

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

## Question 4

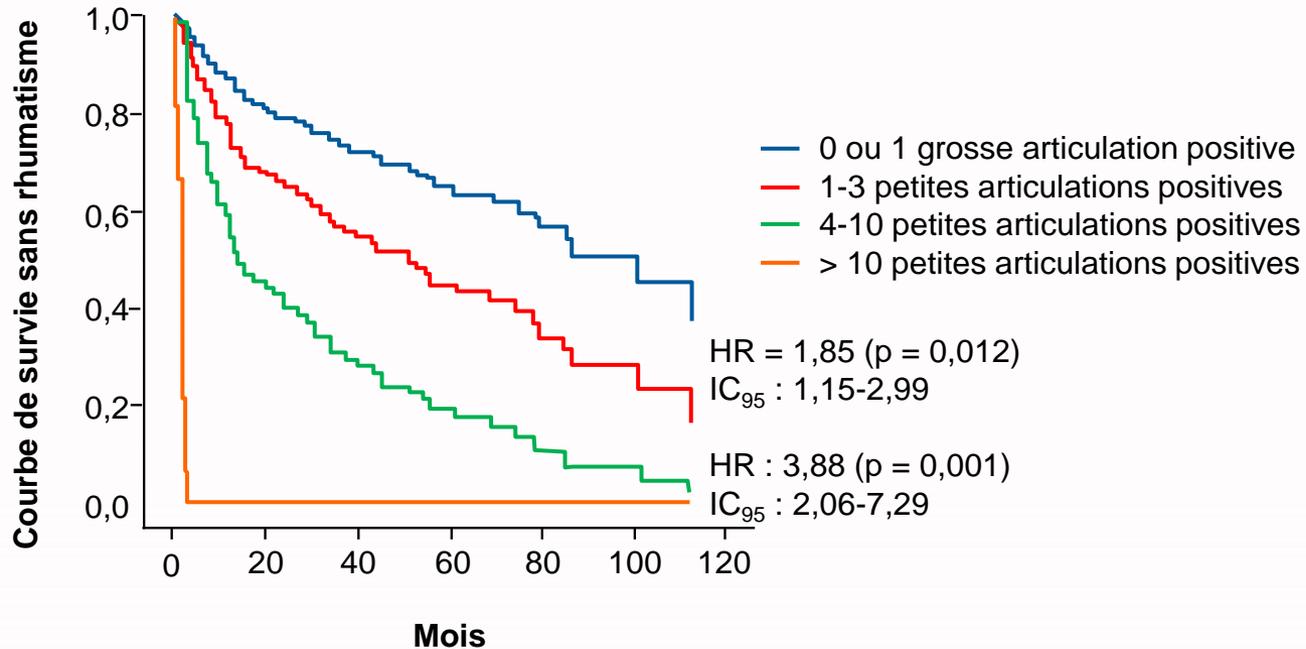
**Dans les polyarthralgies ACPA+,  
les synovites échographiques  
infracliniques peuvent-elle prédire  
la survenue d'une PR à 2 ans ?**

**Objectif : évaluer l'influence du nombre de synovites pour prédire le développement d'une**

- Cohorte anglaise (Leeds) de 361 patients suivis 2 ans
  - Polyarthralgies constantes sans synovite
  - Anti-CCP 2+
  - Examen échographique : 28 articulations du DAS28
- Résultats
  - 28 % des patients développent un rhumatisme inflammatoire à 2 ans (80,5 % répondent aux critères ACR/EULAR 2010)
  - Facteurs favorisants
    - Taux élevés d'ACPA
    - Tabac
    - Patients plus âgés



# Polyarthralgies avec ACPA+ : synovites DP+ infracliniques prédictives de la survenue d'une PR (2)



Nb de synovites infracliniques DP+	HR (IC <sub>95</sub> )
1 à 3 synovites	1,85 (IC <sub>95</sub> : 1,15-2,99)
4 à 10 synovites	3,88 (IC <sub>95</sub> : 2,06-7,29)

➔ La probabilité de développer un RIC augmente avec le nombre de synovites DP+ infracliniques, 60 % à 2 ans pour plus de 4 synovites infracliniques DP+ retrouvées

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

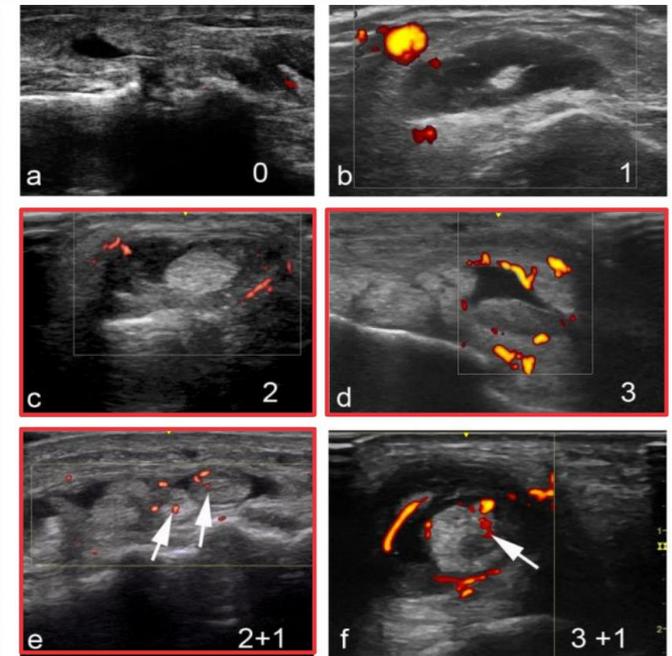
## Question 5

**L'échographie en mode DP  
peut-elle prédire le taux  
de leucocytes dans  
les ténosynovites ?**

- Diagnostic et traitement des ténosynovites grandement améliorés par l'apport de l'échographie
  - Ponction et analyse cytologique du liquide ténosynovial et corrélation avec l'activité Doppler échographique ?
- Étude multicentrique américaine

## Ténosynovites échographie en mode DP

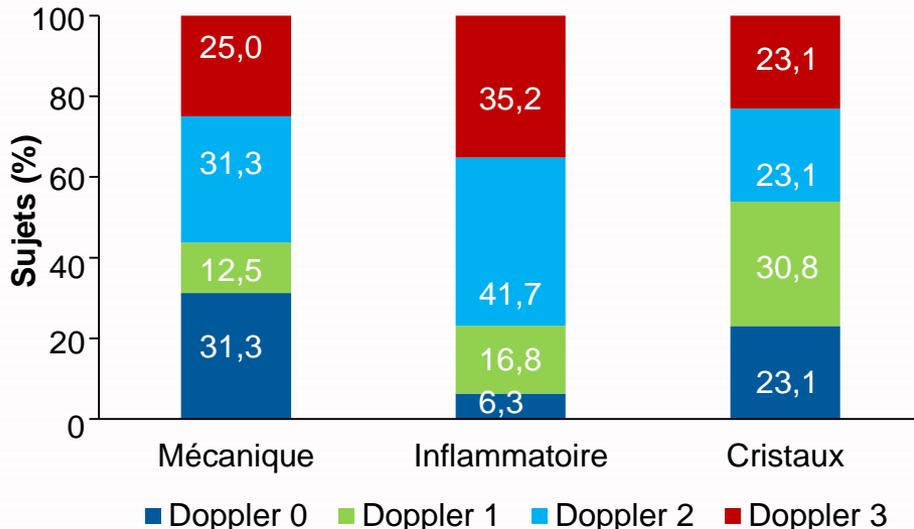
Groupes	n
Mécanique	16
Maladies inflammatoires (PR, n = 20 ; SpA, n = 12)	48
Maladies microcristallines (goutte, n = 8 ; chondrocalcinose, n = 18)	26
Autres : connectivites, PPR, traumatismes, inconnu	10



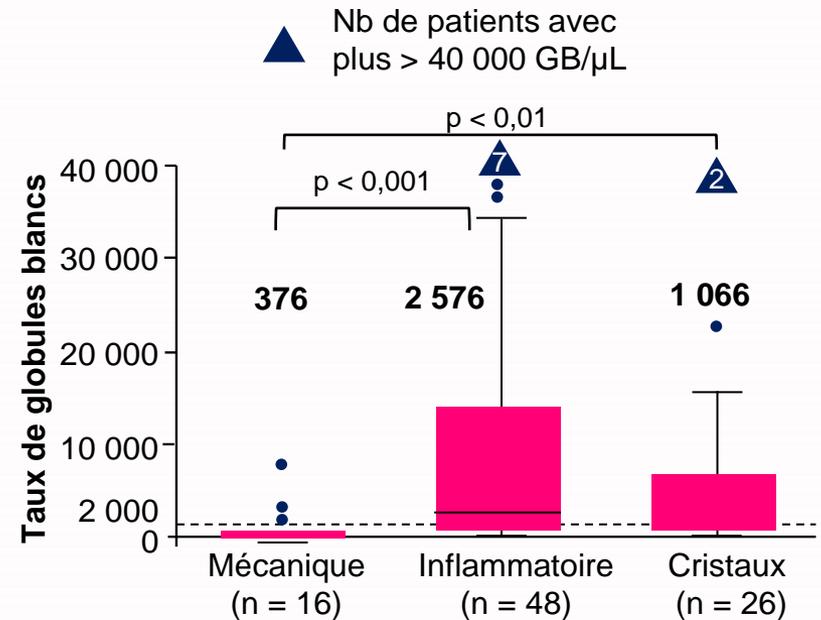
## Résultats (1)

- 22 liquides téno-synoviaux avec microcristaux
- Localisation : 75 % sur 5 sites : tendons extenseurs communs, bicipital tibial postérieur, tendon extenseur ulnaire du carpe et tendons fibulaires
- Volume moyen du liquide téno-synovial : 1,2 mL, faible taux de leucocytes dans le liquide synovial
- Activité DP présente dans tous les groupes

Distribution des TS en mode DP pour chaque groupe

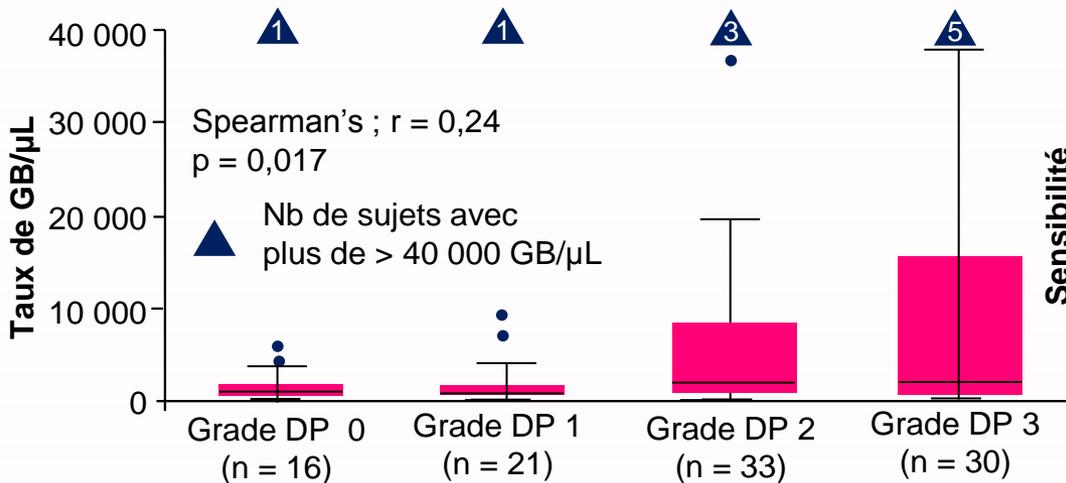


Taux de globules blancs/μL/groupe

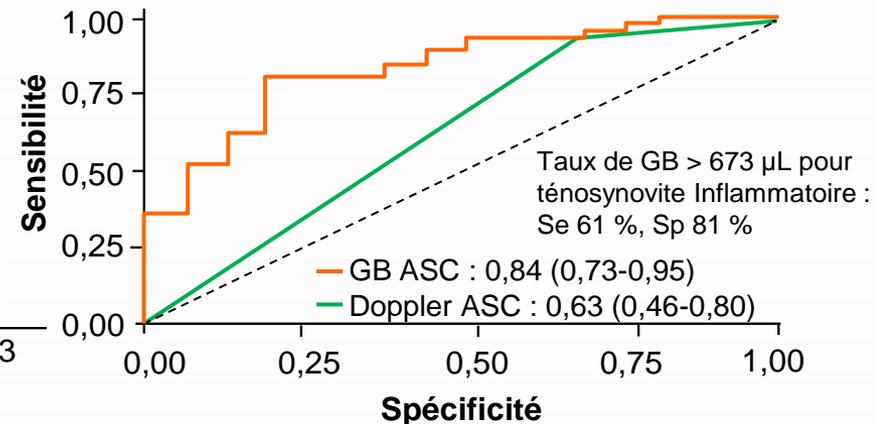


## Résultats (2)

- Faible corrélation entre le taux de leucocytes et l'activité DP de la ténosynovite
- Meilleure compromis pour établir un diagnostic de :
  - Ténosynovites inflammatoires sur le compte de leucocytes
  - Ténosynovite inflammatoire DP+ en échographie



Courbe ROC pour discriminer les TS inflammatoires des TS mécaniques en fonction du compte de GB et de la TS Doppler



➔ Le taux de leucocytes  $673 \mu$ L permet de différencier une ténosynovite mécanique d'une ténosynovite inflammatoire avec une sensibilité de 61 % et une spécificité de 81 %

## Chapitre 2

### Coordination

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

### Rédaction

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

Pr Thao Pham (*Marseille*)

# Spondyloarthrites

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

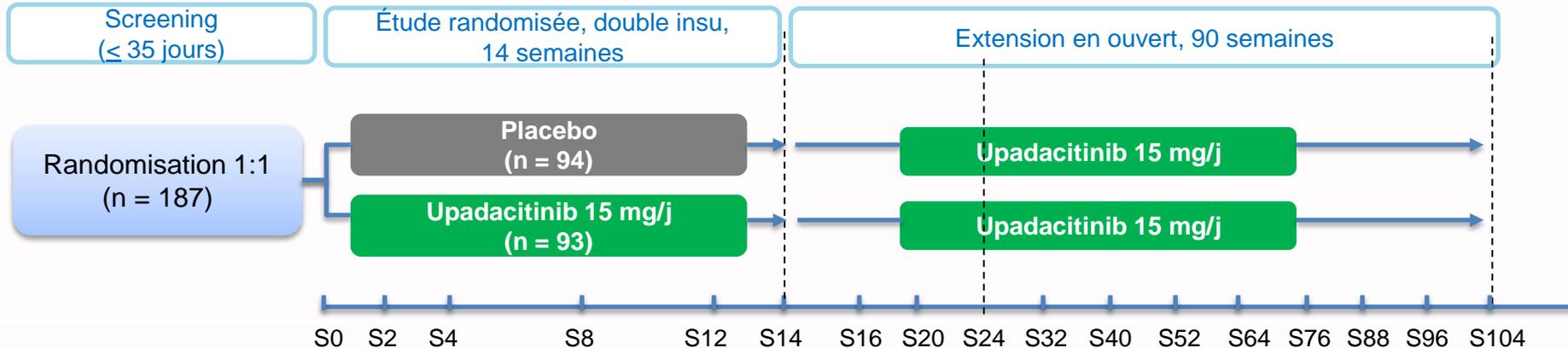
Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 32

**Quelle est l'efficacité  
de l'upadacitinib dans  
la spondylarthrite ankylosante ?**

## Étude SELECT-AXIS 1

- Upadacitinib, inhibiteur de JAK1
- Essai de phase II/III, contrôlé, randomisé, en double insu



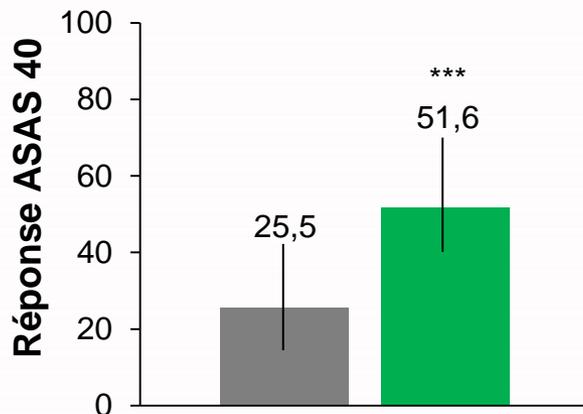
- Critères d'inclusion
  - Spondylarthrite ankylosante, répondant aux critères de New York modifiés
  - Maladie active (BASDAI  $\geq 4$  et EVA douleur rachis  $\geq 4$ )
  - Réponse inadéquate ou intolérance aux AINS
- Critère d'exclusion
  - Exposition antérieure à un biomédicament
- Critère principal d'évaluation : ASAS 40 à S14

## Étude SELECT-AXIS 1

- Caractéristiques initiales des 187 patients
  - Hommes : 70 % ; âge : 45 ans ; HLA-B27 : 75 % ; durée moyenne de la maladie : 7 ans
  - ASDAS : 3,7 ; BASDAI : 6,4 ; CRP > 5 mg/L : 72 %

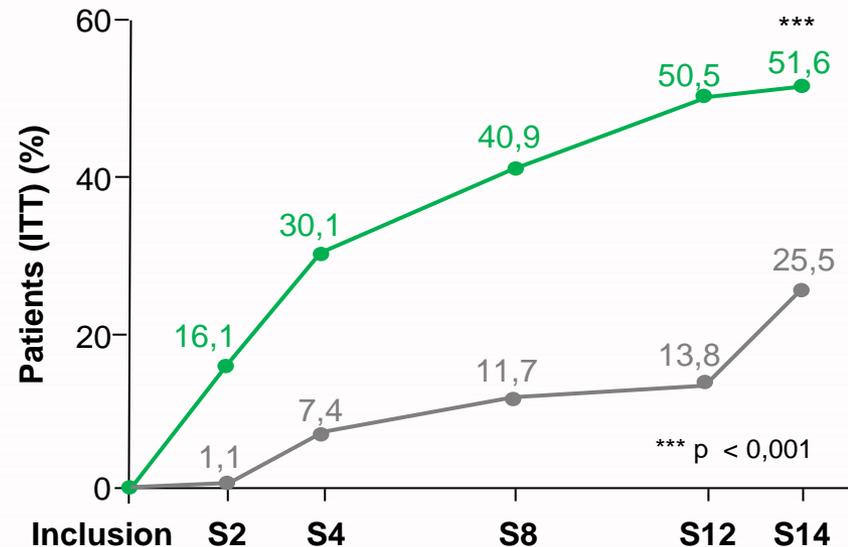
### Répondeurs ASAS 40 à S14 (%)

Différence entre traitements : 26,1 %  
(IC<sub>95</sub> : 12,6-39,5 ; p = 0,0003)



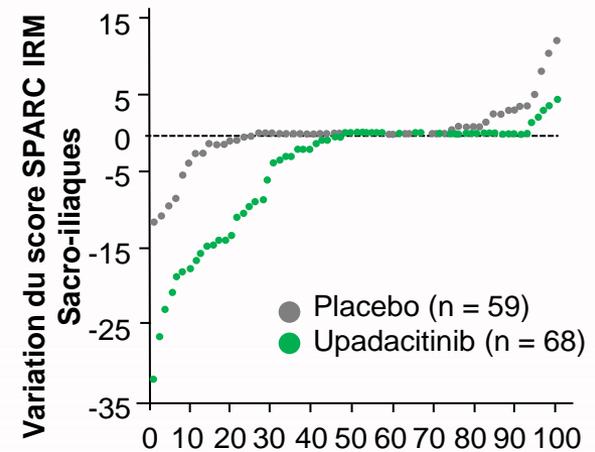
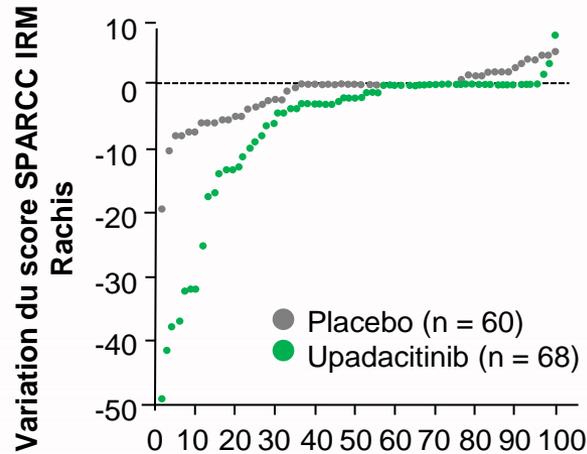
■ Placebo (n = 94)  
■ Upadacitinib 15 mg/j (n = 93)

### Réponse ASAS 40



## Étude SELECT-AXIS 1

Variation du score SPARCC IRM entre S0 et S14  
Percentiles cumulés



- Tolérance

	Placebo	Upadacitinib
Effet indésirable entraînant l'arrêt d'étude	3,2 %	2,2 %
Infections	27,7 %	20,4 %

Aucun cas d'infection grave, de zona, de tumeur maligne, d'événement thromboemboliques veineux ou de décès signalé.

➔ **L'upadacitinib est rapidement efficace dans la SA**

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

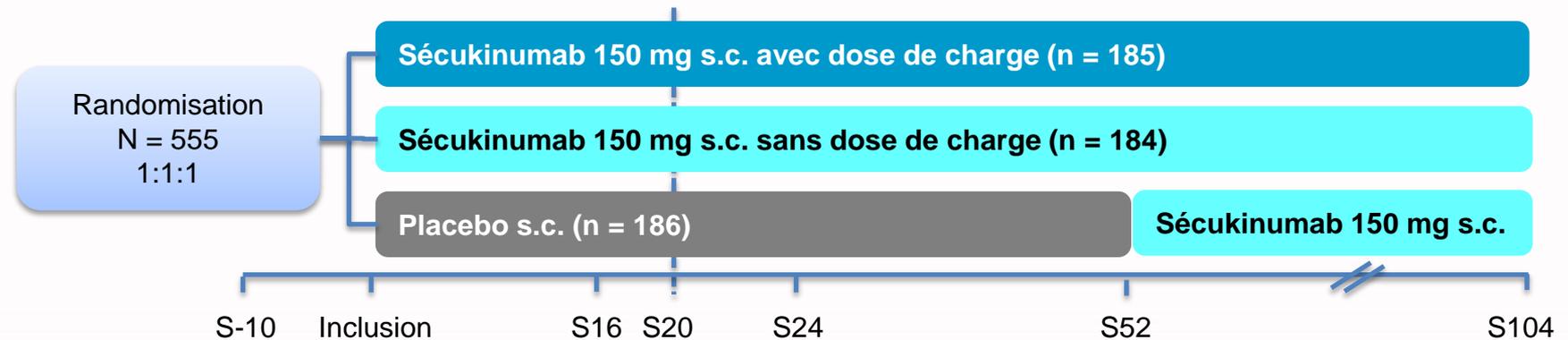
Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 33

**Quelle est l'efficacité  
du sécukinumab  
dans la spondyloarthrite  
non radiographique ?**

## Étude PREVENT

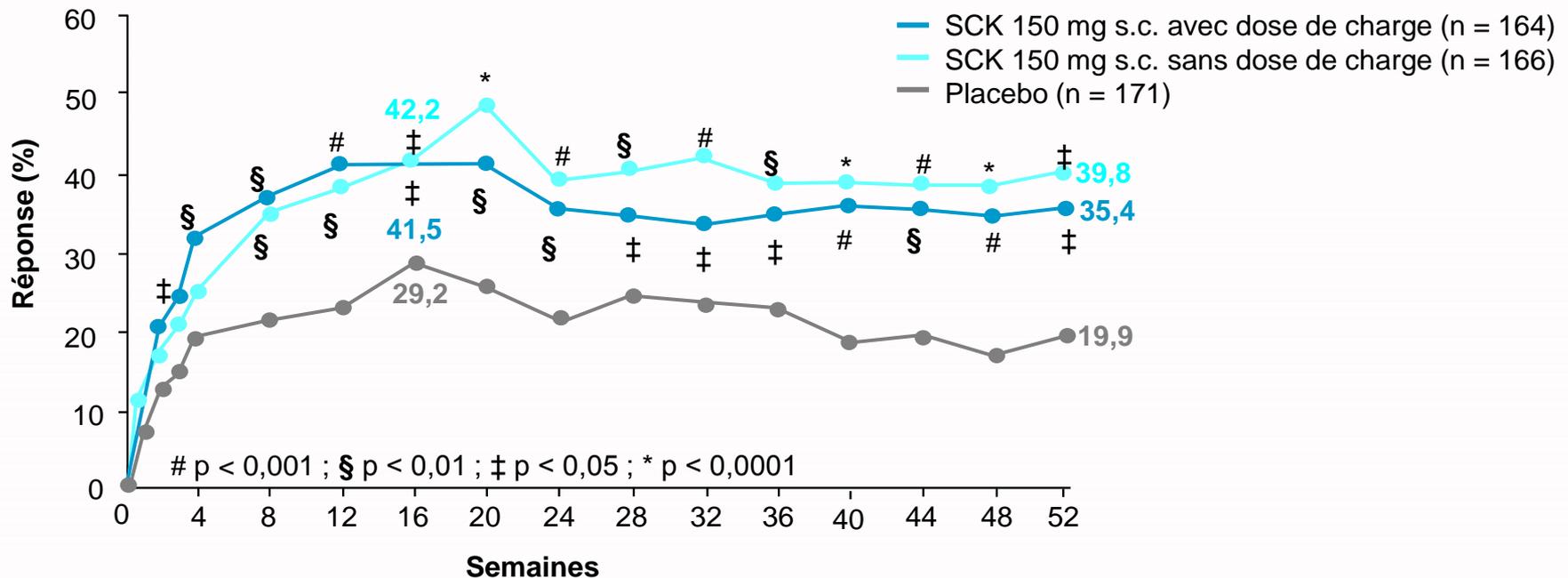
- Essai de phase III, contrôlé, randomisé, en double insu



- Critères d'inclusion
  - Spondyloarthrite axiale, répondant aux critères ASAS, évoluant depuis  $\geq 3$  mois
  - Maladie active (BASDAI  $\geq 4$ , EVA douleur rachis  $\geq 4$ , EVA douleur globale  $\geq 4$ )
  - Au moins un signe objectif d'inflammation (sacro-iliite en IRM et/ou CRP  $> 5$  mg/L)
  - Naïf de biologique ou déjà exposé à  $\leq 1$  anti-TNF
- Critère d'exclusion
  - Sacro-iliite radiographique à la relecture centralisée
- Critère principal d'évaluation
  - ASAS 40 à S16 et S52

- Caractéristiques initiales des 555 patients
  - Femmes : 54 %, âge : 39 ans, HLA-B27 : 69 %, durée de la maladie : 8 ans
  - ASDAS : 3,6 ; BASDAI : 6,9 ; CRP : 11,2 mg/L ; MTX : 9,9 % ; SSZ : 14,7 %

## Réponse ASAS 40 à S16 et S52 chez les patients naïfs de biomédicaments



➔ **Le sécukinumab est un traitement efficace de la spondyloarthrite axiale active**

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

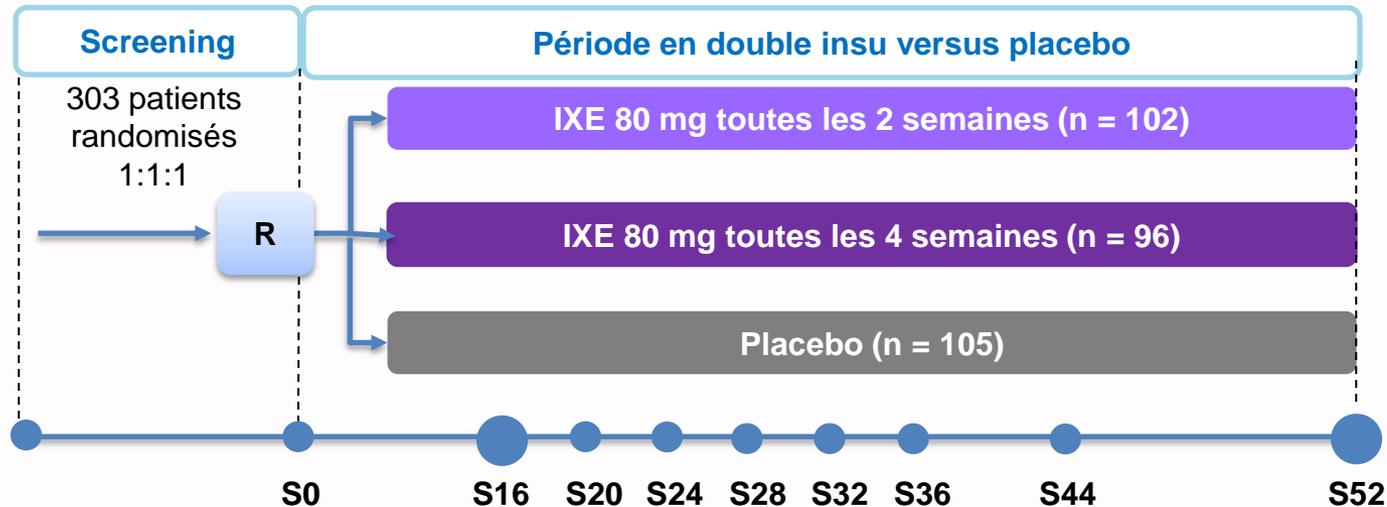
Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 34

**Quelle est l'efficacité  
de l'ixékizumab  
dans la spondyloarthrite  
non radiographique ?**

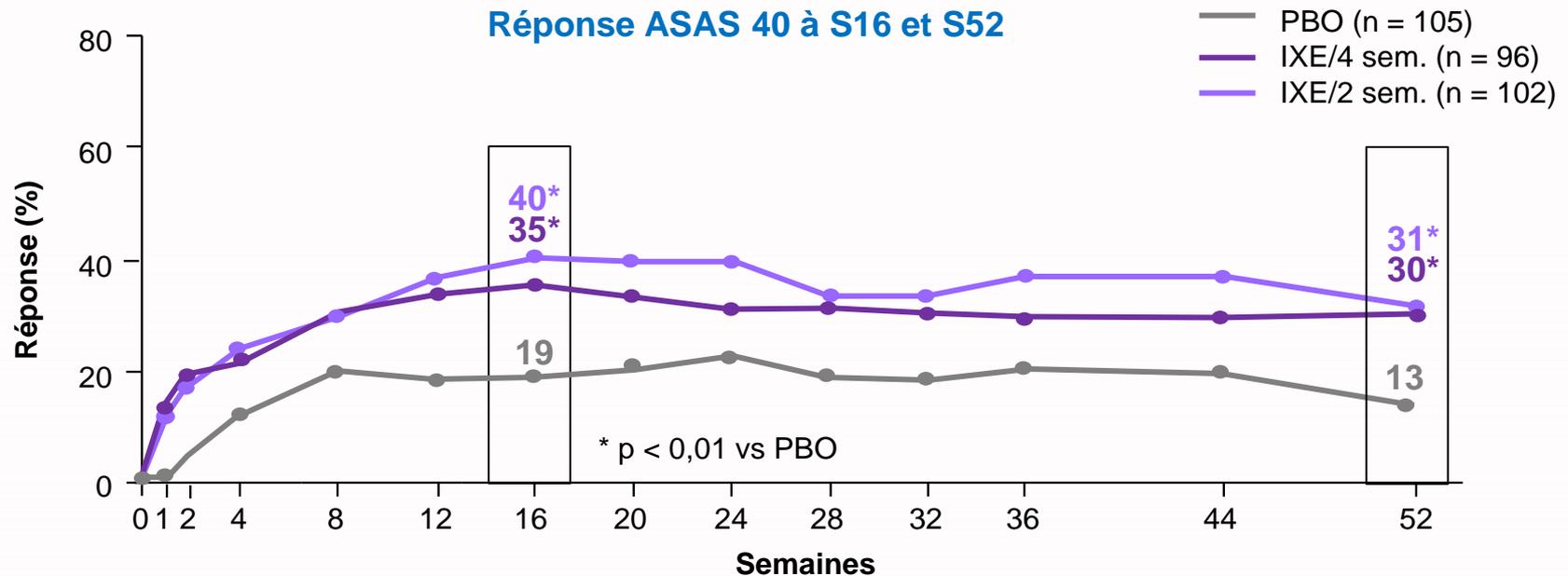
## Étude COAST-X

- Essai de phase III, contrôlé, randomisé, en double insu



- Critères d'inclusion
  - Spondyloarthrite axiale, répondant aux critères ASAS, évoluant depuis  $\geq 3$  mois
  - Maladie active (BASDAI  $\geq 4$  et EVA douleur rachis  $\geq 4$ )
  - Au moins un signe objectif d'inflammation (sacro-iliite en IRM et/ou CRP  $> 5$  mg/L)
  - Réponse inadéquate ou intolérance aux AINS
- Critère d'exclusion
  - Exposition antérieure à un biomédicament
  - Sacro-iliite radiographique
- Critère principal d'évaluation : ASAS 40 à S16 et S52

- Caractéristiques initiales des 303 patients
  - Femmes : 52 %, âge : 40 ans, HLA-B27 : 74 %, durée de la maladie : 10 ans
  - ASDAS : 3,8, BASDAI : 7,2, CRP : 13 mg/L, CRP > 5 mg/L : 56 %, score SPARCC : 6,3



➔ **L'ixékizumab est un traitement efficace de la spondyloarthrite axiale non radiographique active**

**Coordination**

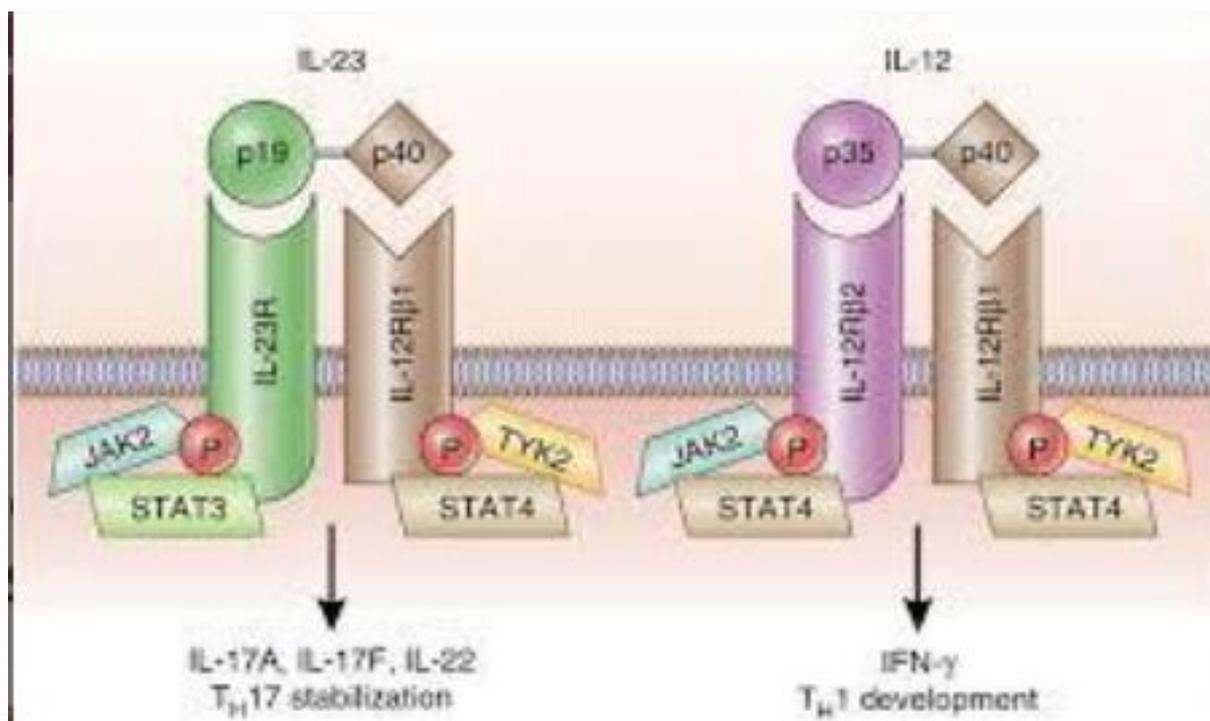
Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

Pr Thao Pham (*Marseille*)

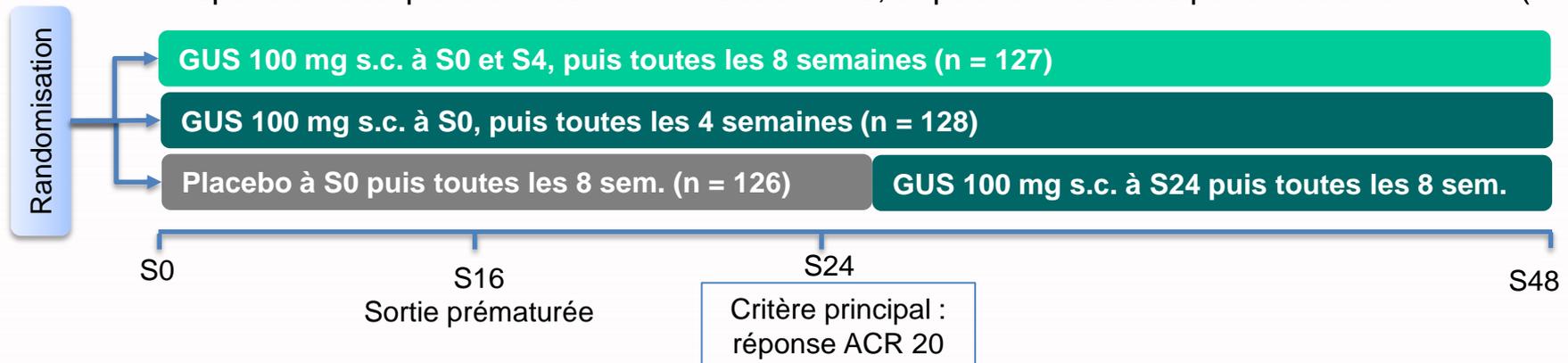
## Question 35

# Quelle est l'efficacité du guselkumab dans le rhumatisme psoriasique ?



## Étude DISCOVER 1 (1)

- Guselkumab : anti-IL-23 p19
- Essai de phase III, contrôlé, randomisé, en double insu
- Critères d'inclusion
  - Rhumatisme psoriasique répondant aux critères CASPAR, évoluant depuis  $\geq 6$  mois
  - NAD  $\geq 3$ , NAG  $\geq 3$ , CRP  $\geq 3$  mg/L
  - En réponse inadéquate aux csDMARD et/ou AINS, et pour un tiers des patients aux anti-TNF ( $\leq 2$ )

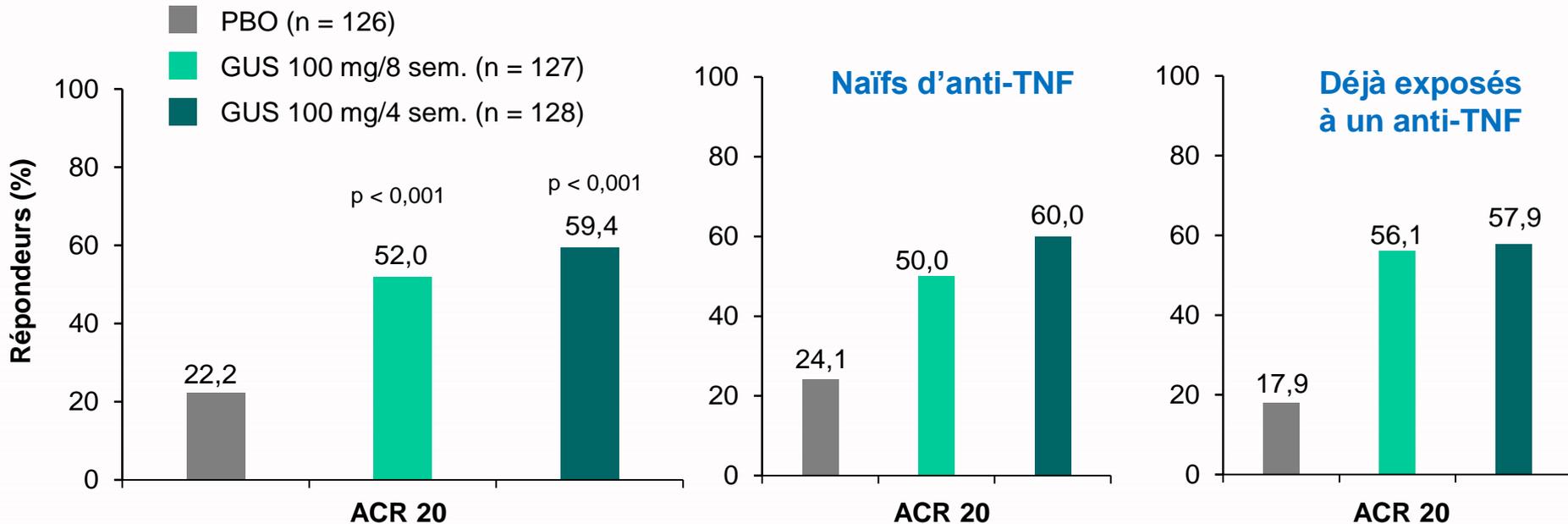


- Caractéristiques des 381 rhumatismes psoriasiques à l'inclusion
  - Hommes : 51,2 % ; âge : 48,4 ans ; IMC : 29 ; exposition aux anti-TNF : 31 % ; csDMARD associé : 64,8 % ; MTX : 55,4 % ; corticoïdes 14,2 %
  - NAG : 8/66 ; NAD : 14/68 ; CRP : 6,6 mg/l ; BSA : 13,4

## Étude DISCOVER 1 (2)

- Résultats

### Réponse ACR 20 à S24 (critère principal)

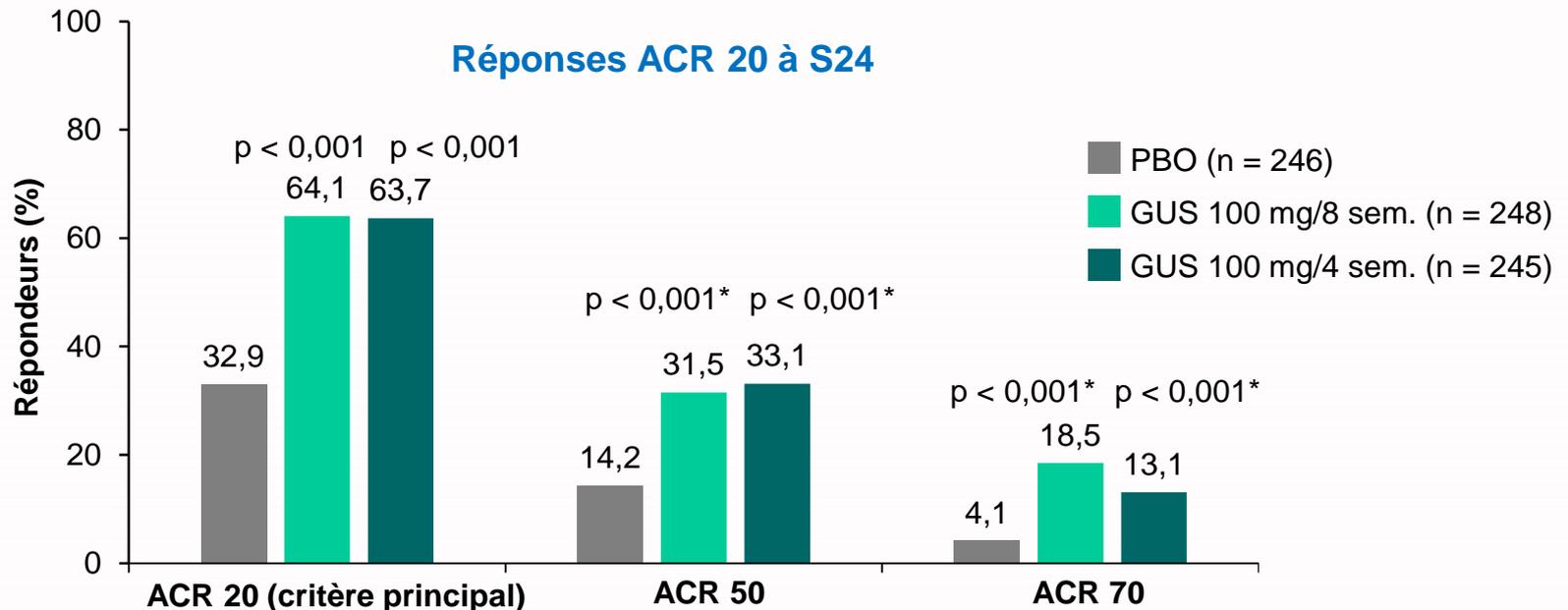


- Critères secondaires à S24

- **PASI 90** – placebo : 11,5 % ; GUS 100/8 sem. : 50,0 % ; GUS 100/4 sem. : 62,9 %
- **MDA** – placebo : 11,1 % ; GUS 100/8 sem. : 23,6 % ; GUS 100/4 sem. : 30,5 %

## Étude DISCOVER 2

- Caractéristiques des 739 rhumatismes psoriasiques à l'inclusion
  - Hommes : 52,5 % ; âge : 45 ans ; IMC : 29
  - NAG : 10/66 ; NAD : 18/68 ; CRP : 12,15 mg/L ; BSA : 17,4



➔ Le gulsekumab est efficace dans le rhumatisme psoriasique, naïf ou déjà exposé aux anti-TNF

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

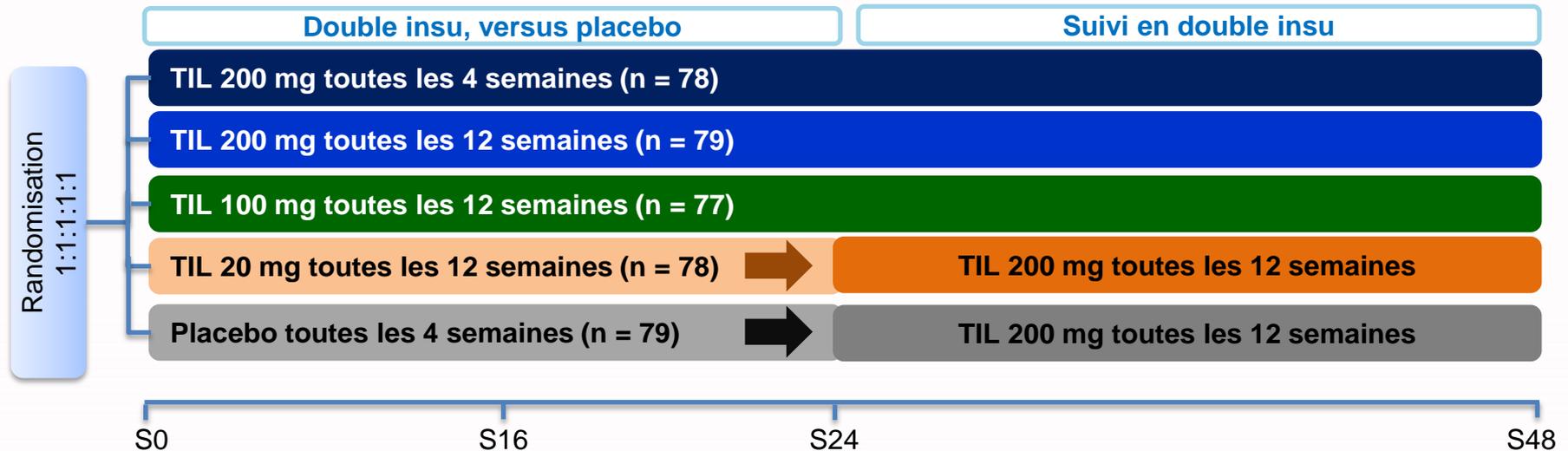
**Rédaction**

Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 36

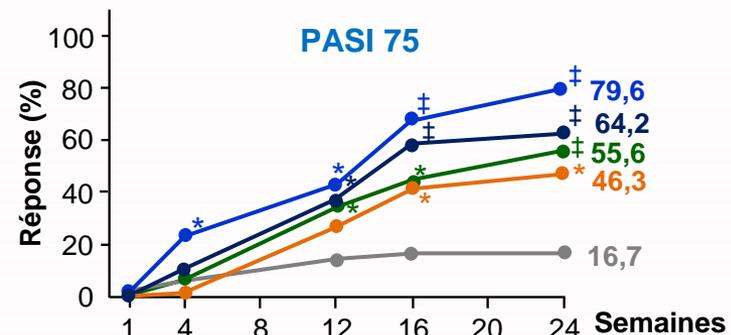
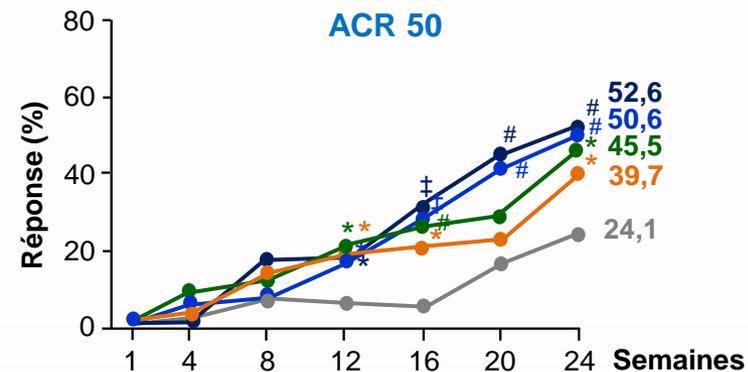
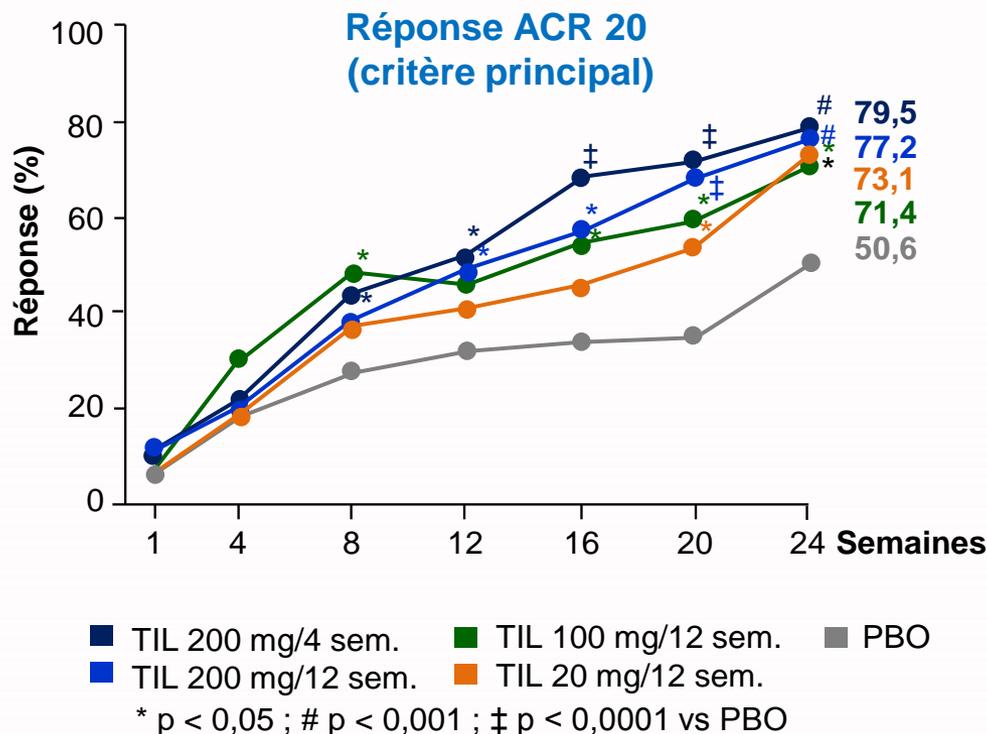
# Quelle est l'efficacité du tildrakizumab dans le rhumatisme psoriasique ?

- Tildrakizumab, inhibiteur spécifique de l'IL-23 p19
- Essai de phase IIb, contrôlé, randomisé, en double insu



- Critères d'inclusion
  - Rhumatisme psoriasique actif
  - Traitement stable depuis  $\geq 3$  mois (MTX  $\leq 25$  mg/sem. et LEF  $\leq 20$  mg/j)
  - Corticoïdes  $\leq 10$  mg/j
- Critères d'exclusion
  - $> 1$  biomédicament antérieur
- Critère d'évaluation principal
  - Réponse ACR 20 à 24 semaines

- Caractéristiques des 391 rhumatismes psoriasiques à l'inclusion
  - Femmes : 54,9 % ; âge : 49 ans ; IMC : 29,5, exposition antérieure à un anti-TNF : 23 % ; NAG : 10/66 ; NAD : 19/68 ; BSA ≥ 3 % : 59 %



➔ **Le tildrakizumab semble efficace dans le rhumatisme psoriasique, à confirmer dans un essai de phase III**

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

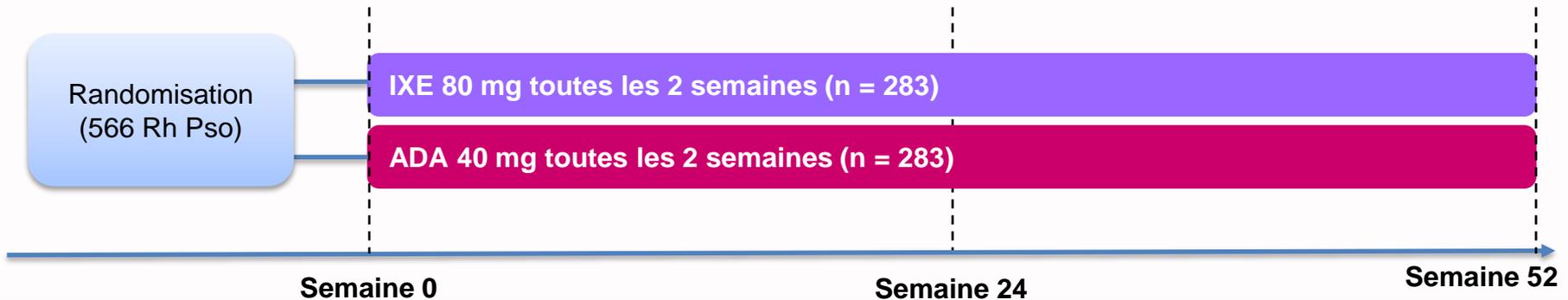
Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 37

**Quels sont les résultats  
de la première étude face-face  
ixékizumab versus adalimumab ?**

## Étude SPIRIT-H2H

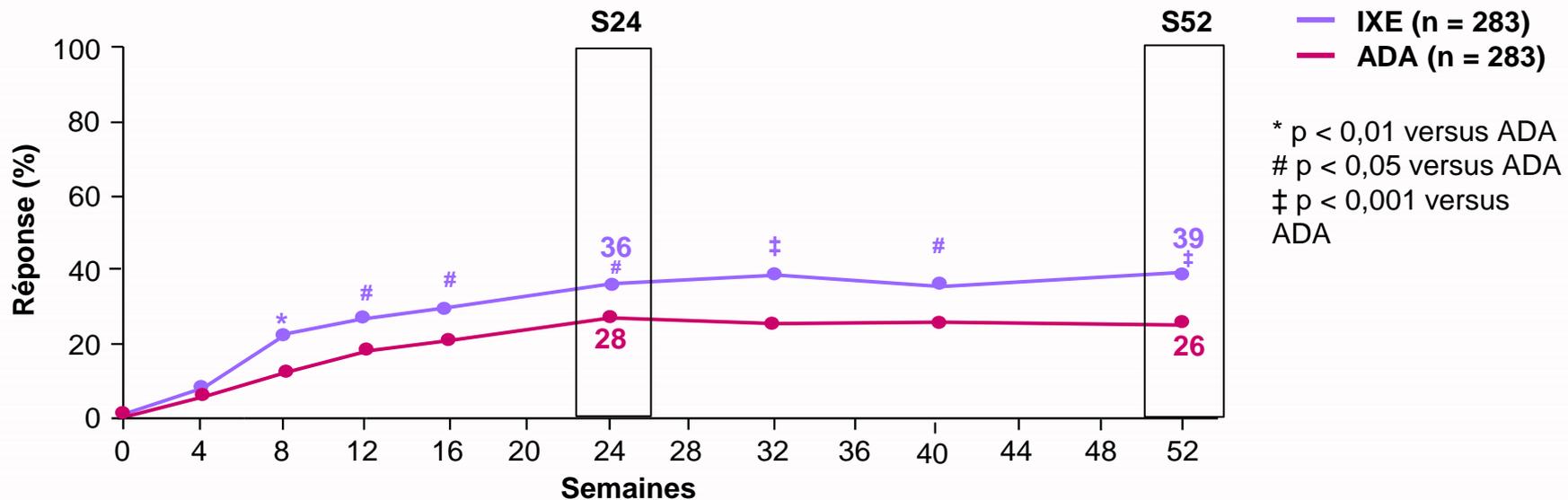
- Essai de phase IIIb/IV, contrôlé, randomisé, en ouvert, en simple aveugle



- Critères d'inclusion
  - Rhumatisme psoriasique répondant aux critères CASPAR, évoluant depuis  $\geq 6$  mois
  - NAD  $\geq 3$ , NAG  $\geq 3$ , BSA  $\geq 3$  %
  - En réponse inadéquate aux csDMARD et/ou AINS
- Critères d'exclusion
  - Exposition antérieure à un biomédicament ou un tsDMARD
- Critère principal d'évaluation
  - ACR 50 + PASI 100 à S24

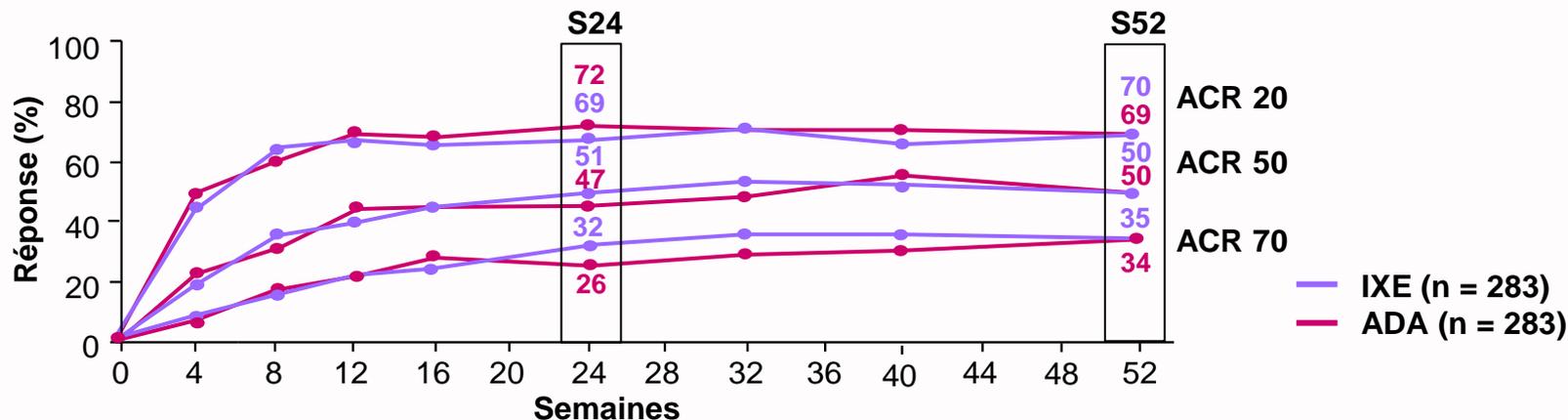
- Caractéristiques des 566 rhumatismes psoriasiques à l'inclusion
  - Femmes : 44,9 % ; âge : 48 ans ; IMC : 30. durée de la maladie : 6 ans
  - NAG : 10/66 ; NAD : 20/68 ; PASI : 7,8 ; CRP : 10 mg/L, MTX : 60 %

## Réponse ACR 50 + PASI 100 à S24 et S52 (critère principal)



# Étude face-face ixékizumab versus adalimumab dans le rhumatisme psoriasique (3)

Réponse ACR 20/50/70 à S24 et S52 (critères secondaires)



Tolérance	Ixékizumab (n = 283)	Adalimumab (n = 283)
Arrêt d'étude dû à un événement indésirable	12 (4,2 %)	21 (7,4 %)
Infections sévères	5 (1,8 %)	8 (2,8 %)
Réaction au point d'injection	30 (11 %)	10 (3,5 %)
MICI	2 (0,7 %)	0
Dépression	5 (1,8 %)	9 (3,2 %)

- ➔ L'ixékizumab et l'adalimumab ont une efficacité similaire sur l'atteinte articulaire du rhumatisme psoriasique
- ➔ L'ixékizumab a une efficacité supérieure à celle de l'adalimumab sur l'atteinte cutanée du rhumatisme psoriasique et sur les critères composites d'activité de la maladie

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

Pr Thao Pham (*Marseille*)

## Question 38

**Quel biologique choisir  
après échec d'un 1<sup>er</sup> anti-TNF  
dans le rhumatisme psoriasique ?**

- **Objectif**

- Comparer le maintien thérapeutique des anti-TNF et des biomédicaments ayant un autre mode d'action après échec à un 1<sup>er</sup> anti-TNF

- **Méthode**

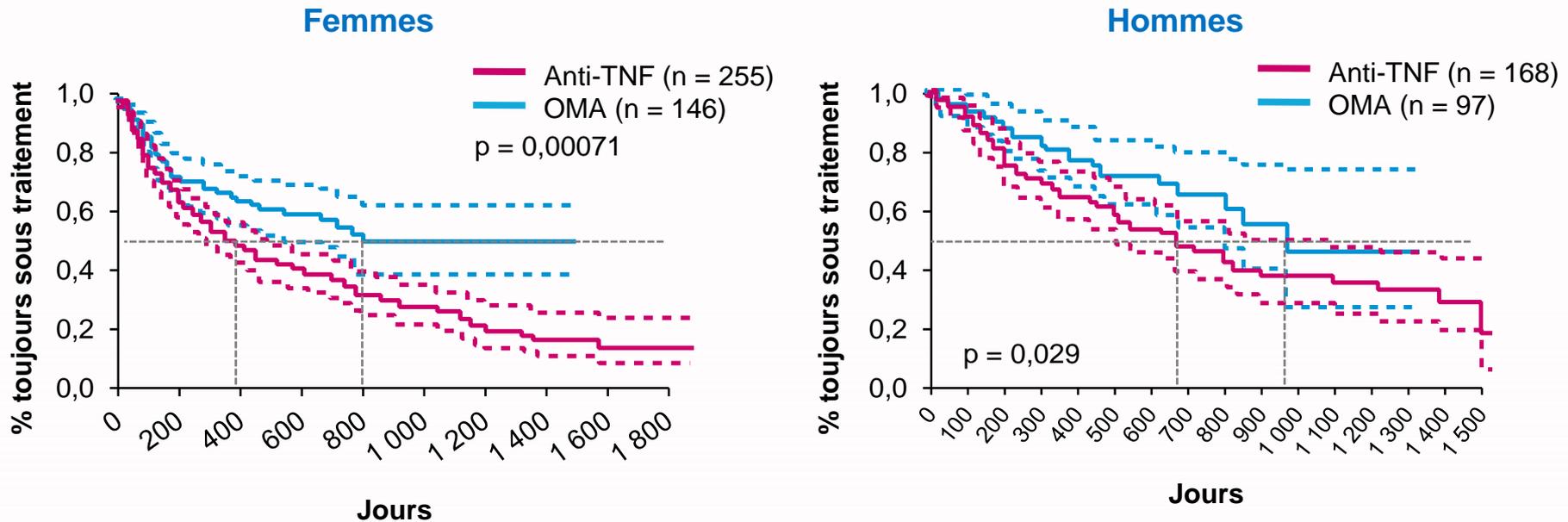
- Rhumatismes psoriasiques de la cohorte SCQM, en échec d'un 1<sup>er</sup> anti-TNF
- Courbes de survie de Kaplan-Meier
- Ajustement : ligne de traitement, âge, IMC, tabac, DAS28

- **Résultats**

- 666 traitements chez 450 patients : 423 anti-TNF et 243 OMA (144 anti-IL-17 et 99 anti-IL-23)
- Ajustement : ligne de traitement, âge, IMC, tabac, DAS28
- À l'inclusion
  - Femmes : 60 %, âge : 51 ans, IMC : 28, durée de la maladie : 11 ans, NAG : 1, NAD : 4
  - Variables similaires dans les 2 groupes : HLA, tabac, MICI, dactylite, atteinte unguéale, statut MDA, qualité de vie
  - Variables différentes entre les 2 groupes : % patients répondant aux critères CASPAR, atteinte cutanée, score d'enthèse, DAS28, exposition antérieure aux OMA, ligne de biomédicament

## Médiane de maintien avant ajustements

- Anti-TNF : 516 jours versus OMA : 989 jours ( $p < 0,0001$ )



## Facteurs associés au maintien thérapeutique après ajustements

- OMA versus anti-TNF : HR = 0,54 [IC<sub>95</sub> : 0,38-0,79],  $p < 0,01$
- Femme versus homme : HR = 1,54 [IC<sub>95</sub> : 1,09-2,17],  $p = 0,01$

➔ Ces résultats suggèrent qu'il serait plus intéressant de changer de famille de biomédicament après échec à un 1<sup>er</sup> anti-TNF

**Coordination**

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

**Rédaction**

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

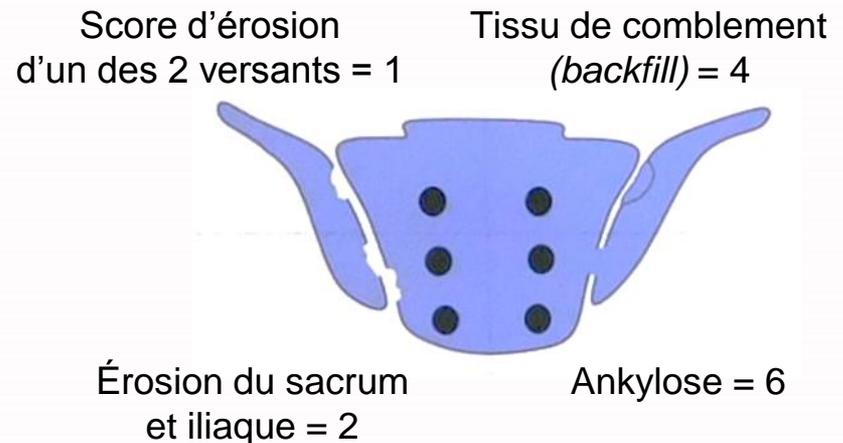
## Question 39

**Existe-t-il un ralentissement de la progression structurale des SpA traitées pendant 5 ans par anti-TNF ?**

- Étude BIOSPA : suivi annuel en IRM pendant 5 ans de 33 SpA axiales traitées par anti-TNF (instauration à J0)
- Objectif : évaluer la progression structurale sous traitement
- Évaluation clinique et IRM
  - SPARCC inflammatoire : œdème (intensité et étendue)
  - SPARCC structural : érosion, tissu de comblement et ankylose
  - Chaque lésion structurale est gradée de la manière suivante :

- Érosion = 1 point (1 versant articulaire)  
Érosion = 2 points (atteinte des 2 versants articulaires)
- Tissu de comblement (*backfill*) = 4 points
- Ankylose = 6 points

**Score total (0-120)** : somme des scores érosion, tissu de comblement et ankylose



## Résultats

- Diminution de l'inflammation à 5 ans de 50 %
- Faible progression des scores érosion et ankylose à 5 ans, discrète régression du score du tissu de comblement
- La cinétique de progression des lésions structurales ralentit fortement à partir de la seconde année

### Progression du score SPARCC structural sur 5 ans

Temps	0-46 sem.	46 sem. -2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans
$\Delta$ score IRM structural/ année précédente (ET)	4,2 (7,3)	0,8 (2,3)	0,9 (10,7)	0,3 (7,1)	2,6 (8,9)

➔ **Ralentissement de la progression des lésions structurales des articulations sacro-iliaques sous anti-TNF à 5 ans**

➔ **Confirmation sur une population plus importante**