0.58-1.43]	1.02 [0.61-1.71]
Anti-TNF	0.61*** [0.46-0.80]	0.68* [0.47-0.99]	0.57** [0.38-0.85]
Anti-IL17	2.10 [0.79-5.57]	2.88 [0.73-11.3]	1.90 [0.47-7.72]

TOP 5 - DOULEURS ET SYMPTÔMES RÉSIDUELS DANS L'AXSPA SOUS TRAITEMENT BIOLOGIQUE

Plusieurs études ont examiné la douleur neuropathique (NP) en tant que composante de la douleur chronique chez les patients atteints de spondylarthrite axiale (axSpA)/spondylarthrite

ankylosante (SA) et ont montré une large gamme de fréquences allant de 22 à 56,9 %. Les processus neuroplastiques conduisant à une sensibilisation centrale ont été décrits comme une autre composante

de la chronicisation de la douleur dans les maladies rhumatismales. La douleur généralisée est considérée comme une caractéristique de la sensibilisation centrale. Cependant, on ne sait pas

exactement quelle est l'importance des composantes neuropathiques et neuroplastiques de la douleur pour la réponse au traitement et la présence de symptômes résiduels chez les patients atteints d'axSpA radiographique (r-axSpA) traités par des médicaments biologiques (bDMARDs).

L'objectif du travail est d'étudier les effets de la douleur neuropathique et de la douleur neuroplastique/étendue sur l'activité résiduelle de la maladie chez les patients atteints d'AxSpA radiographique traités par bDMARDs.

Des patients atteints de r-axSpA (SA répondant aux critères de New York modifiés) et commençant un traitement par bDMARD ont été recrutés entre 2015 et 2019 et suivis dans le cadre d'une extension de la cohorte prospective *German Spondyloarthritis Inception Cohort* (GESPIC). La douleur neuropathique a été quantifiée à l'aide du questionnaire de détection de la douleur (*Pain detect* questionnaire : PD), tandis que la douleur neuroplastique a été quantifiée à l'aide de l'indice de douleur généralisée (*Widespread pain index* : WPI). L'activité de la maladie a été mesurée à l'aide du score d'activité de la maladie ASDAS-CRP. Des analyses de régression linéaire et logistique simples et multiples ont été effectuées pour déterminer les effets de la NP et du WPI sur le score ASDAS sous traitement bDMARD.

Au total, 130 patients atteints de SA ont été inclus dans cette cohorte (Tab. 4). Les scores PD et WPI étaient disponibles à au moins un point de suivi chez 99 patients. Parmi eux, 70 recevaient un traitement bDMARD (n = 68 sous TNFi et n = 2 sous inhibiteurs de l'IL-17) sans données manquantes et ont pu

Tableau 4 - Caractéristiques à l'inclusion.

Characteristic	n = 70
Female sex	49 (70)
Age, years	37.27 ±10.77
HLA-B27 positive	64 (91.4)
BMI, kg/m ²	25.57±4.49
Current smokers	28(40)
Symptom duration, years	12.53±10.83
Elevated CRP, >5mg/l	43(61.4)
ASDAS-CRP	3.41±0.82
current NSAIDs intake	56(80)

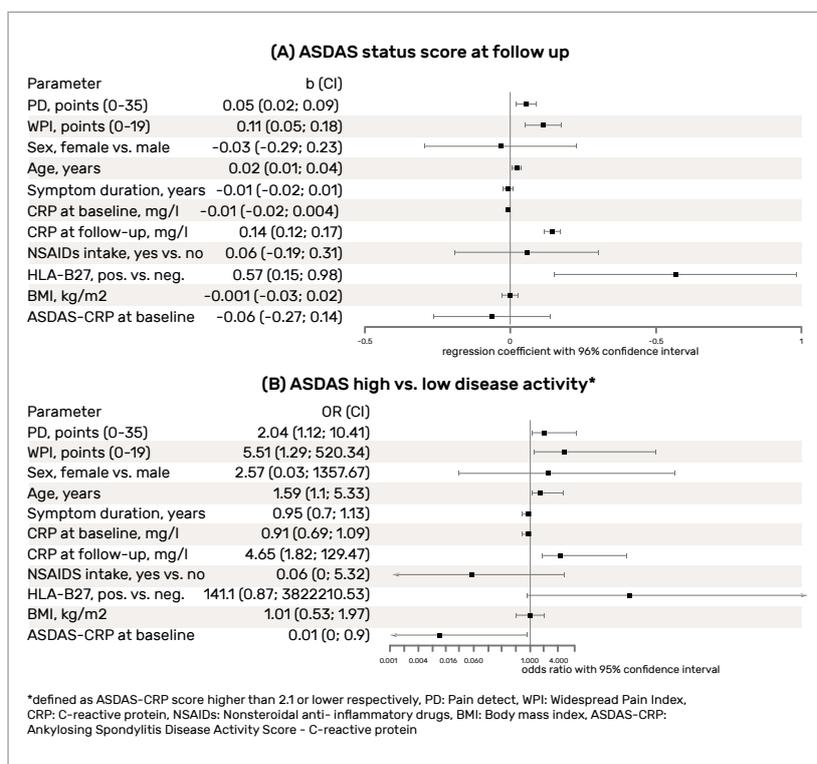


Figure 2 - Association significative entre des scores PD et WPI plus élevés et des scores ASDAS-CRP plus élevés.

être inclus dans cette analyse. Le premier point de suivi pour lequel des scores PD et WPI étaient disponibles sous traitement bDMARD a été utilisé pour l'analyse.

La durée moyenne (±SD) du traitement par bDMARD était de 2,79 ± 1,40 (0,27 - 5,01) ans au moment

de la mesure de la DP et de la WPI. Un modèle de régression linéaire multiple a mis en évidence une association significative entre des scores PD et WPI plus élevés et des scores ASDAS-CRP plus élevés. Il en va de même pour l'âge, le HLA-B27 et le taux de CRP au moment

du suivi. Une analyse de régression logistique a montré qu'un score PD et un score WPI élevés étaient également associés à une probabilité plus élevée de présenter une activité élevée/très élevée de la maladie (ASDAS > 2,1), indépendamment d'autres facteurs, notamment d'un taux élevé de CRP (Fig. 2).

En conclusion, la DP et la WPI reflétant les composantes neuropathiques et neuroplastiques de la douleur ont montré une association avec les symptômes résiduels

(reflétés par un ASDAS plus élevé) indépendamment de l'inflammation systémique (reflétée par une CRP élevée) chez les patients atteints de r-axSpA (SA) recevant un traitement bDMARD. Cet élément est à prendre en compte dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Al Mohamad F et al. Neuropathic and neuroplastic pain components determine the presence of residual symptoms in patients with axial spondyloarthritis receiving biological disease-modifying anti-rheumatic

drugs. Eular 2023 ; POS0299. ■

✳ L'auteur déclare avoir les liens d'intérêt suivants : Intérêts financiers : aucun ; Liens durables ou permanents : aucun ; Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, Nordic Pharma, UCB, Novartis, Lilly, Sandoz, Grunenthal, Janssen, Galapagos ; Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Roche Chugai, MSD, UCB, Mylan, Fresenius Kabi, Galapagos.

Mots-clés :

Spondyloarthrite axiale, Upadacitinib, Manifestations extrarhumatologique, Infection infantile, AINS, Risque cardiovasculaire

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

ENTORSE DU GENOU

Rebel®, la nouvelle genouillère ligamentaire développée par **Thuasne**

Thuasne annonce le lancement de Rebel® : une genouillère ligamentaire articulée avec cadre rigide, facile d'utilisation, pour préserver l'articulation et stabiliser le genou. Rebel® possède des coussinets en mousse empêchant tout contact direct avec le cadre rigide en aluminium ou les sangles, pour un meilleur confort et une amélioration de l'observance. Rebel® s'adresse aux patients jeunes et actifs souffrant d'une entorse modérée

à sévère d'un ou plusieurs ligament(s) du genou en phase post-traumatique et/ou en reprise d'activité. Elle est indiquée dans le traitement conservateur des blessures et/ou ruptures des ligaments du genou, l'immobilisation post-traumatique, la rééducation postopératoire ainsi que l'instabilité/laxité articulaire. La genouillère Rebel® est disponible en 6 tailles. ●

→ OR d'après un communiqué de presse de Thuasne de mai 2023.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Étude de phase 2 sur l'upadacitinib (RINVOQ®) seul ou en thérapie combinée

Les laboratoires Abbvie ont annoncé lors de l'Eular les résultats d'une étude de phase 2 sur l'upadacitinib (RINVOQ®) seul ou en thérapie combinée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé. À la semaine 24, l'upadacitinib 30 mg administré seul ou en association (ABBV-599 à forte dose [elsubrutinib 60 mg et upadacitinib 30 mg]) a atteint le critère principal d'évaluation du lupus érythémateux disséminé (LES) Responder Index (SRI-4) et dose de stéroïdes inférieure ou égale à 10 mg d'équivalent de prednisone une fois par jour chez les patients atteints de LED modérément à sévèrement actif recevant des traitements standard contre le lupus.

L'upadacitinib a maintenu des améliorations plus importantes de l'activité de la maladie de SLE à la semaine 48, comme mesuré par le *British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment* (BICLA), SRI-4, *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) et le lupus par rapport au placebo. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé au-delà du profil de sécurité connu pour l'upadacitinib. Les types d'événements indésirables signalés avec l'ABBV-599 à forte dose étaient similaires à ceux signalés chez les patients traités par l'upadacitinib seul. ●

→ OR d'après un communiqué de presse de Abbvie du 31/05/2023.

TOP 5 - Microcristaux



Pr Hang Korng Ea

Service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, Paris, France

Que retenir de l'Eular sur les pathologies microcristallines ? Des résultats très intéressants sur les inhibiteurs sélectifs des co-transporteurs glucose-sodium de type 2. Ces traitements diminuent la mortalité cardiovasculaire, l'incidence de la goutte et les crises de goutte chez des patients diabétiques. De nouveaux traitements avec un effet hypo-uricémiant puissant : un nouvel uricosurique (AR882) avec un effet hypo-uricémiant majeur qui semble persister chez

des patients avec maladie rénale chronique ; et la rapamycine encapsulée avec une uricase qui permet de diminuer les réactions immuno-allergiques graves liées à l'uricase avec une efficacité équivalente au méthotrexate. L'atteinte rénale avec des dépôts de cristaux dans la médulla s'observe chez des patients avec une goutte sévère et tophacée. Un traitement précoce de la goutte pourrait éviter ces dépôts et l'apparition d'une néphropathie goutteuse.

TOP 1 ET 2 - LES INHIBITEURS DU CO-TRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2 (SGLT2) DIMINUENT LA GOUTTE INCIDENTE ET LES CRISES DE GOUTTE CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES

Les inhibiteurs sélectifs du co-transporteur glucose-sodium de type 2 (SGLT2) sont des traitements anti-diabétiques oraux de deuxième ligne qui ont révolutionné la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2). Ils diminuent la réabsorption tubulaire du glucose, augmentent l'élimination rénale du glucose et abaissent la glycémie de façon indépendante de l'insuline. Ils inhibent spécifiquement les co-transporteurs de type 2 sans inhiber les co-transporteurs de type 1 qui sont aussi exprimés dans l'intestin. Dans de nombreux essais cliniques, le traitement par ces inhibiteurs SGLT2 diminue la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale. Ces inhibiteurs

SGLT2 ont aussi une action uricosurique et diminuent de façon modérée l'uricémie. Au cours de ce congrès de l'Eular, deux travaux ont évalué l'effet des inhibiteurs SGLT2 sur, respectivement, l'incidence de la goutte et les crises de goutte chez des patients DT2. L'étude EMPEROR-Reduced, récemment publiée, avait montré qu'un traitement par empagliflozine diminuait les événements associés à une hyperuricémie (crise de goutte, arthrite goutteuse, initiation d'un traitement hypo-uricémiant ou d'un traitement par colchicine) (1).

Dans la première étude (OP0258), l'effet des inhibiteurs SGLT2 a été comparé à d'autres anti-diabétiques oraux : les inhibiteurs de la

dipeptidyl peptidase 4 (DPP4i), les agonistes du récepteur au glucagon-like peptide (GLP1RA) ou les sulfamides hypoglycémiant. Elle a été réalisée sur la base de données nationale de la Colombie britannique (5 millions de personnes) entre 2014 et 2022. Le traitement par inhibiteurs de SGLT2 était associé à un risque diminué de goutte incidente de 56 % (HR 0,54 IC95 % 0,39-0,74) par rapport aux DPP4i chez 27 791 patients DT2, de 61 % (HR 0,39 IC95 % 0,24-0,62) par rapport aux GLP1RA (n = 19 875) et de 39 % (HR 0,61 IC95 % 0,46-0,80) pour les sulfamides (n = 71 625). Les résultats étaient indépendants du sexe, de l'âge et de l'utilisation des diurétiques lors de l'inclusion.

Comme attendu, le traitement par inhibiteurs de SGLT2 était associé à un risque augmenté d'infection génitale bénigne et n'avait pas d'interaction avec l'arthrose.

Dans la deuxième étude (OP0156), l'effet des inhibiteurs de SGLT2 sur la survenue des crises de goutte a été comparé à celui des inhibiteurs de DPP4. Le critère principal de jugement était la survenue d'une crise de goutte confirmée par un passage aux urgences, en hospitalisation, en soins externes et sur les registres des médicaments dispensés. 8 150 patients goutteux et DT2 ont été inclus (âge moyen de 66 ans, 71 % d'hommes, 59 % avec maladies cardiovasculaires) avec une stratification 1/1 pour les deux traitements. Les patients sous inhibiteurs de SGLT2 avaient eu moins de crises de goutte (52,4 crises pour 1 000 personnes-année) par rapport aux patients sous DPP4i (79,7 crises pour 1 000 personnes-année). Le traitement par inhibiteurs de SGLT2 diminuait de 34 % le risque de crise par rapport au traitement par DPP4i. La différence était encore plus importante lorsque l'analyse était restreinte aux crises avec hospitalisation avec une diminution du risque de 48 % (IC95 % 0,32-0,84) sous inhibiteurs de SGLT2 par rapport au DPP4i. L'effet était indépendant du sexe et de l'âge des patients (Tab. 1). Le traitement par inhibiteurs de SGLT2 avait aussi un effet cardioprotecteur comme rapporté dans des travaux antérieurs. Chez des patients

Tableau 1 - Effets anti-inflammatoire et cardioprotecteur des traitements par les inhibiteurs de SGLT2.

	Risque relatif (IC95 %) Inhibiteurs SGLT2 vs DPP4i
Crise de goutte	0,66 (0,57-0,75)
Crise de goutte avec hospitalisation	0,52 (0,32-0,84)
Analyse sous-groupes	
Homme	0,63 (0,54-0,73)
Femme	0,43 (0,29-0,62)
≤ 65 ans	0,69 (0,56-0,85)
> 65 ans	0,51 (0,42-0,62)
Risque d'événement cardiovasculaire	
Infarctus du myocarde	0,69 (0,54-0,88)
Accident vasculaire cérébral	0,82 (0,62-1,05)

goutteux, des travaux récents ont montré que les crises de goutte étaient associées de façon transitoire, jusqu'à 4 mois après la crise, à un risque accru des événements cardiovasculaires, risque augmenté de 70 % par rapport à des périodes précédant la crise ou au-delà de 4 mois de la crise (2, 3).

Ces résultats suggèrent un effet bénéfique important des inhibiteurs du SGLT2 chez des patients goutteux avec une diminution à la fois du risque de crise inflammatoire et des événements cardiovasculaires. Ces résultats placent les inhibiteurs SGLT2 comme un traitement majeur des patients DT2 souffrant de goutte.

• Yokose et al. Risk of incident gout associated with initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other second-line agents

among metformin users with type 2 diabetes. *Eular 2023* ; OP0258.

• McCormick N et al. Initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and recurrent gout flares in gout patients with type 2 diabetes: a general population-based cohort study. *Eular 2023* ; OP0156.

1. Doehner W et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trail. *Eur Heart J 2022* ; 43 ; 3435-47.

2. Lopez D et al. Risk of major adverse cardiovascular event following incident hospitalization for acute gout: a Western Australian population-level linked data study. *ACR Open Rheumatol 2023* ; 0 ; 1-7.

3. Cipolletta E et al. Association between gout flare and subsequent cardiovascular events among patients with gout. *JAMA 2022* ; 328 ; 440-50.

TOP 3 - EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE D'UNE NOUVELLE URICASE (SEL-212) : RÉSULTATS DES ÉTUDES DISSOLVE I ET II, RANDOMISÉES, CONTRÔLÉES CONTRE PLACEBO

Tableau 2 - Proportion de patients répondeurs (uricémie < 360 µmol/l pendant plus de 80 % du temps de l'étude).

Dose	DISSOLVE I			DISSOLVE II		
	0,15 mg/kg (n = 38)	0,1 mg/kg (n = 37)	Placebo (n = 37)	0,15 mg/kg (n = 49)	0,1 mg/kg (n = 51)	Placebo (n = 53)
Répondeurs	56 %	48 %	4 %	47 %	41 %	12 %
Valeur de p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0002	0,0015	-

Les traitements hypo-uricémiants (THU) actuellement disponibles sont les deux inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol et fébuxostat) et un uricosurique (probenécide). D'autres THU sont en cours de développement. Ce travail présente les résultats de deux études randomisées contrôlées contre placebo d'une nouvelle uricase (pégadricase) couplée à de la rapamycine encapsulée. Cette combinaison rapamycine/pégadricase permet de diminuer l'immunogénicité induite par les perfusions de l'uricase.

DISSOLVE I (DI) était une étude menée aux États-Unis pendant 6 mois et DISSOLVE II (DII) dans le monde, pendant 12 mois. Les critères d'inclusion étaient : goutte non équilibrée symptomatique définie par soit présence d'au moins trois crises inflammatoires sur les 18 derniers mois, soit la présence

d'au moins un tophus, en échec d'un inhibiteur de la xanthine oxydase et naïfs d'uricase. Deux doses d'uricase ont été testées, administrées toutes les 4 semaines pendant 6 mois.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients répondeurs définis par une uricémie à la cible inférieure à 60 mg/l pendant au moins 80 % des 6 mois de traitement.

Deux cent soixante-cinq patients (DI, n = 112, 96 % d'hommes, 66 % avec un âge > 50 ans; DII n = 153, 97 % d'hommes et 72 % de plus de 50 ans) ont été randomisés 1/1/1. La proportion de patients répondeurs était, respectivement, de 56 et 47 % dans les études DI et DII pour la plus forte dose. Elle était de 48 et 41 % pour la plus faible dose (Tab. 2). L'uricémie a diminué, respectivement, de 96 et 75 % entre

la fin du traitement et l'inclusion, pour les études DI et DII. Les réactions à la perfusion ont été observées, respectivement, chez 3,4 et 4,5 % des patients traités par forte et faible doses. Le nombre de crises de goutte était équivalent entre les groupes traités et le groupe placebo. 4/175 (2,3 %) patients ont développé une réaction d'anaphylaxie à la pégadricase. Le risque d'immunogénicité induite par les perfusions d'uricase a été diminué par la rapamycine. L'effet de la rapamycine est équivalent à celui obtenu par le méthotrexate pour la pégglotricase, une autre uricase pegylée.

• Baraf HSB et al. Safety & efficacy of SEL-212 in patients with gout refractory to conventional treatment: outcomes from two randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter phase III studies. *Eular* 2023. LB002.

TOP 4 - EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE D'UN NOUVEL URICOSURIQUE (AR882) : RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE DE PHASE 2B

AR882 est un nouvel uricosurique qui inhibe le transporteur URAT1 et empêche la réabsorption de l'acide urique urinaire. Les objectifs de cette étude de phase 2B étaient d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, multicentrique. Deux doses AR882 ont été testées : 50 et 75 mg par jour.

Les critères d'inclusion étaient une goutte non équilibrée. 140 patients ont été inclus avec une répartition 1/1/1 : âge moyen 54,3 ans, majoritairement des hommes (93,6 %), HTA (47 %), dyslipidémie (35 %), diabète (19 %), maladie rénale chronique (34 %), maladie cardiovasculaire (15 %), uricémie basale 86 mg/l. Après 12 semaines de traitement, l'uricémie moyenne était de 35 mg/l pour la dose de 75 mg/jour, de 50 mg/l pour la dose de 50 mg/jour et était inchangée pour le groupe placebo. La proportion

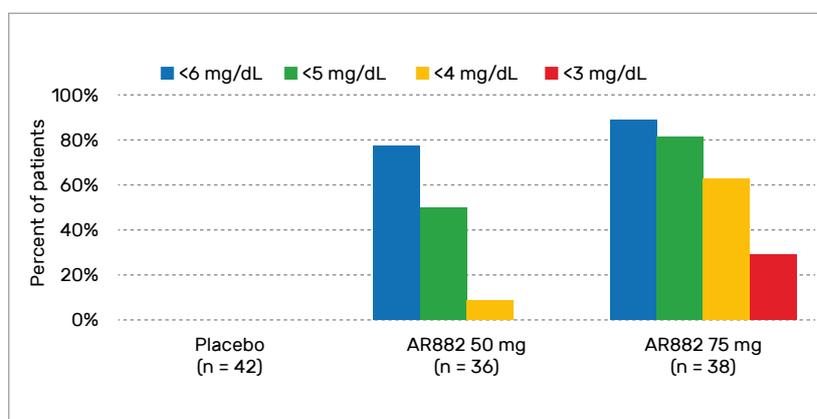


Figure 1 - Effet hypo-uricémiant du nouvel uricosurique AR882.

de patients avec une uricémie inférieure à 50 mg/l était de 82 % pour la dose de 75 mg/j et de 50 % pour la dose de 50 mg/jour (Fig. 1). Le traitement était bien toléré, il n'y a pas eu de colique néphrétique. Il y a eu 65 crises inflammatoires.

Ce sont des résultats très prometteurs qui nécessitent d'être confirmés par un essai de phase 3 et sur

une période plus longue. L'effet uricosurique puissant semble conservé chez des patients avec MRC sévère.

• Wei JCC et al. A 12-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b study of safety, tolerability and efficacy of AR882 in gout patients. Eular 2023 ; OP0295.

TOP 5 - LES DÉPÔTS DE CRISTAUX D'URATE DANS LA MÉDULLA RÉNALE AUGMENTENT AVEC LA DURÉE ET LA SÉVÉRITÉ DE LA GOUTTE

Des travaux antérieurs ont montré que des patients avec une goutte sévère tophacée avaient des dépôts de cristaux d'urate dans la médulla rénale qui prennent en échographie un aspect hyperéchogène diffus (4). Ces signes échographiques disparaissent après traitement hypo-uricémiant. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer les facteurs de risque associés à ces

dépôts rénaux. L'étude a été réalisée sur une cohorte de patients vietnamiens à Hô Chi Ming dans le centre Vien Gût. L'échographie a été réalisée par un expert en échographie rénale qui avait décrit ces signes échographiques. Les dépôts étaient quantifiés de 0 (absence d'aspect hyperéchogène) à 2 (aspect hyperéchogène diffus). 826 patients (âge moyen 49 ans, indice de masse corporelle moyen

24,2 kg/m², durée moyenne de la goutte 5 ans, tophus présent chez 70 % des patients, uricémie moyenne 488 µmol/l) ont eu de façon consécutive une évaluation échographique. Les atteintes étaient identiques aux deux reins avec la même sévérité : 65,5 % des patients avaient un grade 0, 17,8 % grade 1 et 16,7 % un grade 2. La présence des signes échographiques était positivement

corrélée avec le sexe masculin, la présence d'une HTA, la durée de la goutte, la présence de tophus, d'un double contour sur l'échographie articulaire et l'uricémie. Elle était négativement corrélée avec l'IMC, la filtration glomérulaire et la cortisolémie à 8 heures. Ces résultats montrent que les dépôts de cristaux d'urate sont fréquents au cours de la goutte et sont liés à la sévérité de la maladie goutteuse. Ils mettent en avant l'importance

de traiter tôt les patients afin d'éviter ces dépôts rénaux qui peuvent contribuer à la néphropathie goutteuse.

4. Bardin T et al. A transversal study of 826 untreated gout patients shows that echogenicity of the renal medulla increases with gout duration/severity and steroid use. Eular 2023 ; POS0086.

• **Bardin T et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern**

in patients with severe gout. Kidney Intern 2021 ; 99 ; 218-26. ■

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

Mots-clés : Pathologies microcristallines, Inhibiteurs sélectifs des co-transporteurs glucose-sodium de type 2, Mortalité cardiovasculaire, Goutte, Diabète, Uricosurique, Rapamycine, Uricase, Atteinte rénale, Colchicine

ACTUALITÉS

PÉNURIES DE MÉDICAMENTS

Communiqué de la Société française de rhumatologie

Dans le contexte de pénuries de médicaments que nous connaissons, le gouvernement a publié le 13 juin dernier une liste de médicaments essentiels (disponible sur sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste-medicaments-essentiels_acc.pdf). La Société française de rhumatologie (SFR) va faire préciser la signification du qualificatif « essentiel », car la liste fournie ne comporte aucune thérapeutique ciblée des rhumatismes inflammatoires (en dehors du rituximab), aucun AINS, aucun traitement anti-ostéoporotique et aucun corticoïde injectable. Nous avons également pris contact

avec les sociétés savantes d'autres disciplines partageant des préoccupations comparables. La SFR va constituer rapidement un groupe de travail, avec le Conseil national professionnel de rhumatologie (CNP) et le Syndicat national des médecins rhumatologues (SNMR), afin de répondre à la demande de relecture et de complément de cette liste, selon la méthodologie indiquée. Nous vous tiendrons régulièrement informés de l'avancée de nos travaux. ●

→ D'après le communiqué de presse de la Société française de rhumatologie du 19/06/2023.

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

RHUMATISME PSORIASIQUE ET SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Deux nouvelles autorisations de la Commission européenne pour le bimézikumab

Les laboratoires UCB ont annoncé l'obtention de deux nouvelles autorisations de la Commission européenne pour Bimzelx® soutenues par les résultats d'études de phase 3.

• L'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du rhumatisme psoriasique est soutenue par deux études de phase III dans lesquelles bimézikumab a amélioré, par rapport au placebo, les symptômes articulaires et cutanés dans des populations de patients naïfs de traitement bio-

logique et de patients ayant répondu de manière inadéquate à un ou deux anti-TNF.

• L'autorisation dans le traitement de l'axSpA est soutenue par deux études de phase III dans lesquelles bimézikumab a montré des améliorations, par rapport au placebo, des signes, des symptômes et des mesures de l'activité de la maladie sur l'ensemble du spectre de la maladie. ●

→ OR d'après un communiqué de presse de UCB du 13/06/2023.

TOP 5 - Connectivites

 Dr Marc Scherlinger
CHU de Strasbourg

TOP 1 - AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES IMMUNO-MÉDIÉES AU ROYAUME-UNI

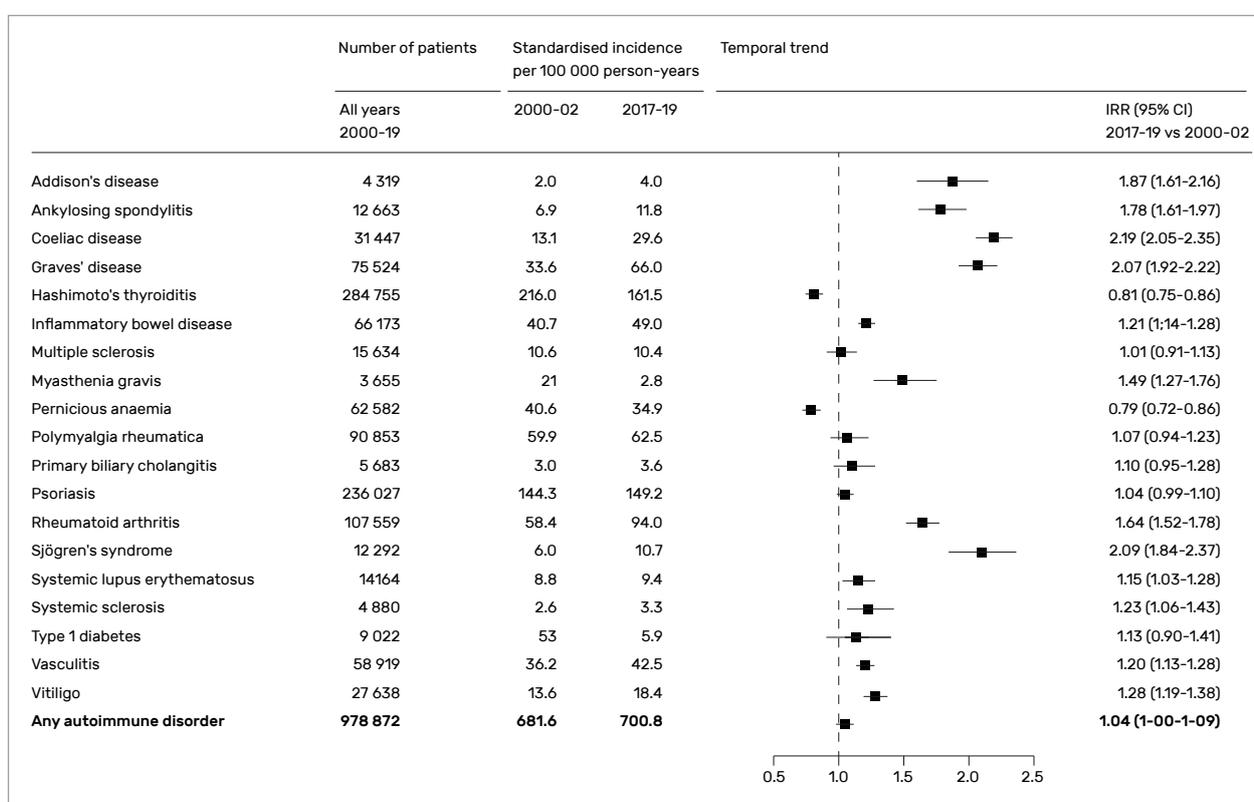


Figure 1 - Évolution temporelle de l'incidence des IMIDs entre 2000 et 2019 (1).

L'hypothèse hygiéniste et des données de plusieurs études suggèrent une augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires immunomédiées (IMIDs). Il n'a toutefois pas été démontré d'augmentation de l'incidence des IMIDs à l'échelle populationnelle.

Il s'agissait d'une étude observationnelle à partir des données de

santé (soins primaires et secondaires) incluant 22 millions d'individus représentatifs de la population britannique. L'incidence de 19 IMIDs a été comparée entre la période 2000-2002 et 2017-2019. Dans la population étudiée, 978 872 individus porteurs d'au moins une IMID ont été identifiés, l'âge moyen était de 54 ans et il s'agissait de 64 % de femmes.

La prévalence des IMIDs était évalué à 10,2 % (13,1 % chez les femmes et 7,4 % chez les hommes). L'augmentation globale de l'incidence des IMIDs était faible (4 %) sur la période évaluée, mais avec de grandes disparités selon les pathologies (Fig. 1). En effet, on constate une augmentation de plus de 100 % de l'incidence de la maladie cœliaque ou du syndrome

de Gougerot-Sjögren, tandis qu'il existe une diminution de 19 % de l'incidence des thyroïdites de Hashimoto (qui touchent beaucoup d'individus et « tirent » l'incidence globale vers le bas). Il était également noté qu'un niveau socio-économique élevé est associé à une incidence plus faible de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Basedow, mais une incidence plus importante de la pseudo-polyarthrite rhizomélique. Enfin, le niveau socio-économique n'avait pas d'impact sur l'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Des différences géographiques (plus de lupus systémiques à Londres qu'en région) et saisonnières (diabète de type 1 plus souvent diagnostiqué l'hiver) étaient aussi relevées.

En résumé, cette communication confirme l'augmentation de l'incidence de plusieurs IMIDs, avec un impact du niveau socio-économique, géographique et saisonnier, avec toutefois des différences selon la pathologie étudiée. Une meilleure connaissance de l'incidence des IMIDs et des facteurs influençant leur survenue pourrait

ouvrir la voie à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués.

• Conrad N et al. Incidence, prevalence and co-occurrence of autoimmune disorders, trends over time and by age, sex and socioeconomic status. A population-based study in 22 million individuals. *Eular* 2023 ; OP0007.

1. Conrad N et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *The Lancet* 2022 ; 400 : 733-43.

TOP ② - LE SEVRAGE CORTISONIQUE EST POSSIBLE EN CAS DE LUPUS SYSTÉMIQUE CLINIQUEMENT QUIESCENT, MAIS SÉROLOGIQUEMENT ACTIF

Les recommandations de la prise en charge du lupus érythémateux systémique (LES) insistent sur l'importance d'un sevrage total des glucocorticoïdes lorsque cela est possible, ou à défaut de l'utilisation de la dose minimale efficace (la cible ≤ 5 mg/j semble la plus raisonnable). Toutefois, l'impact du sevrage cortisonique n'a pas été évalué chez les patients présentant un LES cliniquement quiescent sérologiquement actif (CQSA). Le LES CQSA correspond aux patients qui ne présentent pas de manifestation clinique objective, mais chez lesquels on retrouve une baisse du complément et/ou une augmentation des anticorps anti-ADN natifs. Pour répondre à cette question, des chercheurs ont étudié la cohorte *Asia-Pacific Lupus Collaboration* (Australie, Japon, Asie). Les patients ayant un LES CQSA avec une dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/j

ont été inclus dans l'analyse. Le critère de jugement était la survenue d'une poussée (sévère ou non) et l'apparition d'une séquelle d'organe (augmentation du score SLICC-SDI avec par exemple insuffisance rénale terminale, cataracte, fracture osseuse). Une analyse multivariée était conduite pour évaluer l'association entre la décroissance de corticoïde et la survenue du critère de jugement principal.

L'étude a porté sur 1 850 patients atteints de LES CQSA, traités par prednisone à la dose médiane de 5 mg/j (IQR : 1-5) (Tab. 1). **La décroissance de prednisone n'était pas associée à une augmentation du risque de poussée du LES (sévère ou non), mais était associée à une diminution significative du risque de complications du lupus systémique (diminution du risque de 3 % par mg de prednisone sevré).** En outre, l'utilisation

d'antipaludéen de synthèse (hydroxychloroquine) était associée à une diminution de 41 % du risque de poussée sévère de LES, ce qui confirme les données d'autres études.

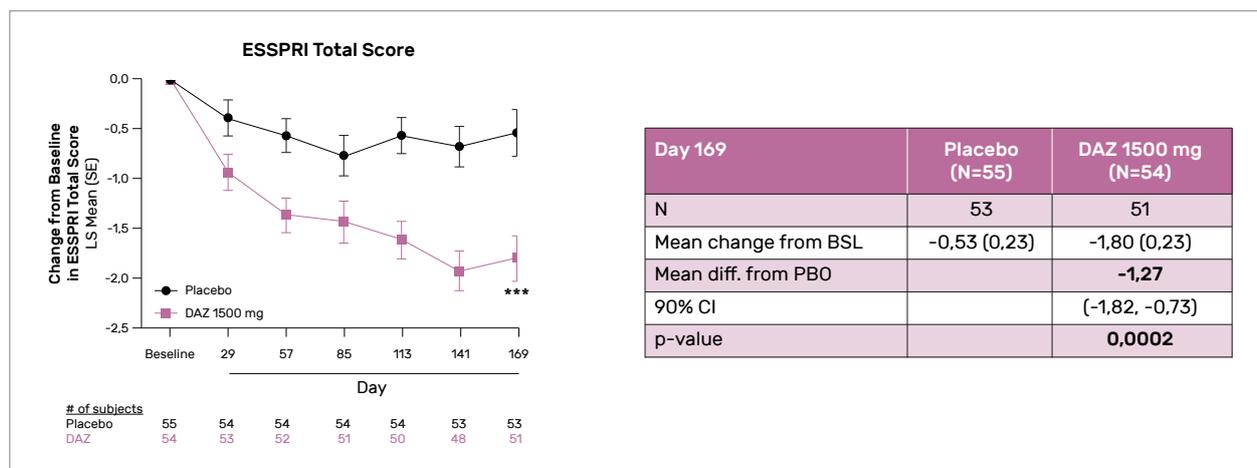
En conclusion, il est important de diminuer la dose de corticoïdes même en cas de LES cliniquement quiescent et sérologiquement actif. Lorsque cela n'est pas possible, il est licite d'introduire un traitement d'épargne cortisonique. L'arrivée de nouvelles molécules dans notre arsenal thérapeutique devrait aujourd'hui permettre de s'affranchir des corticoïdes chez la majorité des patients atteints de LES.

• Katsumata Y et al. Risk of flare and damage accrual after tapering glucocorticoids in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Eular* 2023 ; OP0048.

Tableau 1 - Étude multivariée montrant le risque relatif de poussée ou de séquelle d'organe pour chaque milligramme de prednisone sevré.

Covariable	Risque de poussée Risque relatif (IC ₉₅)	Risque de poussée sévère Risque relatif (IC ₉₅)	Risque de séquelle d'organe Risque relatif (IC ₉₅)
Dose GC initiale (mg/j)	1,05 (1,02-1,08), p < 0,01	1,12 (1,07-1,17), p < 0,01	1,06 (0,99-1,11), p = 0,11
Décroissance de GC (mg/j)	1,02 (0,99-1,05), p = 0,27	0,98 (0,96-1,00), p = 0,11	0,97 (0,96-0,99), p < 0,01
Antipaludéen de synthèse	0,78 (0,66-0,91), p < 0,01	0,59 (0,46-0,76), p < 0,01	1,10 (0,79-1,43), p = 0,59
Immunosuppresseur	1,12 (0,96-1,31), p = 0,14	0,77 (0,60-0,99), p = 0,04	1,03 (0,76-1,40), p = 0,86
Durée de la maladie (an)	1,01 (1,00-1,02), p = 0,05	0,99 (0,98-1,01), p = 0,47	1,02 (1,01-1,04), p < 0,01
SLEDAI-2K	1,07 (1,02-1,12), p < 0,01	1,18 (1,14-1,23), p < 0,01	0,97 (0,92-1,03), p = 0,28
Âge	0,99 (0,98-0,99), p < 0,01	0,99 (0,98-0,996), p < 0,01	NC
Sexe masculin	0,89 (0,67-1,20), p = 0,46	1,16 (0,73-1,83), p = 0,53	NC
Ethnicité	0,97 (0,76-1,23), p = 1,23	1,08 (0,72-1,62), p = 0,72	NC

TOP 3 - UN TRAITEMENT PROMETTEUR DANS LE SYNDROME DE GOUGEROT NON SYSTÉMIQUE

**Figure 2 - Évolution du score ESSPRI au cours de l'étude.**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune systémique dont l'incidence augmente (cf. article ci-dessus). Certains patients présentent des manifestations systémiques sévères (neuropathie, vasculite...). Toutefois, la majorité des patients n'ont pas d'atteinte systémique, mais présentent une altération de leur qualité de vie du

fait de douleurs, de sécheresse et d'une fatigue. Malheureusement, l'immense majorité des essais cliniques excluait ces patients des groupes de traitement.

Une étude de phase 2 dans le SGS a rapporté les résultats du dazodalibep, une molécule de fusion anti-CD40L, une voie moléculaire qui induit un blocage des

lymphocytes B autoréactifs. Les patients étaient inclus s'ils ne présentaient pas d'activité systémique (ESSDAI < 5), mais une atteinte symptomatique importante (moyenne des EVA douleurs, sécheresse, fatigue [score ESSPRI] ≥ 5). Les patients recevaient du dazodalibep 1 500 mg ou un placebo et le critère de jugement principal était l'évolution du score ESSPRI à

J169.

Cent neuf patients ont été inclus dont 54 dans le groupe dazodalibep, ayant un score ESSPRI moyen compris entre 6,8 et 7,1. Environ 20 % étaient traités par agonistes cholinergiques (ie, pilocarpine). Il était retrouvé une diminution significative du score ESSPRI à 24 semaines

(Fig. 2), bien que cette diminution soit quantitativement faible. L'incidence sur le flux salivaire n'était pas rapportée. Il n'y avait pas de signal de tolérance particulier.

En conclusion, il existe des perspectives thérapeutiques intéressantes pour les patients atteints

de syndrome de Gougerot-Sjögren sans atteinte systémique.

• St Clair EW et al. Dazodalibep (VIB4920/HZN4920) in Sjögren's Subjects with an Unacceptable Symptom Burden: Safety and Efficacy from a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study. *Eular 2023* ; LB0003.

TOP 4 - DU NOUVEAU SUR LE CIBLAGE DES LYMPHOCYTES B DANS LE LUPUS SYSTÉMIQUE

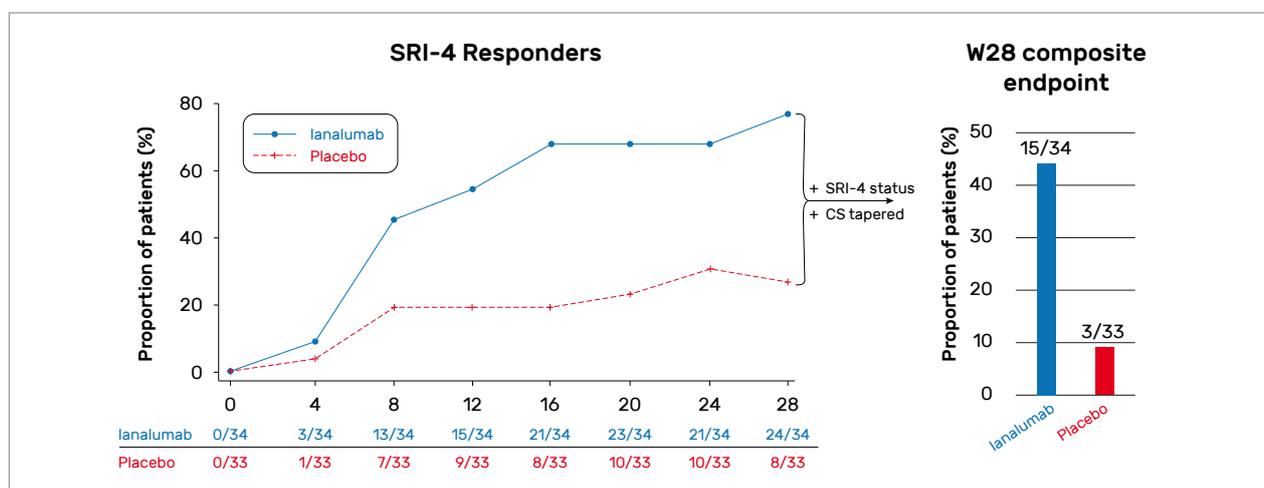


Figure 3 - Efficacité du ianalumab à 28 semaines dans le lupus systémique non rénal.

Cibler le facteur de croissance des lymphocytes B appelé BAFF par le biais du bélimumab est efficace dans le lupus érythémateux systémique (LES) avec ou sans atteinte rénale. Le ianalumab est un anticorps monoclonal ciblant le BAFF-récepteur, exprimé sur les lymphocytes B et notamment les lymphocytes B autoréactifs. Son mécanisme d'action est double avec un blocage de la signalisation de BAFF (et des molécules similaires comme APRIL), et l'induction d'une déplétion lymphocytaire B. L'efficacité de cette molécule dans le lupus systémique non rénal n'a pas encore été évaluée.

Il s'agissait d'une étude de phase 2 incluant des patients ayant un LES actif en l'absence d'atteinte rénale. Les patients étaient randomisés pour recevoir du ianalumab 300 mg sous-cutané toutes les 4 semaines ou un placebo, en addition à leur traitement habituel. Le protocole incluait un bolus de corticoïdes initial et un schéma de décroissance programmé des corticoïdes oraux. Le critère de jugement principal évalué à la semaine 28 était ambitieux, avec la nécessité d'atteindre le critère composite SRI-4 (baisse de quatre points de SLE-DAI, pas de nouvelle atteinte du lupus, pas d'augmentation de l'EVA

médecin) avec un maintien d'une dose de prednisone ≤ 5 mg/j entre la semaine 16 et 28.

Soixante-sept patients ont été recrutés dont 34 dans le groupe ianalumab. Le critère de jugement principal était atteint par 44,1 % des patients dans le groupe IANA versus 9,1 % dans le groupe PBO ($p < 0,001$) (Fig. 3). Plusieurs critères de jugement secondaires tels que l'atteinte d'une faible activité de la maladie (LLDAS), la baisse des anticorps anti-ADN et la normalisation du complément étaient en faveur du groupe ianalumab. Aucun signal de tolérance particulier n'était noté.

Le ianalumab, un anticorps monoclonal anti-BAFF récepteur déplétant, semble efficace et bien toléré dans le LES non rénal. Ces résultats devront être confirmés dans

une étude de phase 3.

• Cortes-Hernandez J et al. Safety and efficacy of subcutaneous (s.c.) dose ianalumab (VAY736; ANTI-BAFFR

mab) administered monthly over 28 weeks in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Eular 2023; POS0120.

TOP 5 - L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE À LA RESCOURSSE POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) repose sur la présence d'un syndrome sec objectif (buccal : flux salivaire ; oculaire : test de Schirmer, *break-up test*), et la présence d'anticorps spécifiques (anticorps anti-SSA principalement) ou d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) pathologique. Comme tout examen anatomopathologique, l'analyse de la BGSA est complexe et nécessite une expertise particulière, notamment pour l'évaluation du *focus score* qui correspond au nombre d'amas lymphocytaires dans la glande. Pour rappel, un *focus score* < 3 a une bonne valeur prédictive négative d'un développement ultérieur de lymphome du MALT, permettant de rassurer les patients.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la robustesse d'une analyse informatisée utilisant du *deep learning* par réseaux de neurones pour identifier les *focus scores* et classer correctement les BGSA. Il s'agissait d'une étude rétrospective ayant évalué les BGSA de 325 patients de trois centres (France et Royaume-Uni). 70 % des BGSA étaient utilisées pour « l'apprentissage » de l'algorithme à partir des comptes-rendus anatomopathologiques connus, et les 30 % restants étaient utilisés pour évaluer l'algorithme (Fig. 4).

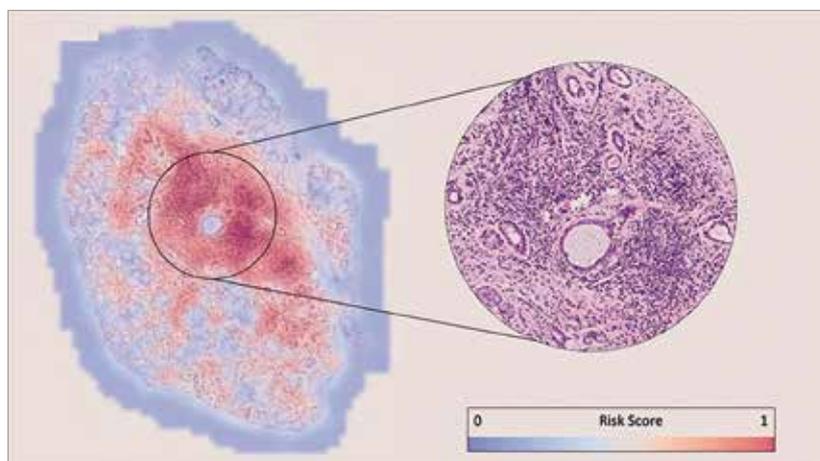


Figure 4 - L'algorithme identifie spontanément les agrégats de lymphocytes pour classer correctement les biopsies.

L'algorithme classait de manière adéquate les BGSA ayant un *focus score* ≥ 1 dans 77 % des cas et celles ayant un *focus score* = 0 dans 83 % des cas. Ce résultat, loin d'être parfait, ouvre la voie à l'utilisation de ces techniques lorsque l'analyse anatomopathologique experte est difficilement accessible, ce qui est le cas d'un certain nombre de centres. En effet, une publication citée par les auteurs identifiait que le taux d'erreur de classification d'une BGSA en cas de lecture non experte était de 53 %, ce qui est bien au-dessus de l'erreur de l'algorithme rapportée ici.

En conclusion, l'analyse informatisée des biopsies des glandes

salivaires accessoires pourrait permettre une meilleure accessibilité au diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren.

• Basseto L et al. Deep learning accurately predicts focus score and diagnosis of primary sjögren syndrome using labial salivary gland biopsies. Eular 2023 ; OP0232. ■

✘ L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en lien avec cet article.

Mots-clés :

Connectivites, Lupus, Sjögren, Sevrage cortisonique, IMID

TOP 5 - Rhumatisme psoriasique

 Pr Arnaud Constantin

Service de rhumatologie, CHU PPR-Purpan, Toulouse

POINTS CLÉS

1. Dans une population de psoriasis suivie en soins primaires au Royaume-Uni, bénéficiant d'une surveillance clinique renforcée, la prévalence du rhumatisme psoriasique non diagnostiqué est de l'ordre de 5 % et l'incidence annualisée du rhumatisme psoriasique est de l'ordre de 2,2/100 patients-année (TUDOR).
2. Seulement 8 % des patients inclus dans une cohorte hollandaise de rhumatisme psoriasique débutant ont présenté une progression radiographique au cours des 3 ans de suivi, uniquement associée (analyse multivariée) à l'âge, au genre masculin et au score radiographique à l'inclusion (DEPAR).
3. La présence de comorbidités à l'initiation d'un traitement de fond ciblé pourrait avoir une incidence sur le maintien thérapeutique et sur l'efficacité des anti-TNF, anti-IL17 ou JAKi dans le rhumatisme psoriasique.
4. L'analyse des données issues d'un registre allemand n'a pas révélé de différence des caractéristiques initiales, du maintien ou de la réponse thérapeutique ou de la tolérance des b/ts-DMARD initiés en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique (RABBIT-SpA).
5. Le bimékizumab (anti-IL17A/F) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate ou intolérance aux anti-TNF (BE COMPLETE/BE VITAL).

TOP ① - PRÉVALENCE DU RHUMATISME PSORIASIQUE NON DIAGNOSTIQUÉ ET INCIDENCE DU RHUMATISME PSORIASIQUE DANS UNE POPULATION DE PSORIASIS SUIVIE EN SOINS PRIMAIRES AU ROYAUME-UNI BÉNÉFICIAIRE D'UNE SURVEILLANCE RENFORCÉE (TUDOR)

Les auteurs de ce travail ont évalué la prévalence du rhumatisme psoriasique non diagnostiqué et l'incidence du rhumatisme psoriasique dans une population de 2 225 patients atteints d'un psoriasis suivis en soins primaires au Royaume-Uni. Cette étude observationnelle prospective multicentrique comparait deux modalités d'identification du rhumatisme psoriasique : une surveillance renforcée fondée sur un dépistage annuel systématique par le médecin généraliste puis une

confirmation diagnostique par le rhumatologue (ES, n = 1 123) comparée à une surveillance en soins courants (SC, n = 1 102) au cours des 2 années de suivi.

Dans le groupe bénéficiant de la surveillance renforcée (ES), la prévalence du rhumatisme psoriasique non diagnostiqué à la visite d'inclusion était de 5,4 %, alors que l'incidence du rhumatisme psoriasique était de 2,7/100 patients-année (14 rhumatismes psoriasiques/511 psoriasis) au cours de la

1^{re} année de suivi et de 1,6/100 patients-années (7 rhumatismes psoriasiques/444 psoriasis) au cours de la 2^e année de suivi, soit une incidence annualisée de 2,2/100 patients-année au cours des 2 années de suivi (Fig. 1).

Les 21 cas incidents de rhumatisme psoriasique présentaient des différences quantitatives lorsqu'ils étaient comparés aux 793 cas de psoriasis n'ayant pas développé de rhumatisme psoriasique au cours des 2 années de suivi : âge moyen

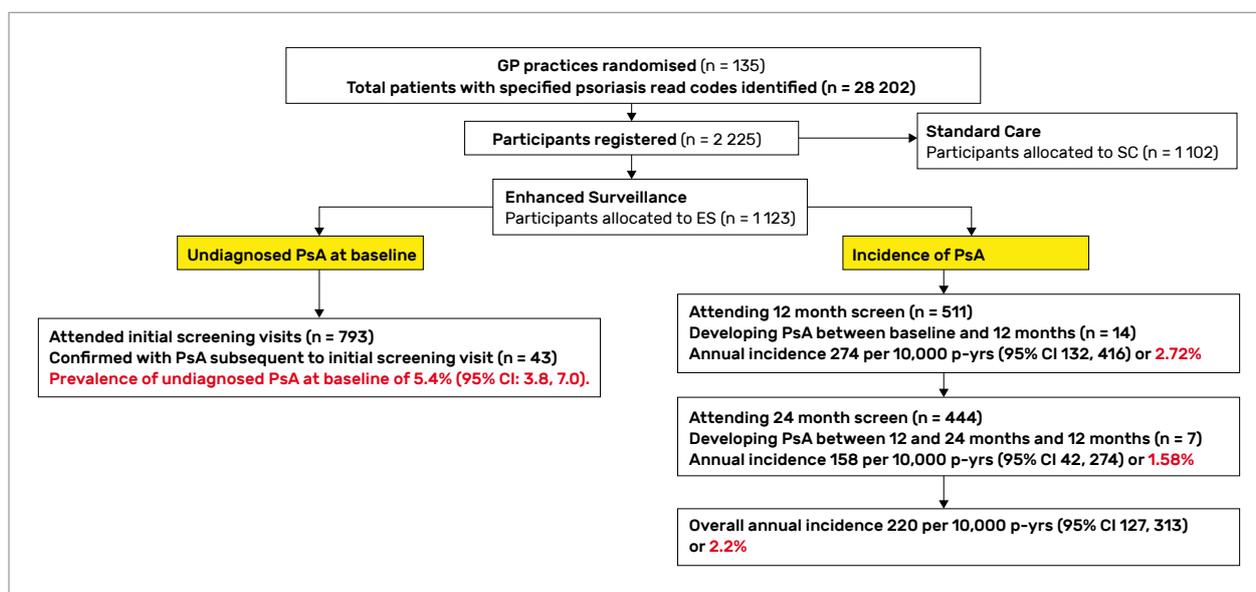


Figure 1 - Prévalence du rhumatisme psoriasique (PsA) non diagnostiqué et incidence du rhumatisme psoriasique (PsA) dans une population de psoriasis suivi en soins primaires au Royaume-Uni bénéficiant d'une surveillance clinique renforcée (ES) (TUDOR).

plus élevé, proportion d'hommes plus élevée, durée moyenne du psoriasis plus élevée, proportion de psoriasis unguéal plus élevée, sans différence en termes de PASI, d'IMC ou de positivité du questionnaire de dépistage du rhumatisme psoriasique (PEST) (Tab. 1).

Message clé - Dans une population de psoriasis suivie en soins primaires au Royaume-Uni, bénéficiant d'une surveillance clinique renforcée, la prévalence du rhumatisme psoriasique non diagnostiqué est de l'ordre de 5 % et l'incidence annualisée du rhumatisme psoriasique est de l'ordre de 2,2/100 patients-année (TUDOR).

• Mchugh N et al. Incidence of psoriatic arthritis and prevalence of undiagnosed cases in a UK primary care population followed prospectively for 2 years - results from the TUDOR randomized clinical trial. *Eular 2023* ; OP0271.

Tableau 1 - Caractéristiques à l'inclusion des 21 cas incidents de rhumatisme psoriasique comparativement aux 793 cas de psoriasis n'ayant pas développé de rhumatisme psoriasique au cours des 2 années de suivi dans le groupe surveillance renforcée (TUDOR).

Variable	Psoriasis (n=793)	Incident cases of PsA (n=21)
Age ^a	52.3 (18, 70) (n=793)	57.8 (35,70) (n=21)
Male sex ^b	379 (48%) (n=792)	12 (57%) (n=21)
Duration of psoriasis ^c (years)	20.0 (8.5, 36.0) (n=780)	28.1 (23.0, 32.5) (n=19)
PASI Score ^c	2.6 (1.2, 4.4) (n=665)	2.4 (1.2, 3.4) (n=19)
Nail involvement ^b	374 (47%) (n=793)	13 (62%) (n=21)
BMI ^c	27.2 (23.9, 30.7) (n=713)	25.0 (8.0, 42.0) (n=21)
PEST positive ^b	213 (27%) (n=791)	5 (24%) (n=21)
HAQ-DI ^c	0.0 (0.00, 0.13) (n=791)	0.0 (0.00, 0.25) (n=21)

^a mean (range) ; ^b n (%) ; ^c median (IQR)

TOP 2 - ÉVALUATION DE LA FRÉQUENCE ET DES DÉTERMINANTS DE LA PROGRESSION RADIOGRAPHIQUE SUR 3 ANS DANS UNE COHORTE DE RHUMATISME PSORIASIQUE RÉCENT (DEPAR)

Les auteurs de ce travail ont évalué la fréquence et les déterminants de la progression radiographique sur 3 ans chez 548 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique récent, naïf de DMARD, inclus dans

une cohorte observationnelle multicentrique hollandaise (DEPAR). Ces patients ont bénéficié de la réalisation de radiographies des mains et des pieds à l'inclusion, puis à 12, 24 et 36 mois, avec quantification

des lésions radiographiques fondée sur le score de Sharp total modifié par van der Heijde (mTSS 0-528) et de la progression radiographique définie sur la base d'une plus petite variation détectable (SDC) > 1,37 à

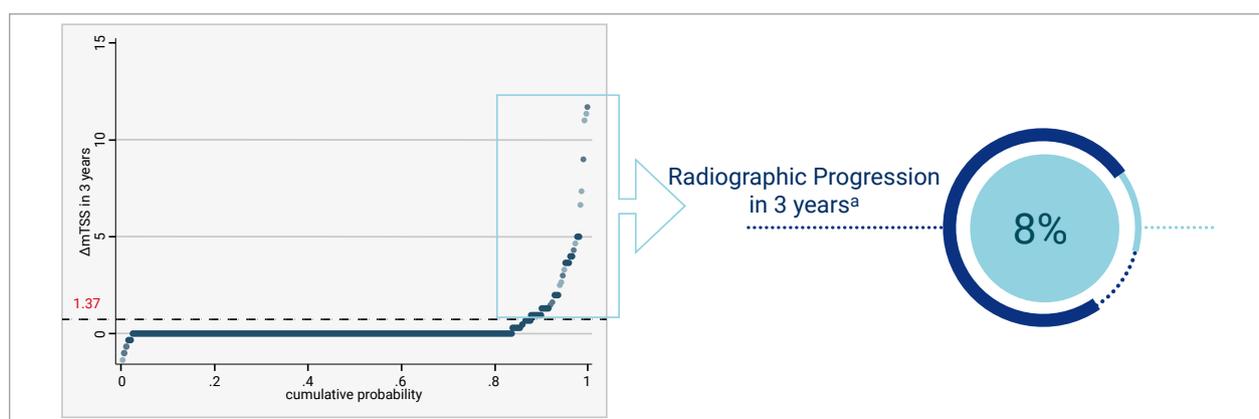


Figure 1 - Proportion de patients avec progression radiographique sur 3 ans dans une cohorte de rhumatisme psoriasique récent (DEPAR) au Royaume-Uni bénéficiant d'une surveillance clinique renforcée (ES) (TUDOR).

Tableau 1 - Déterminants de la progression radiographique sur 3 ans (analyses univariée et multivariée) dans une cohorte de rhumatisme psoriasique récent (DEPAR).

	Univariable			Multivariable		
	IRR	95% CI	P-VALUE	IRR	95% CI	P-VALUE
Age	1.13	1.11-1.16	0.000	1.10	1.07-1.14	0.000
Gender (Female)(%)	0.24	0.14-0.41	0.000	0.31	0.16-0.59	0.000
Symptom duration	1.00	1.00-1.00	0.023	1.00	0.99-1.00	0.611
Body mass index	1.01	0.95-1.06	0.694			
Swollen joint count	1.00	1.00-1.00	0.000	0.99	0.99-1.00	0.991
Tender joint count	1.00	0.96-1.05	0.760			
CRP	1.00	0.95-1.03	0.398			
DAPSA	1.00	1.00-1.00	0.001	1.00	0.99-1.00	0.097
PASI	1.00	1.00-1.00	0.023	1.00	0.99-1.00	0.813
HAQ	0.67	0.39-1.15	0.149			
VAS	1.00	1.00-1.00	0.000	0.99	0.99-1.00	0.252
Dactylitis	1.01	1.00-1.01	0.000	1.00	0.99-1.00	0.226
Enthesitis	0.94	0.71-1.05	0.458			
Baseline mTSS	1.13	1.11-1.15	0.000	1.09	1.08-1.11	0.000

n'importe quel temps d'évaluation au cours des 3 ans de suivi.

À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 50 ans, avec 52 % de femmes, une durée médiane d'évolution de 7 mois, une médiane du score d'articulations gonflées à 2, une médiane du score d'articulations douloureuses à 4, une CRP moyenne à 8,8 g/l, un DAPSA moyen à 19,3 et des lésions structurales (mTSS > 0) chez 28 % (155/548) d'entre eux.

Au cours des 3 ans de suivi, une progression radiographique était observée chez seulement 8 % des

patients (Fig. 1).

En analyse univariée, différents paramètres de la visite d'inclusion (âge, genre féminin [protecteur], durée d'évolution des symptômes, score d'articulations gonflées, DAPSA, PASI, EVA, dactylites et mTSS) étaient associés à la progression radiographique sur 3 ans, alors qu'en analyse multivariée, seuls l'âge (IRR = 1,1, 95%CI 1,07-1,14), le genre féminin (IRR = 0,31, 95%CI 0,16-0,59) et le mTSS à l'inclusion (IRR = 1,09, 95%CI 1,08-1,11) restaient associés à la progression

radiographique sur 3 ans (Tab. 1).

Message clé - Seulement 8 % des patients inclus dans une cohorte hollandaise de rhumatisme psoriasique débutant ont présenté une progression radiographique au cours des 3 ans de suivi, uniquement associée (analyse multivariée) à l'âge, au genre masculin et au score radiographique à l'inclusion (DEPAR).

• Koc GH et al. The determinants of radiographic progression in early PSA patients. Eular 2023 ; OP0065.

TOP 3 - INCIDENCE DE LA PRÉSENCE DE COMORBIDITÉS SUR LE MAINTIEN THÉRAPEUTIQUE ET L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DE FOND CIBLÉS DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE

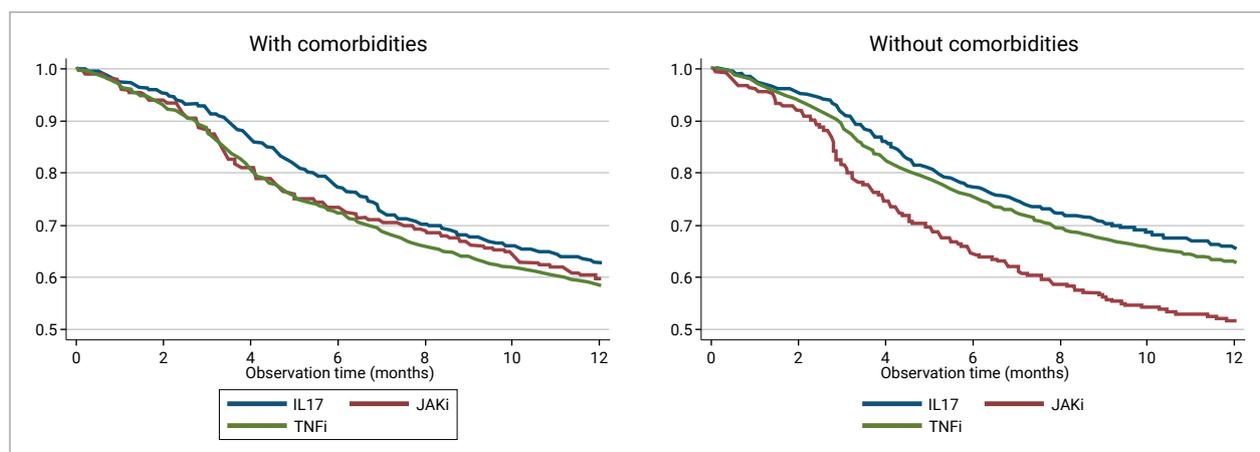


Figure 2 - Maintien thérapeutique à 1 an d'un anti-TNF, d'un anti-IL17 ou d'un JAKi initié en 2^e ligne ou plus de traitement de fond ciblé, dans le rhumatisme psoriasique, selon la présence ou l'absence de comorbidités.

Les auteurs de ce travail ont évalué les effets de la présence de comorbidités (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, maladie thrombotique, BPCO, infections ayant justifié une hospitalisation, néphropathie chronique ou néoplasie) sur le maintien thérapeutique et l'efficacité des traitements de fond ciblés (tDMARDs), chez plus de 6 000 patients atteints d'un

rhumatisme psoriasique, ayant initié un traitement par anti-TNF, anti-IL17 ou JAKi (plus de 10 000 initiations de tDMARD, exclusion des initiations en 1^{re} ligne, inclusion des initiations en 2^e, 3^e, 4^e ligne ou plus) entre 2012 et 2020, dans cinq registres du nord de l'Europe.

Les anti-IL17 et les JAKi étaient plus fréquemment initiés en 2^e, 3^e, 4^e ligne ou plus que les anti-TNF.

Les patients initiant un JAKi (55 %) ou un anti-IL17 (46 %) avaient plus fréquemment une ou plusieurs comorbidités que ceux initiant un anti-TNF (43 %).

Chez les patients avec comorbidités, le risque d'arrêt à 1 an d'un anti-IL17 était quantitativement plus bas que celui d'un anti-TNF (HR = 0,87, 95%CI 0,77-0,98), sans différence quantitative entre le risque

d'arrêt d'un JAKi et d'un anti-TNF (HR = 1,00, 95%CI 0,82-1,2). Chez les patients sans comorbidité, le risque d'arrêt à 1 an d'un anti-IL17 était lui aussi quantitativement plus bas que celui d'un anti-TNF (HR = 0,89, 95%CI 0,79-1,01), alors que le risque d'arrêt d'un JAKi était quantitativement plus élevé que celui d'un anti-TNF (HR = 1,42, 95%CI 1,15-1,75) (Fig. 2-3).

Chez les patients avec comorbidités, la probabilité d'atteinte du bas niveau d'activité de la maladie à 6 mois de l'initiation d'un anti-IL17 ou d'un JAKi était quantitativement du même ordre que celle d'un anti-TNF. Chez les patients sans comorbidité, la probabilité d'atteinte du bas niveau d'activité de la maladie à 6 mois de l'initiation d'un anti-IL17 (OR = 0,84, 95%CI 0,68-1,03) ou d'un JAKi (OR = 0,69, 95%CI 0,49-0,98) était quantitativement plus basse que celle d'un anti-TNF (Fig. 4).

Message clé - La présence de comorbidités à l'initiation d'un traitement de fond ciblé pourrait avoir une incidence sur le maintien thérapeutique et sur l'efficacité des anti-TNF, anti-IL17 ou JAKi.

• DI Giuseppe D et al. Comparative effectiveness of biologic and targeted synthetic DMARDs in psoriatic arthritis according to comorbidities at treatment start: a nordic collaborative study based on enriched clinical registers. Eular 2023 ; OP0022.

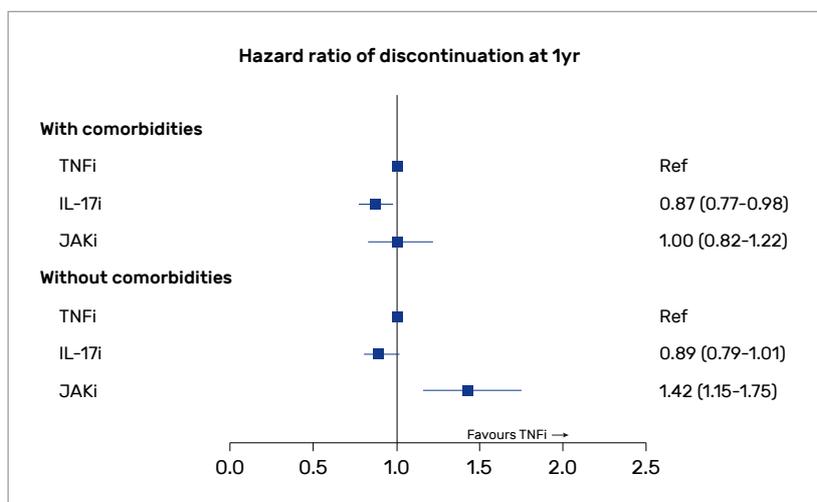


Figure 3 - Risque d'arrêt à 1 an d'un anti-IL17 ou d'un JAKi, comparativement à un anti-TNF, initié en 2^e ligne ou plus de traitement de fond ciblé, dans le rhumatisme psoriasique, selon la présence ou l'absence de comorbidités.

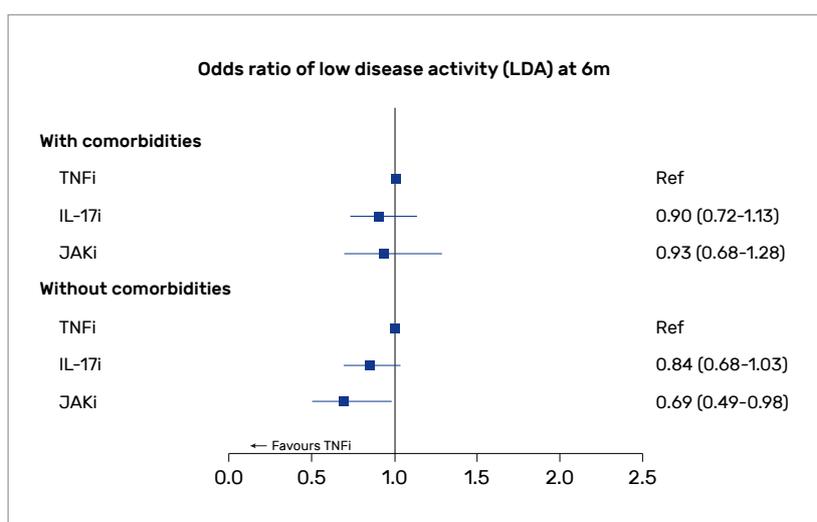
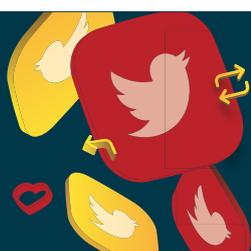


Figure 4 - Probabilité d'atteinte du bas niveau d'activité de la maladie (LDA) à 6 mois de l'initiation d'un anti-IL17 ou d'un JAKi, comparativement à un anti-TNF, en 2^e ligne ou plus de traitement de fond ciblé, dans le rhumatisme psoriasique, selon la présence ou l'absence de comorbidités.



SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER
@RhumatosFr

TOP 4 - IMPACT DE LA COMBINAISON AU MÉTHOTREXATE SUR LE MAINTIEN THÉRAPEUTIQUE DES TRAITEMENTS DE FOND CIBLÉS DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE (RABBIT-SPA)

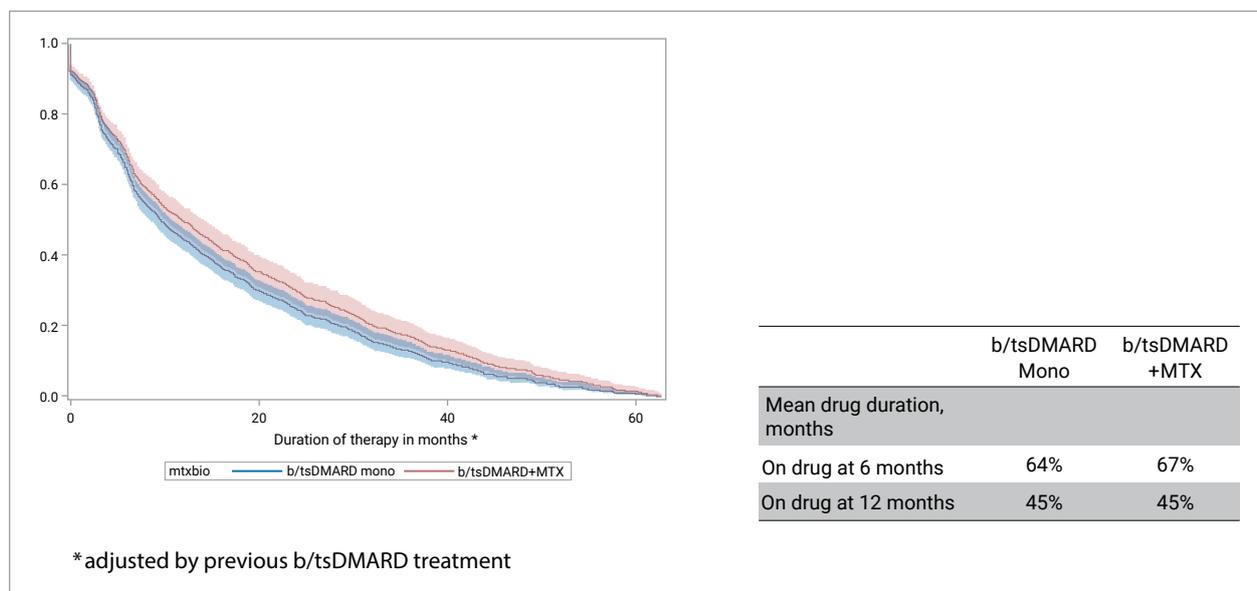


Figure 5 - Maintenance thérapeutique à 6 ou 12 mois d'un b/tsDMARD initié en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique (RABBIT-SpA).

Les auteurs de ce travail ont évalué les effets de la combinaison au méthotrexate sur le maintien thérapeutique des traitements de fond ciblé (b/tsDMARDs), chez plus de 1 300 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique, ayant initié un traitement par anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 ou JAKi, en monothérapie (n = 901) ou en combinaison au méthotrexate (n = 403), dans le registre allemand RABBIT-SpA.

Les caractéristiques démographiques, les scores articulaires ou d'enthésites, la fréquence des dactylites ou des signes d'atteinte axiale, l'étendue du psoriasis ou le retentissement fonctionnel du rhumatisme psoriasique étaient comparables chez les patients initiant un b/tsDMARD en

monothérapie ou en combinaison au méthotrexate.

Le maintien thérapeutique du b/tsDMARD était quantitativement du même ordre à 6 mois (respectivement 64 % ou 67 %) ou à 12 mois (respectivement 45 % ou 45 %) que l'initiation soit faite en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate (Fig. 5).

La réponse thérapeutique au b/tsDMARD évaluée sur la variation moyenne du DAPSA ou sur la proportion de patients répondant au critère DAPSA rémission ou bas niveau d'activité de la maladie était quantitativement du même ordre à 3, 6 ou 12 mois, que l'initiation du b/tsDMARD soit faite en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate (Fig. 6).

L'analyse des données de tolérance

n'a pas révélé de différence entre le groupe initiant le b/tsDMARD en monothérapie et celui l'initiant en combinaison au méthotrexate.

Message clé – L'analyse des données issues d'un registre allemand n'a pas révélé de différence des caractéristiques initiales, du maintien ou de la réponse thérapeutique ou de la tolérance des b/tsDMARD initiés en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique (RABBIT-SpA).

• Regierer A et al. PSA patients receiving monotherapy with bdmard/tsdmard do not differ in clinical parameters from patients receiving bDMARD/tsDMARD in combination with MTX – data from RABBIT-SPA. Eular 2023 ; OP0063.

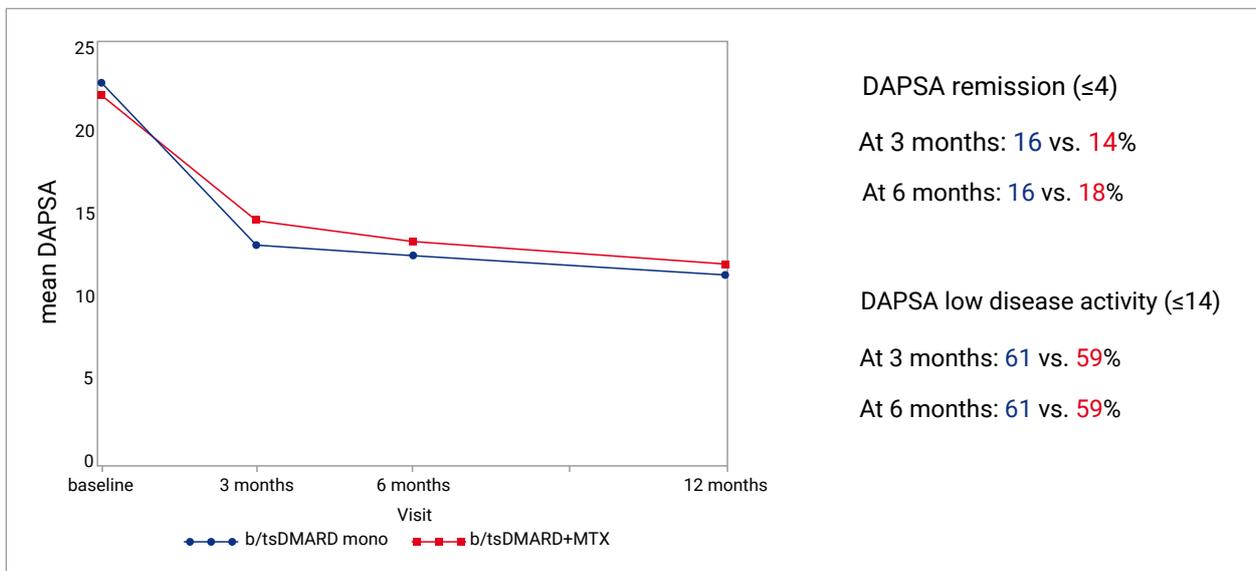


Figure 6 - Réponse thérapeutique (variation moyenne DAPSA, % DAPSA rémission ou % DAPSA bas niveau d'activité de la maladie) 3, 6 ou 12 mois après l'initiation d'un b/tsDMARD en monothérapie ou en combinaison au méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique (RABBIT-SpA).

TOP 5 - LE BIMÉKIZUMAB (ANTI-IL17A/F) MAINTIEN SON EFFICACITÉ À 1 AN DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE AVEC RÉPONSE INADÉQUATE OU INTOLÉRANCE AUX ANTI-TNF (BE COMPLETE/BE VITAL)

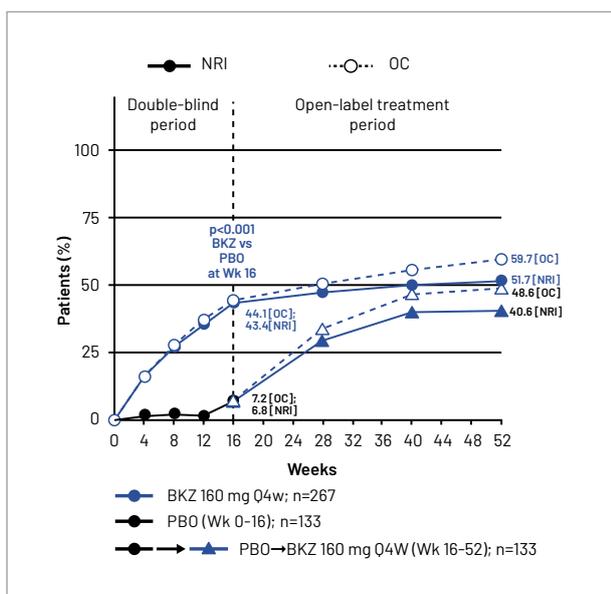


Figure 7 - Maintien de l'efficacité articulaire (ACR50) à 1 an du bimékizumab (BKZ) dans le rhumatisme psoriasique (BE COMPLETE/BE VITAL).

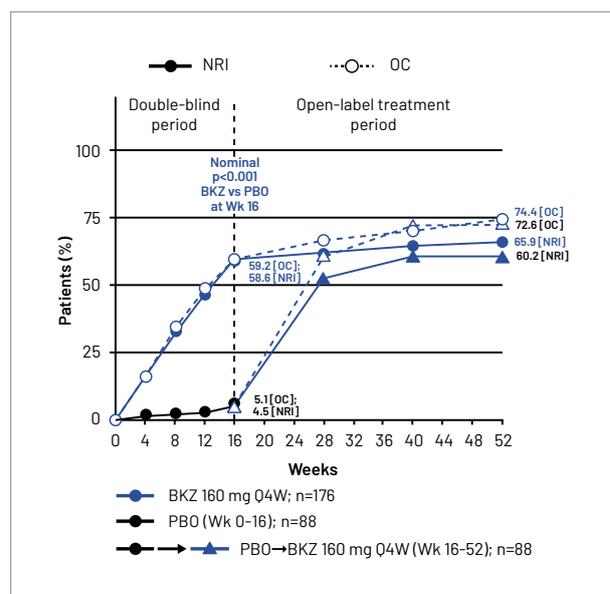


Figure 8 - Maintien de l'efficacité cutanée (PASI100) à 1 an du bimékizumab (BKZ) dans le rhumatisme psoriasique (BE COMPLETE/BE VITAL).

L'étude multicentrique de phase 3 (BE COMPLETE) a permis de démontrer l'efficacité et la tolérance du bimékizumab (anti-IL17A/F), comparativement au placebo, chez des patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif avec réponse inadéquate ou intolérance aux anti-TNF.

À 16 semaines, le bimékizumab s'est avéré supérieur au placebo sur le critère principal ACR50 (43,4 % vs 6,8 %, $p < 0,001$) ou sur les critères secondaires hiérarchisés HAQ-DI (-0,38 vs -0,07, $p < 0,001$), PASI90 (68,8 % vs 6,8 %, $p < 0,001$), SF36 PCS (7,3 vs 1,4, $p < 0,001$) ou réponse MDA (44,2 % vs 6 %, $p < 0,001$).

Parmi les 388 patients ayant complété les 16 semaines de la phase contrôlée, 377 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (BE VITAL), avec une injection SC de 160 mg de bimékizumab toutes les 4 semaines, dont 347 ont complété les 52 semaines de suivi.

À 52 semaines, 52 % des patients ayant reçu le bimékizumab au cours de la phase contrôlée et 41 % des patients ayant reçu le placebo puis le bimékizumab au cours de la phase d'extension en ouvert répondaient au critère ACR50 (Fig. 7).

À 52 semaines, 66 % des patients (BSA ≥ 3 % à l'inclusion) ayant reçu le bimékizumab au cours de la phase contrôlée et 60 % des patients (BSA ≥ 3 % à l'inclusion) ayant reçu le placebo puis le bimékizumab au cours de la phase d'extension en ouvert répondaient au critère PASI100 (Fig. 8).

En termes de tolérance, on note une incidence annualisée des infections candidosiques de l'ordre de 7,7 pour 100 patients-années.

Message clé – Le bimékizumab (anti-IL17A/F) maintient son efficacité à 1 an dans le rhumatisme psoriasique avec réponse inadéquate

ou intolérance aux anti-TNF (BE COMPLETE/BE VITAL).

• **Coates L et al. Sustained efficacy and safety of bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the phase 3 be complete study and its open-label extension up to 1 year. Eular 2023 ; POS0231.** ■

✳ *L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt : Intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Essais cliniques : Abbvie, Biogen, BMS, Lilly, Hoffman-La Roche, MSD, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB. Activités de conseil : Abbvie, Amgen, Boehringer, Celltrion, Galapagos, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB. Invitations en qualité d'intervenant : Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sandoz, UCB, Viatrix*

Mots-clés : Psoriasis, Rhumatisme psoriasique, Bimékizumab



RETROUVEZ TOUTE LA COLLECTION
DE **RHUMATOS** SUR WWW.RHUMATOS.FR

OU ABONNEZ-VOUS POUR NE MANQUER AUCUN NUMÉRO
(BULLETINS D'ABONNEMENT PAGE 199)