

Question 31

Quelles sont les dernières recommandations de l'EULAR sur la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2 ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala

Analyse systématique de la littérature jusqu'au 29 janvier 2021

- Sur 6 665 articles, 49 ont été inclus (29 sur l'incidence de l'infection à SARS-CoV-2, 15 sur les facteurs de risque et 5 sur les deux)
- Les patients souffrant de rhumatismes ne sont pas plus à risque d'infection à SARS-CoV-2
- Quelques études suggèrent une augmentation du risque d'hospitalisation chez ces patients, mais il n'y a pas plus de mortalité par rapport à la population générale
- Concernant les facteurs de risque chez ces patients
 - Le risque de développer une infection à SARS-CoV-2 (sévère) est augmenté par l'âge, le sexe masculin, l'obésité, les maladies CV, le diabète et les atteintes pulmonaires (idem population générale)
 - Une étude retrouve une augmentation du risque de mortalité avec l'activité modérée et élevée de la maladie
 - Une étude retrouve une augmentation du risque d'hospitalisation dans les maladies auto-inflammatoires et certaines connectivites, mais les données sont contradictoires

Analyse systématique de la littérature jusqu'au 29 janvier 2021

- Concernant les traitements
 - Les AINS et l'hydroxychloroquine ne modifient pas le risque d'infection à SARS-CoV-2 (ni aggravation, ni amélioration)
 - Il existe une augmentation du risque d'hospitalisations et de décès avec la prise de corticoïdes (nombreuses études), notamment avec une dose > 10 mg/j (1 étude)
 - Il existe une augmentation du risque d'hospitalisation et de décès avec la prise de RTX (2 études)
- ➔ **Des données rassurantes sur infection à SARS-CoV-2 et rhumatismes inflammatoires : une incidence et des facteurs de risque similaires à la population générale**
- ➔ **Attention aux patients sous corticothérapie (> 10 mg/j) et aux patients sous RTX**

Question 32

Les traitements ciblés sont-ils associés à la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 dans la PR ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala

2 869 PR avec infection à SARS-CoV-2 entre mars 2020 et avril 2021

- Âge moyen ≈ 57 ans, ≈ 80 % de femmes, ≈ 35 % Europe
- 237 ABA, 364 RTX, 563 anti-JAK, 317 anti-IL-6, 1 388 anti-TNF
- Les patients sous RTX présentaient plus de comorbidités
 - Pneumopathies interstitielles (PI) : 11 % vs 1,4 % sous anti-TNF
 - Cancers : 7,4 % vs 0,9 % sous anti-TNF

Associations entre b/tsDMARD et sévérité de la Covid-19 (n = 2 869)

OR (IC ₉₅)	ABA	RTX	Anti-IL-6	Anti-JAK	Anti-TNF
Analyse principale : multivariée*	1,26 (0,88-1,80)	4,15 (3,16-5,44)	0,81 (0,56-1,18)	2,06 (1,60-2,65)	Réf.
Analyses de sensibilité					
Exclusion des PI et des cancers (n = 2 704)	1,18 (0,79-1,76)	4,34 (3,23-5,82)	0,81 (0,54-1,21)	2,14 (1,64-2,79)	Réf.
Apparié sur un score de propension	1,60 (1,02-2,51)	4,70 (3,31-6,65)	0,76 (0,46-1,23)	2,09 (1,50-2,90)	Réf.

* Ajustée sur âge, sexe, région, date d'inclusion, obésité, tabagisme, csDMARD, corticoïdes : utilisation/dose.
Comorbidités : cancer, activité de la PR, etc.

2 869 PR avec infection à SARS-CoV-2 entre mars 2020 et janvier 2021

OR (IC ₉₅)	ABA	RTX	Anti-IL6	Anti-JAK	Anti-TNF
Hospitalisation	1,18 (0,76-1,82)	4,53 (3,32-6,18)	0,84 (0,53-1,33)	2,40 (1,78-3,24)	Réf.
Hospitalisation avec oxygène ou ventilation	1,12 (0,70-1,81)	2,87 (2,03-4,06)	0,72 (0,43-1,20)	1,55 (1,04-2,18)	Réf.
Intubation	1,41 (0,94-2,10)	4,34 (3,08-5,33)	0,75 (0,51-1,10)	2,03 (1,59-2,62)	Réf.
Décès	1,46 (0,72-2,89)	4,57 (3,32-9,01)	1,13 (0,50-2,59)	2,04 (1,58-2,68)	Réf.

* Ajustée sur âge, sexe, région, date d'inclusion, obésité, tabagisme, csDMARD, corticoïdes : utilisation/dose. Comorbidités, cancer, activité de la PR, etc.

→ Augmentation du risque d'infections à SARS-CoV-2 sévères

- sous RTX (× 4 par rapport aux anti-TNF)
- sous anti-JAK (× 2 par rapport aux anti-TNF)

Question 33

Vaccins à ARN et maladies auto-immunes : un risque de poussée ?

Coordination

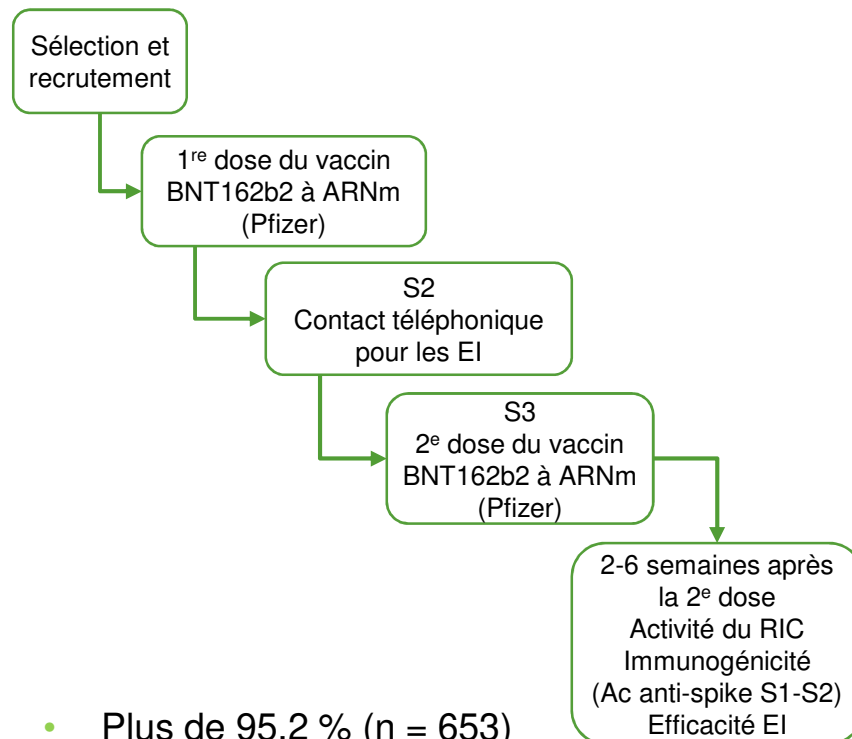
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

Les patients atteints de rhumatisme inflammatoire ont été classés tôt dans la liste des populations à risque à vacciner en priorité contre la Covid-19

- Étude prospective de 6 semaines réalisée en Israël, où, très rapidement, une grande partie de la population a été vaccinée (vaccin BNT162b2 ARNm)



- Plus de 95,2 % (n = 653) des patients RIC étaient traités par immunomodulateurs

Caractéristiques de la population

	n	Âge (médiane, intervalle)	Femmes (%)	Durée de la maladie	Vaccin anti-grippal
Sujets sains	121	49,5 (18-90)	78 (65,6)	—	50 (79,3)
RIC	686	59 (19-88)	475 (69,3)	—	550 (78,4)
PR	263	64 (20-88)	224 (82)	10 (0-50)	217 (81,5)
RhPso	167	54,5 (20-86)	79 (47,3)	8 (0-68)	121 (73,3)
AxSpA	74	48,5 (21-83)	41 (55,5)	10 (1-51)	55 (73,5)
LES	102	46 (22-80)	90 (12)	14 (0-44)	76 (76,7)
CTD	20	64 (34-76)	15 (75)	2 (1-21)	19 (95)
Vascularites	73				
Gros troncs	21	70 (26-87)	13 (86,6)	2,5 (0-12)	20 (95)
ANCA	27	60 (26-85)	11 (50)	4 (0,75-28)	20 (95)
Autres	25	56 (19-77)	9 (50)	6 (0,5-35)	19 (76)

Immunogénicité

Population	n	Taux de séropositivité, n (%)	Titres d'Ac anti-S1/S2, moy ± DS, BAU/mL
Sujets sains	121	121 (100)	218,60 ± 82,06
RIC (tous)	686	590 (86,0)	132,9 ± 91,7

- Le RTX diminue le plus l'immunogénicité (39 % de séropositivité)
- L'âge diminue aussi la séropositivité (79 % chez les > de 65 ans)

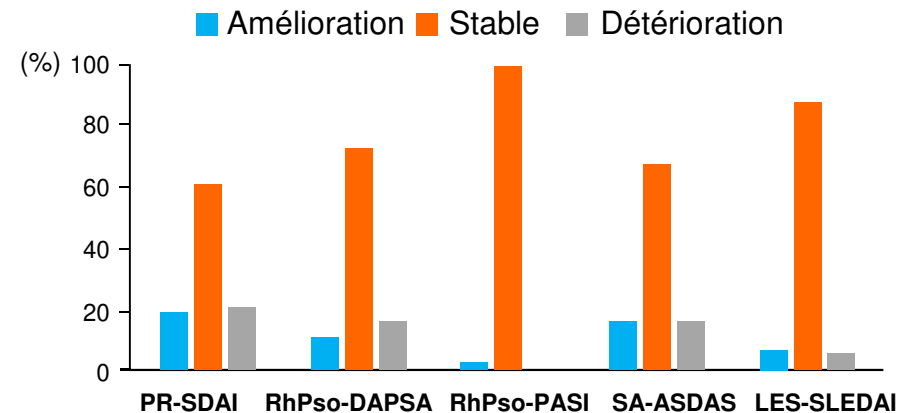
Effets indésirables

- Mêmes prévalence et type d'EI que chez les sujets sains
- El d'intérêt chez les patients
 - 2 uvéites
 - 1 herpès
 - 1 péricardite
 - 6 zonas
 - + 3 décès

Efficacité vaccinale

- 1 sujet sain a eu une forme modérée de Covid malgré la vaccination
- 1 patient (qui était resté séronégatif) est décédé d'une forme sévère de Covid

Effets sur le RIC



→ Le vaccin BNT162b2 semble avoir une efficacité correcte et une bonne tolérance chez les patients RIC

→ Il n'y a pas de signal de poussée postvaccinale de la maladie

Question 34

Quel traitement validé pour la dermatomyosite ?

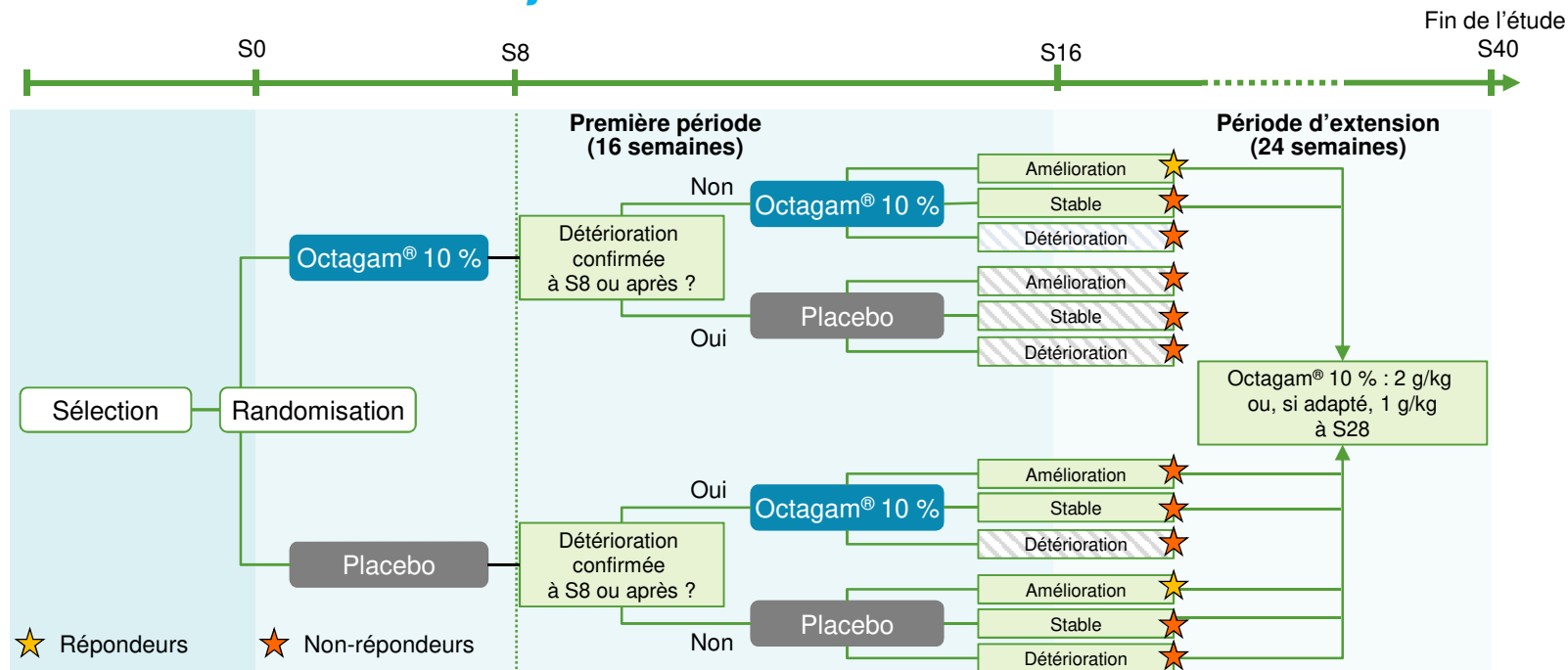
Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

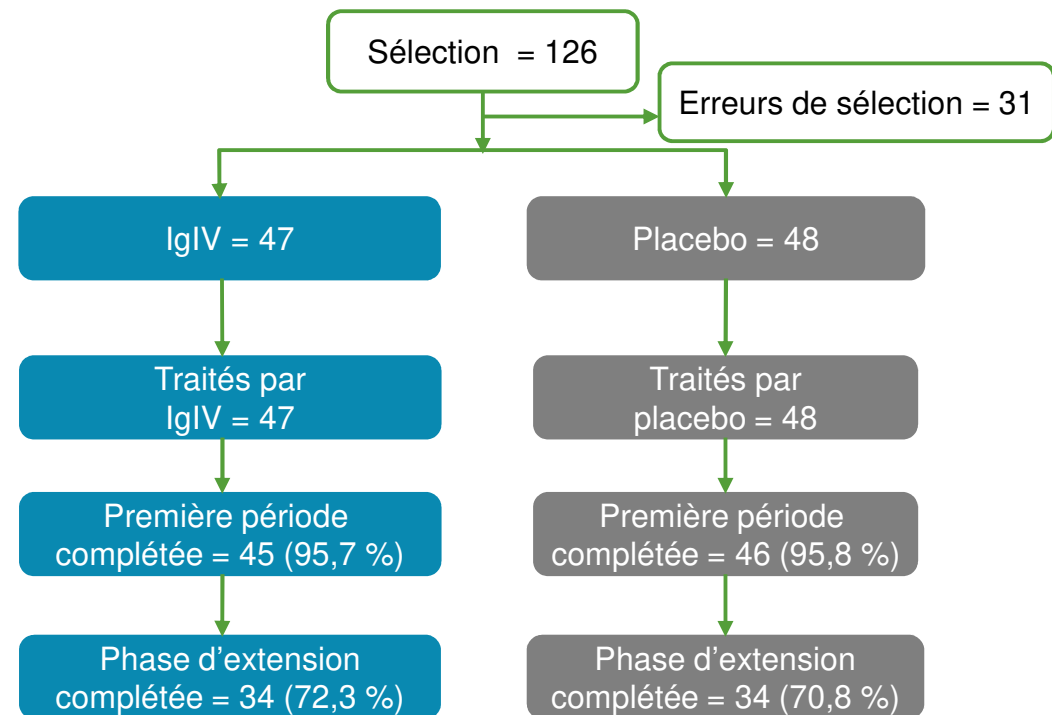
*Les IgIV font déjà partie de l'arsenal thérapeutique de la DM,
mais leur efficacité n'a jamais été correctement validée*



Arrêt à S16

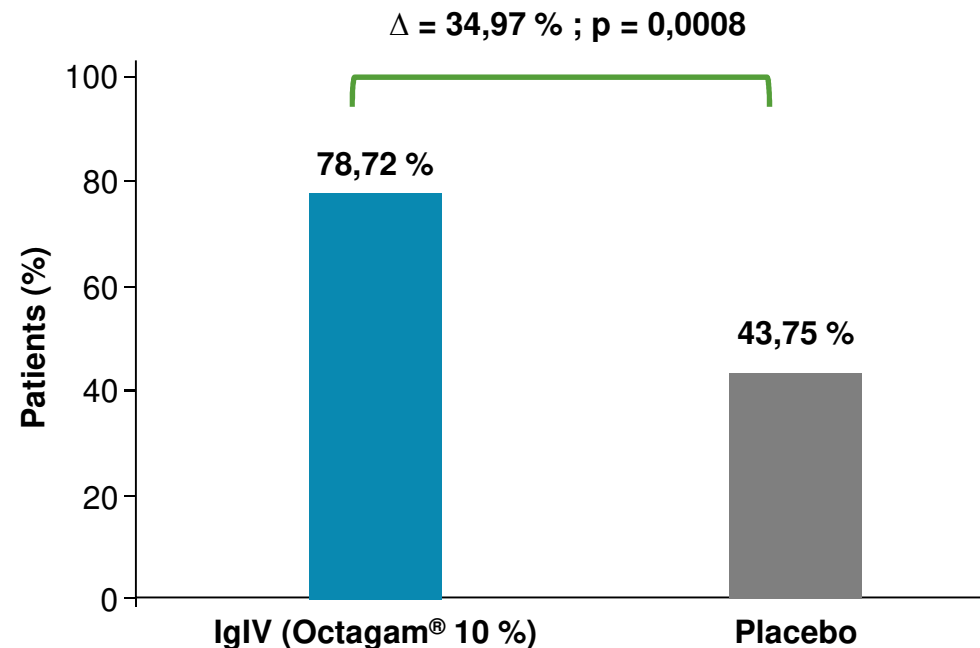
- Objectif de l'étude ProDERM : évaluer l'efficacité et la tolérance des IgIV chez les patients atteints de DM
- Méthode : essai clinique multicentrique de phase III, en double aveugle, randomisé, contre placebo

- 95 patients inclus
 - Tous présentaient une atteinte musculaire symétrique et un rash typique
 - La majorité remplissaient les critères de Peter et Bohan
 - Moyenne d'âge de 53 ans
 - 75 % de femmes
 - 92 % de Caucasiens



➔ **Critère d'évaluation principal : proportion de répondeurs à S16 (amélioration du TIS $\geq$ 20 points) sans aggravation clinique lors de 2 visites consécutives**

Le critère de jugement principal a été atteint



- La tolérance a été satisfaisante et conforme à ce qui était connu pour les IgIV
- ➔ **Il s'agit du premier grand essai international de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, démontrant l'efficacité et la sécurité des IgIV dans le traitement des patients atteints de DM**

Question 35

Quoi de neuf pour le traitement de l'artérite à cellules géantes ?

Coordination

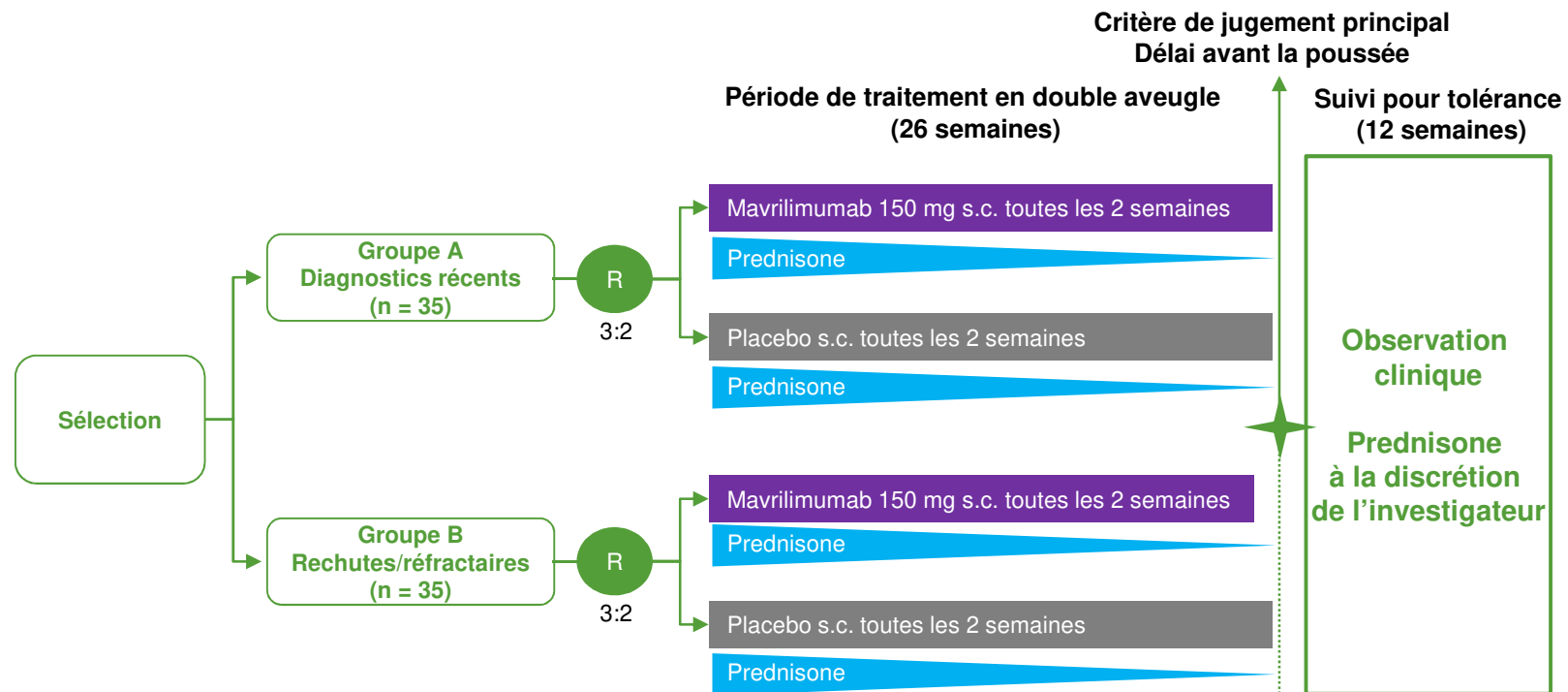
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

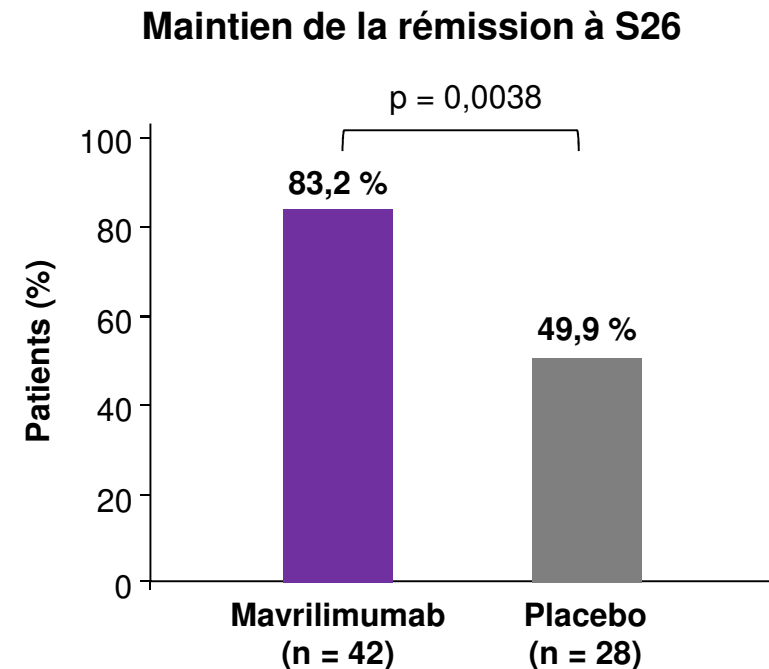
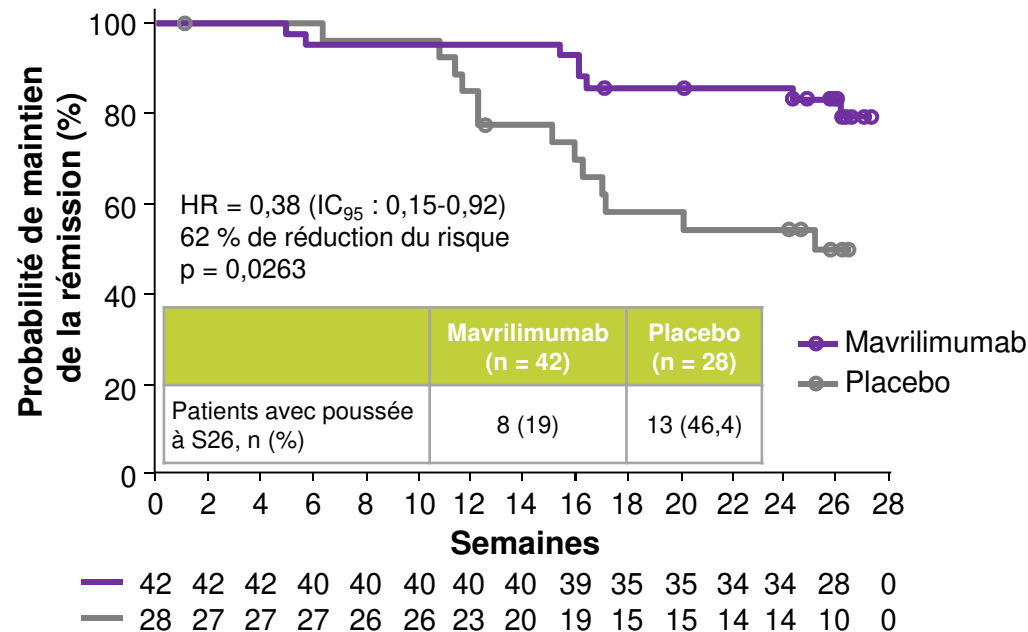
Le mavrilimumab, inhibiteur du GM-CSF cible à fois la voie des Th1 et des Th17

- Essai clinique de phase II, randomisé, en double aveugle, contre placebo



- Critère primaire d'efficacité** : délai jusqu'à la 1^{re} poussée évalué à S26 chez tous les patients traités

- 70 patients inclus (35 nouvelles ACG, 35 ACG réfractaires)
 - Moyenne d'âge de 69,7 ans
 - 71,4 % de femmes



- La tolérance a été satisfaisante, identique à celle du placebo
- ➔ **Le mavrilimumab s'est révélé supérieur au placebo sur les critères d'efficacité primaire et secondaire, à savoir le délai jusqu'à la 1^{re} poussée et le maintien de la rémission évalués à S26**

Question 36

Quoi de neuf pour le traitement du lupus ?

Coordination

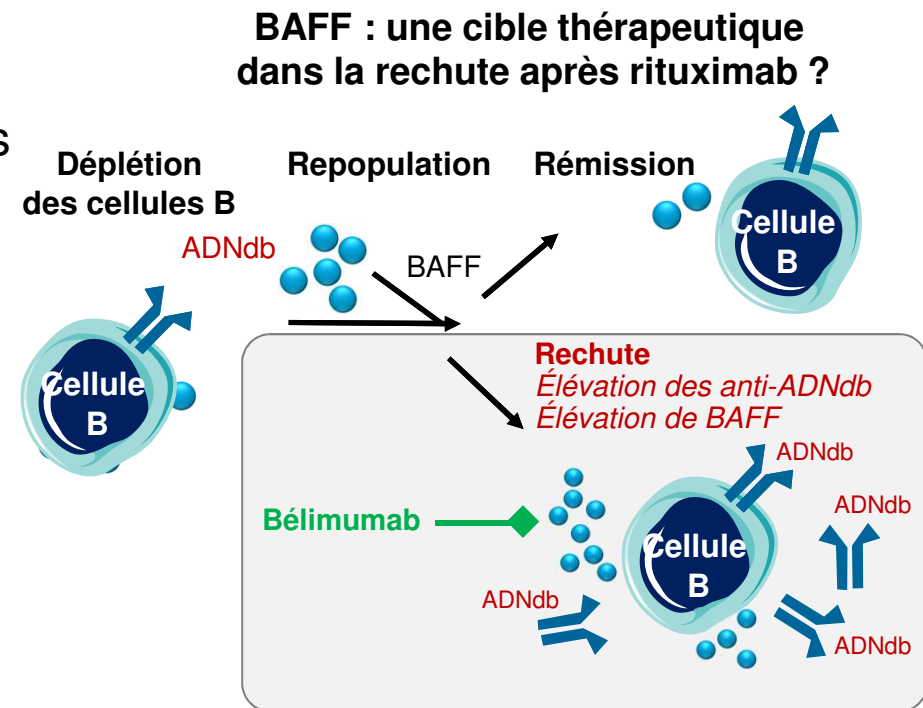
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

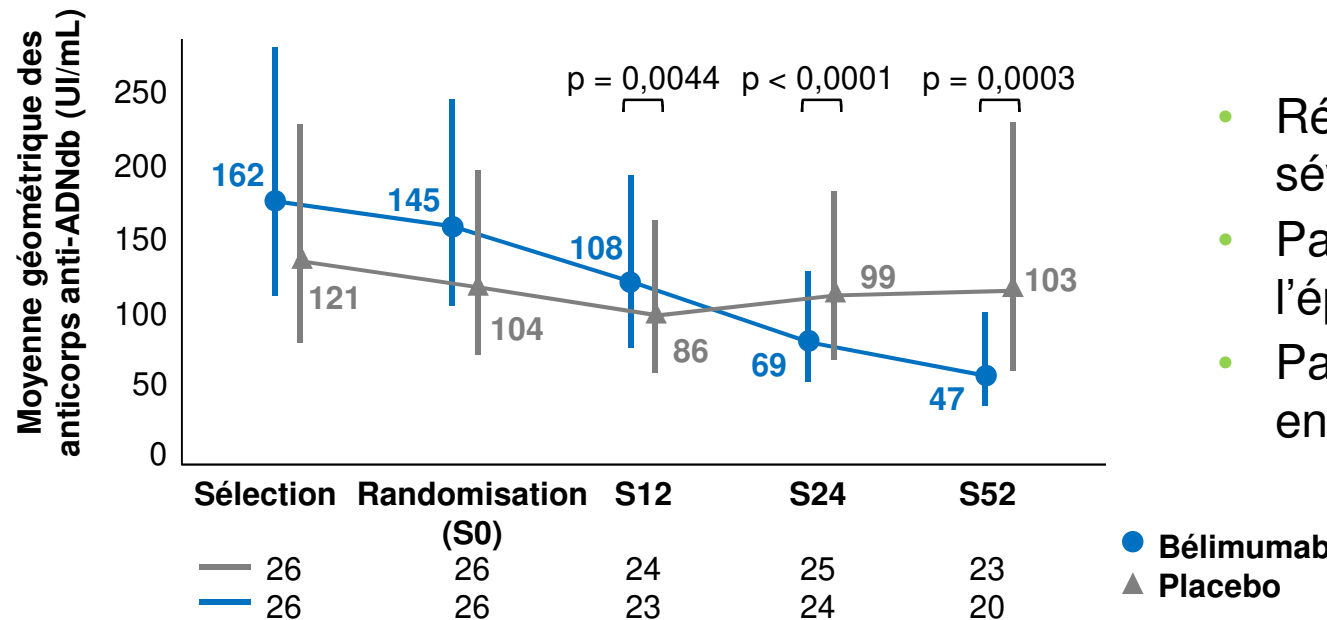
Le rituximab seul semble insuffisant pour traiter le lupus dans les essais cliniques randomisés contre placebo

- Le rituximab augmente les taux de BAFF, ce qui a été associé à des poussées ultérieures de lupus
- Hypothèse** : les niveaux élevés de BAFF après rituximab limitent son efficacité dans le lupus
- Efficacité du bélimumab (anticorps monoclonal anti-BAFF) administré après le rituximab ?



→ **Étude BEAT-LUPUS** (*Belimumab after B cell depletion in SLE*) : essai clinique de phase IIb de 52 semaines, randomisé, en double aveugle, contre placebo

Critère principal de jugement : taux sériques d'anticorps IgG anti-ADN double brin à 52 semaines



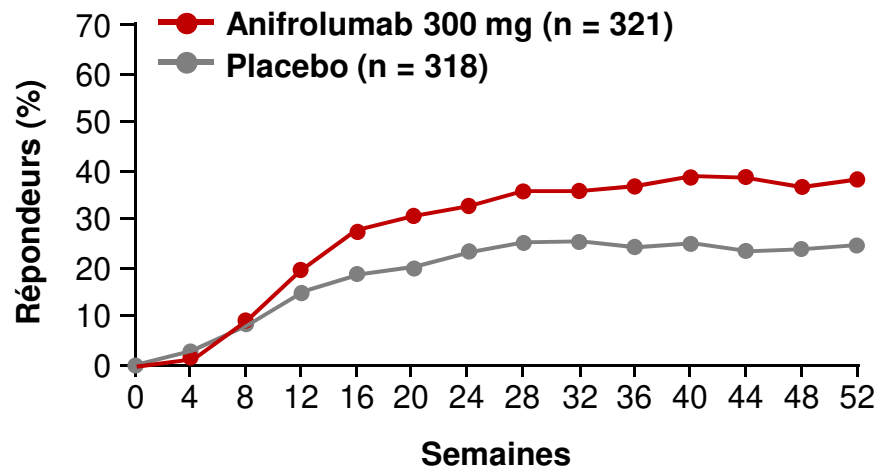
- Réduction des poussées sévères (BILAG A)
- Pas de supériorité sur l'épargne cortisonique
- Pas de signal négatif en termes de tolérance

- ➔ L'adjonction de bélimumab au rituximab dans le traitement du lupus pourrait être une stratégie intéressante pour réduire le risque de rechute
- ➔ Un essai de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer ces résultats

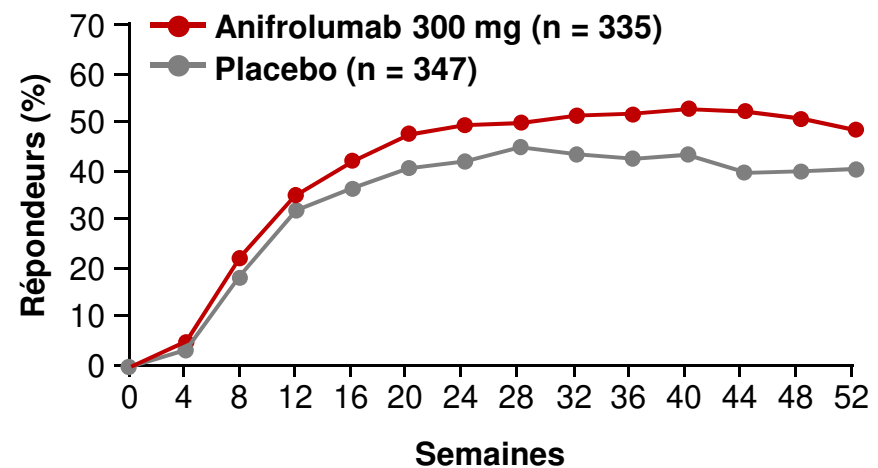
Les résultats des essais TULIP-1 et TULIP-2 ont été combinés dans une analyse post hoc

- **Objectif** : évaluer la réponse cutané-articulaire chez 360 patients traités par anifrolumab versus 366 traités par placebo

Efficacité de l'anifrolumab : éruption cutanée



Efficacité de l'anifrolumab : arthrite



- ➔ **Confirmation de l'effet cutané-articulaire des essais de phase III de l'anifrolumab dans le traitement du lupus**
- ➔ **Indication possible aussi chez les patients avec une signature IFN faible**

Question 37

Quelles sont les opportunités thérapeutiques pour le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

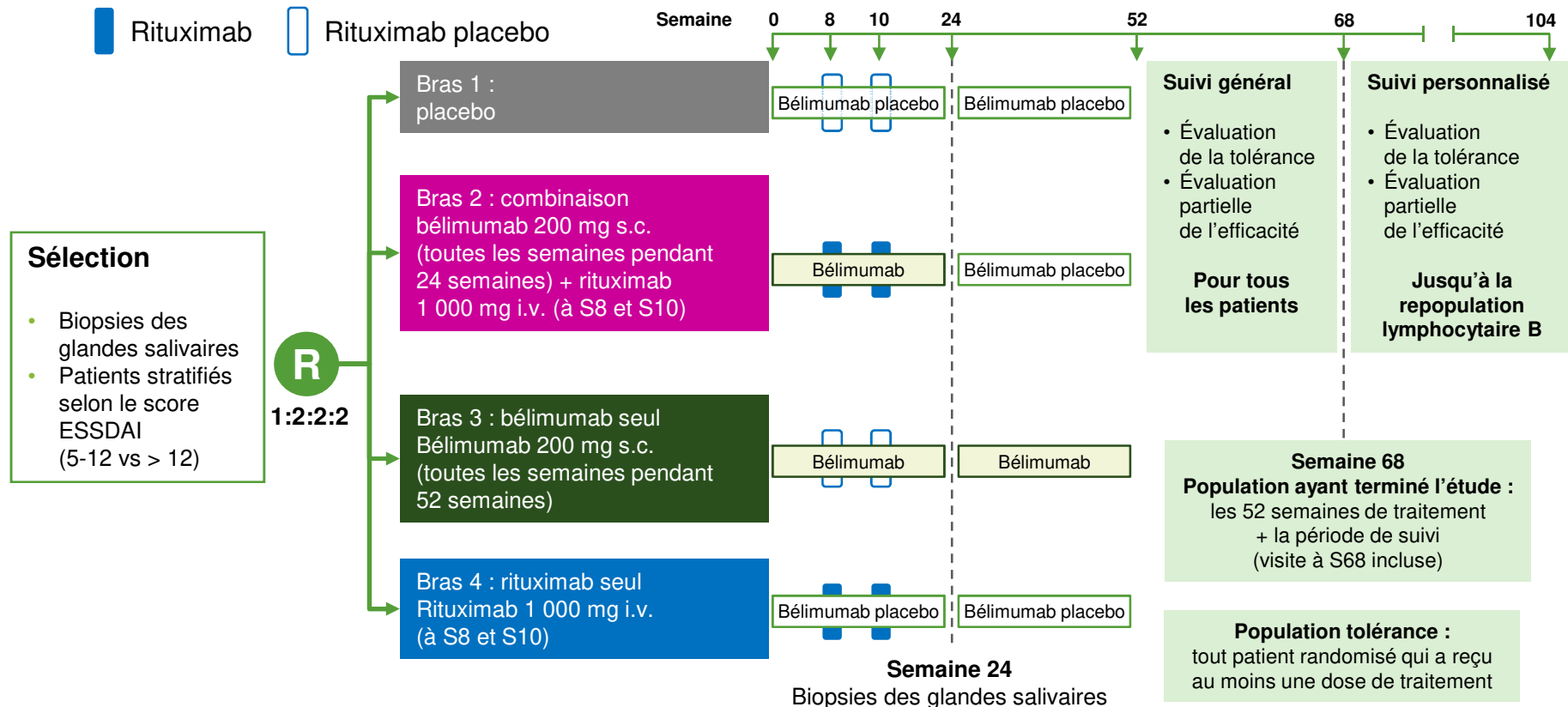
Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

Rituximab et bélimumab dans le traitement du syndrome de Goujerot-Sjögren (sGS) (1)

122

Essai de phase II randomisé contre placebo testant la combinaison bélimumab s.c. et rituximab : évaluation de la tolérance



→ 86 patients inclus, dont 70 % ont terminé l'étude

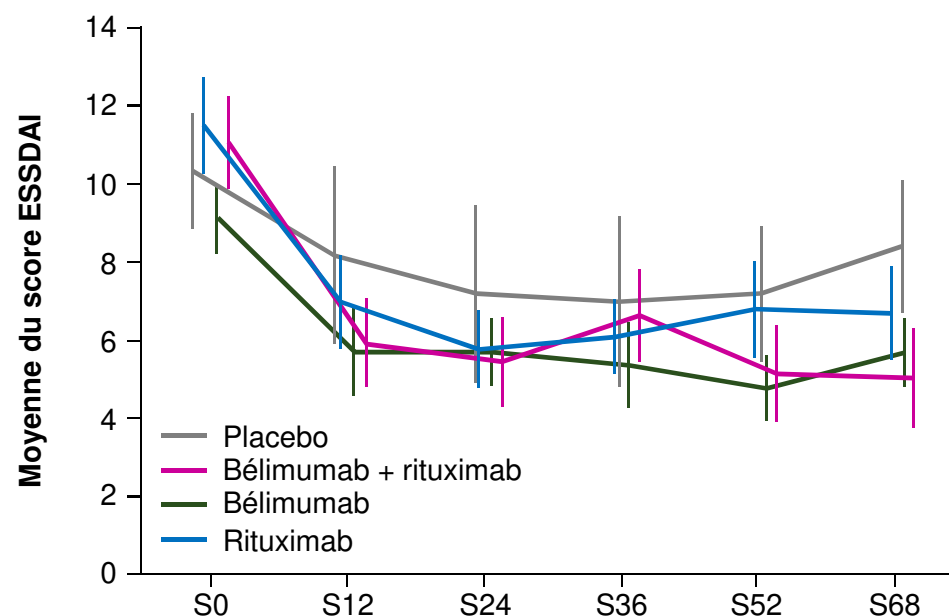
→ La majorité des arrêts étaient liés à la survenue d'effets indésirables

Résultats concernant la tolérance

	Placebo (n = 13)	Bélimumab + rituximab (n = 24)	Bélimumab (n = 24)	Rituximab (n = 25)
Effets indésirables (EI), n (%)	13 (100)	24 (100)	23 (96)	24 (96)
Infections	11 (85)	19 (79)	21 (88)	18 (72)
Atteintes musculosquelettiques	5 (38)	14 (58)	13 (54)	11 (44)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	9 (69)	14 (58)	12 (50)	5 (20)
Troubles gastro-intestinaux	6 (46)	12 (50)	11 (46)	8 (32)
Troubles du système nerveux central	6 (46)	11 (46)	10 (42)	9 (36)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	6 (46)	8 (33)	8 (33)	9 (36)
Troubles respiratoires et médiastinaux	4 (31)	5 (21)	7 (29)	6 (24)
EI reliés au traitement, n (%)	10 (77)	17 (71)	16 (67)	14 (56)
EI conduisant à l'arrêt du traitement, n (%)	1 (8)	5 (21)	3 (13)	5 (20)
EIG, n (%)	0	3 (13)	2 (8)	4 (16)
Nombre d'EIG	0	4	2	7
Nombre d'EIG reliés au traitement	0	2	1	2
Décès, n (%)	0	1 (4)	0	0

- ➔ Effets indésirables équilibrés entre les bras
- ➔ EIG rares mais uniquement dans les bras traitement
- ➔ Pas de nouvel effet indésirable observé

Résultats concernant l'efficacité



Variation à partir de S0

Différence belimumab + rituximab vs placebo (IC ₉₅)	
S12	−2,86 (−6,38 ; 0,67)
S24	−2,45 (−5,67 ; 0,77)
S52	−2,80 (−5,95 ; 0,34)
S68	−3,99 (−7,39 ; −0,58)
MCII* vs placebo à S68	

* Minimal Clinically Important Improvement
(différence minimale cliniquement significative) :
réduction de 3 points par rapport au placebo

- ➔ Au total, la combinaison semble bien tolérée et pourrait apporter un bénéfice clinique, qui reste modeste à ce stade, aux patients atteints de sGS
- ➔ Un essai de phase III est nécessaire pour explorer l'efficacité de cette combinaison

Question 38

Maladies auto-immunes et grossesse : une période à risque ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Marie-Élise Truchetet

Quels sont les facteurs de risques présents au 1^{er} trimestre de la grossesse d'événements indésirables obstétricaux ?

- Données de la cohorte française GR2
- Définition des événements indésirables obstétricaux
 - Mort fœtale
 - Mort néonatale
 - Insuffisance placentaire avec accouchement prématuré < 37 semaines
 - Petite taille pour l'âge gestationnel (SGA : $\leq$ 3^e percentile)

Caractéristiques maternelles	Total (n = 238)
Âge au moment de la grossesse, moy. $\pm$ DS	31,6 $\pm$ 4,5
Durée d'évolution du LES, années, médiane (IQR)	7,2 (3,6-12,4)
Nulliparité	88 (37,0)
Origine ethnique (n = 235)	
Caucasiens	166 (70,6)
Noirs	29 (12,3)
Asiatiques	17 (7,2)
Autres	23 (9,8)
ATCD de mort fœtale intra-utérine	16 (6,8)
ATCD de thrombose	41 (17,2)
SAPL associé	34 (14,3)
ATCD d'atteinte rénale	67 (28,2)

DS : déviation standard ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ;
IQR : *interquartile range* ; LES : lupus érythémateux systémique

Analyses multivariées des facteurs de risque d'événements indésirables obstétricaux

Variables	Modèle 1 [§]		
	OR bruts (IC ₉₅)	OR ajustés (IC ₉₅)	p
Rémission	0,5 (0,2-1,1)	0,5 (0,2-1,1)	NS
SLICC-Damage Index	1,9 (1,2-3,0)	1,8 (1,1-2,9)	0,02
Anticoagulant lupique+ au 1 ^{er} trimestre	5,2 (2,4-11,5)	4,2 (1,8-9,7)	0,001
Âge au moment de la grossesse	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,1)	NS

§ : analyse multivariée : n = 30. SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

Variables	Modèle 2 [§]		
	OR bruts (IC ₉₅)	OR ajustés (IC ₉₅)	p
LLDAS	0,5 (0,2-1,1)	0,5 (0,2-1,1)	NS
SLICC-Damage Index	1,9 (1,2-3,0)	1,7 (1,1-2,8)	0,03
Anticoagulant lupique+ au 1 ^{er} trimestre	5,2 (2,4-11,5)	3,7 (1,6-8,7)	0,002
Âge au moment de la grossesse	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,1)	NS

§ : analyse multivariée : n = 212. LLDAS : Lupus Low Disease Activity State ; SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

- **Au total, étaient de mauvais pronostic pour l'issue obstétricale**
 - La présence d'un anticoagulant lupique
 - La présence de lésions lupiques
- **Mais pas le niveau d'activité de la maladie au début de la grossesse**

L'impact de la grossesse sur la ScS et celui de la ScS sur la grossesse sont mal connus

- Étude de cohortes
- Évaluation maternelle, fœtale et pédiatrique
- 2 études pour répondre à ces questions

IMPRESS 1

A) Grossesse + ScS et nouveau-né (n = 110)



B) Grossesse témoin et nouveau-né (n = 218)



IMPRESS 2

A) Grossesse + ScS et nouveau-né (n = 110)



C) Femme ScS



Résultats

Événements obstétricaux

	ScS	Contrôles	p
Hypertension gestationnelle	12 (11 %)	8 (4 %)	0,004
Prééclampsie	9 (8 %)	3 (1 %)	0,002
Éclampsie	1 (1 %)	0 (0 %)	NS
Retard de croissance fœtale	13 (12 %)	9 (4 %)	0,004
Prématurité	10 (9 %)	11 (5 %)	0,099
Césarienne	52 (47 %)	8 (4 %)	0,002
Durée de la grossesse			
< 37 semaines	26 (24 %)	16 (7 %)	< 0,001
< 34 semaines	14 (13 %)	5 (2 %)	< 0,001
Âge gestationnel	263 (25)	273 (22)	< 0,001

- Au total, peu d'impact sur la ScS
- Plus d'impact chez l'enfant après 1 an de suivi
- Suivi obstétrical rapproché nécessaire

Événements pédiatriques

	Mères ScS	Mères témoins	p
Poids de naissance	2 773 (730)	3 243 (550)	< 0,001
Très petit poids	7 (7 %)	2 (1 %)	0,005
Retard de croissance intra-utérin	18 (18 %)	36 (12 %)	0,005
Malformations néonatales	5 (5 %)	4 (2 %)	NS
Recours à la néonatalogie	11 (12 %)	2 (1 %)	< 0,001

Évolution de la ScS

	Grossesse ScS	ScS sans grossesse	p
Traitements			
Immunosuppresseurs	13	28	0,014
Corticoïdes	12	22	NS
Dose de corticoïdes (mg)	0 (1)	1 (2)	0,025
Variation de dose (mg)	0 (1)	1 (2)	0,015

Question 39

Comment gérer la pneumopathie interstitielle diffuse de la sclérodermie systémique ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

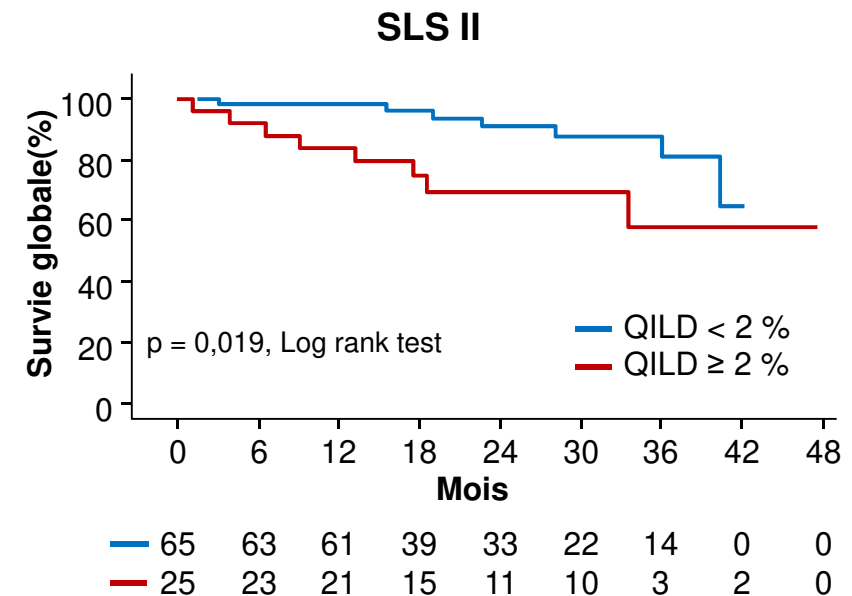
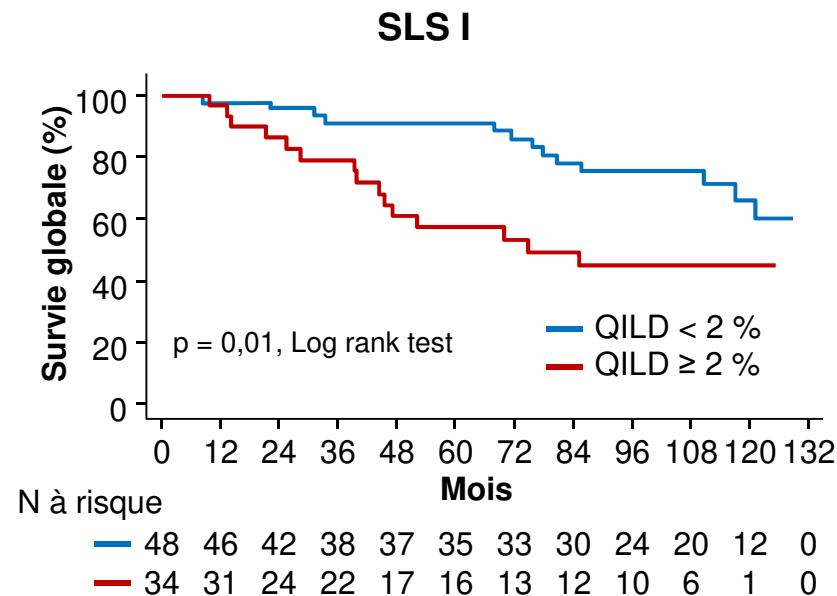
Pr Marie-Élise Truchetet

Utilisation de critères radiographiques et non fonctionnels pour gagner en précision et en reproductibilité

- Utilisation des données des essais américains SLS-I et SLS-II
- Populations très similaires
- Seule différence
 - Scanner à 1 an dans SLS I
 - Scanner à 2 ans dans SLS II

	SLS I (n = 82)	SLS II (n = 90)
Âge (années), moyenne (SD)*	46,6 (11,5)	51,4 (9,1)
Femmes, %	73,2 %	73,3 %
Durée ScS [#] (années), médiane (IQR)	2,5 (1,3-4,5)	2,1 (1,1-4,0)
Forme diffuse, n (%)	48 (58,5 %)	53 (58,9 %)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasiens	55 (67,07 %)	59 (65,56 %)
Afro-américains	11 (13,41 %)	22 (24,44 %)
Asiatiques	3 (3,66 %)	6 (6,67 %)
Autres	12 (14,63 %)	3 (3,33 %)
Non renseigné	1 (1,22 %)	—
MRSS, moyenne (SD)	15,1 (11,1)	14,1 (9,6)
CVF % théorique, moyenne (SD)*	70,3 (11,5)	66,4 (8,7)
DLCO % théorique, moyenne (SD)*	47,4 (14,2)	55,6 (13,0)
QLF % poumon total, moyenne (SD)	9,3 (9,1)	7,8 (6,6)
QILD % poumon total, moyenne (SD)	33,9 (15,2)	26,9 (12,7)

* p < 0,05 ; # Depuis le 1^{er} symptôme de ScS hors Raynaud



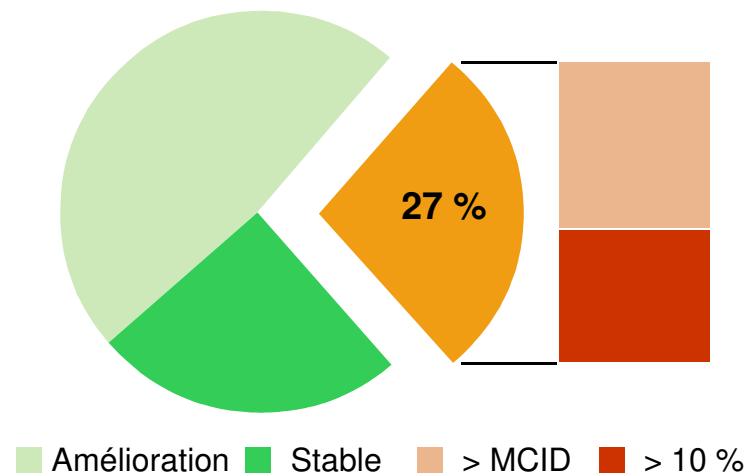
- Après ajustement dans un modèle de Cox, la prédiction est plus robuste dans SLS II, suggérant que la variabilité scanographique serait plus pertinente à 2 ans pour prédire la survie globale

➔ **La progression de l'étendue radiographique de la PID ≥ 2 % est associée à une plus mauvaise survie à long terme dans la PID-ScS**

L'évolution de la PID, première cause de mortalité de la ScS, reste difficile à prédire

- Utilisation de la combinaison d'un score sérique facile à obtenir (ELF) à certaines données cliniques pour prédire la progression de la CVF

Progression PID-ScS (EUSTAR)



- Étude EUSTAR sur 826 patients PID-ScS (avec ≥ 12 mois de suivi)

D'après Hoffmann-Vold AM et al. Ann Rheum Dis 2021;80:219-27

	Score ELF	PIIINP (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	AH (ng/mL)
Valeurs sériques (médiane, intervalle)	8,85 (6,22-12,12)	6,44 (0,91-34,63)	221 (19,09-595,4)	36,34 (4,52-355,5)
Âge	0,40	0,07	0,25	0,51
Date depuis Raynaud	0,02	-0,21	-0,03	0,05
Date depuis 1 ^{er} symptôme hors Raynaud	0,10	-0,05	0,05	0,12
mRSS	0,37	0,30	0,20	0,18
Hb	-0,21	-0,08	-0,006	-0,22
VS	0,31	0,12	0,26	0,28
CRP	0,18	0,27	0,21	0,19
CVF, %	-0,13	-0,26	-0,21	0,01
CPT, %	-0,21	-0,28	-0,32	-0,08
DLCO, %	-0,24	-0,31	-0,30	-0,17

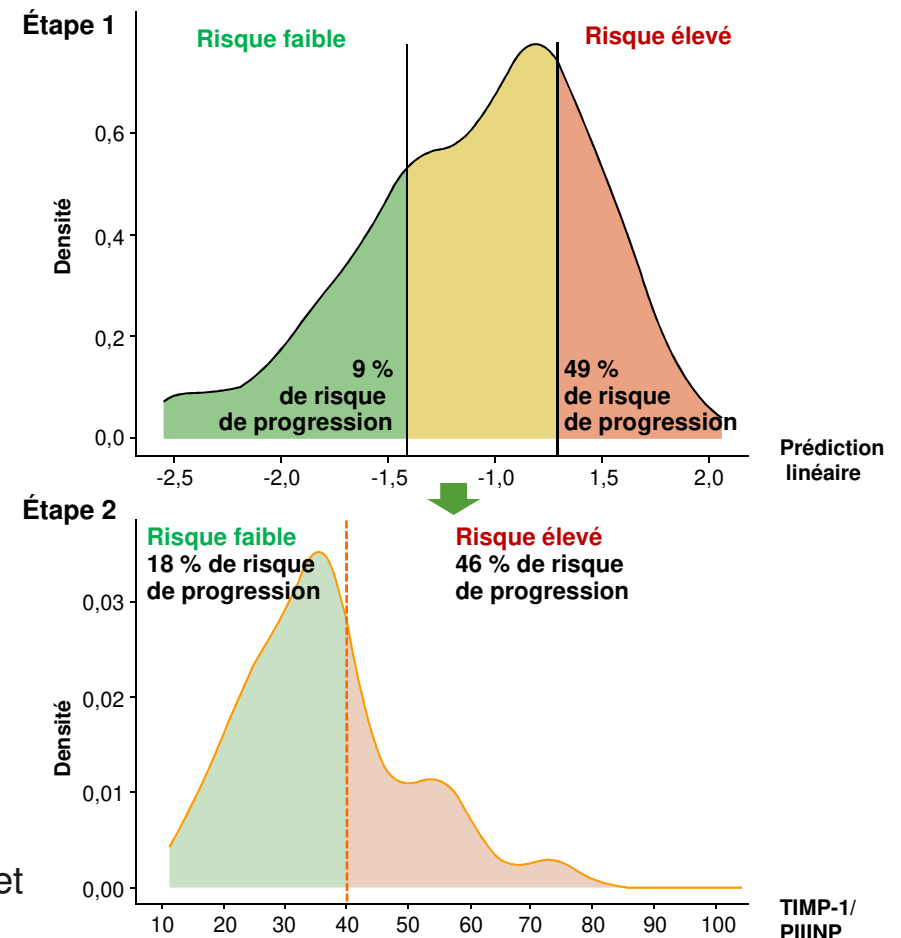
D'après Abignano G et al, Rheumatology (Oxford) 2019;58:254-9

→ Le déclin de la CVF a besoin d'être stratifié

Résultats de la modélisation de la prédiction de l'évolution de la CVF

Variables sélectionnées par l'analyse statistique (Lasso)	Coefficients
Ordonnée à l'origine	-2,5469
Âge	0,0126
Durée de la maladie (années)	0,0053
AH résiduel	0,2613
Anticorps anti-centromères	-0,7203
PID	0,0869
Synovites	1,0780
RGO sous IPP	-0,2212

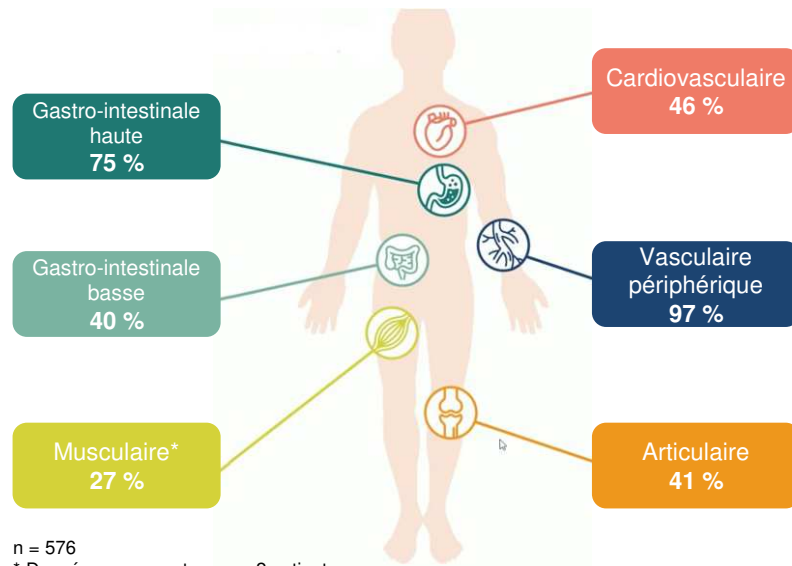
- **2 étapes pour stratifier les patients pour le risque de progression du déclin de la CVF**
 - Étape 1 : sur le score total et les facteurs cliniques (en tout 26 % de risque d'être stratifié en "risqué élevé" ou "risque faible")
 - Étape 2 : pour les patients entre les 2 seuils : stratifier selon le rapport TIMP-1/PIIINP > 40 permet de les reclasser



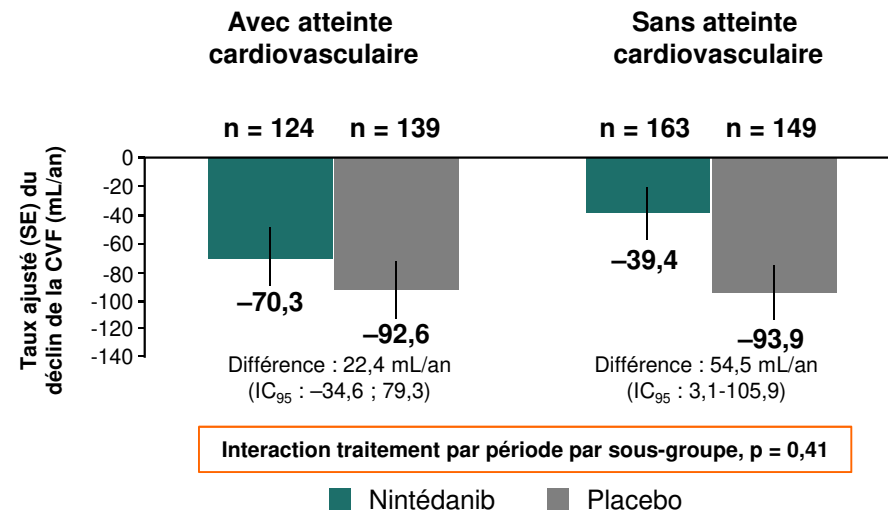
→ **Scléroscore : modèle associant clinique et biomarqueurs facile à utiliser pour stratifier les patients en fonction de leur risque de progression de la PID**

Dans l'essai SENSCIS, le nintédanib a montré un effet positif sur la réduction de la CVF

Atteinte viscérale au début de l'étude



Niveau de déclin de la CVF (mL/an) à S52 dans le sous-groupe de patients avec atteinte cardiovasculaire



- Les atteintes viscérales étaient fréquentes dans SENSCIS



- Mais aucune n'influaient sur la réduction de la CVF sous nintédanib

→ Il ne semble pas y avoir de sous-groupes de patients ScS selon l'atteinte d'organe, qui pourraient plus ou moins bénéficier du traitement de leur PID par le nintédanib

Question 40

Comment réaliser un score du halo ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

- Méthode

- Cohorte prospective avec un processus de “fast-track” pour suspicion d'ACG
- Classification clinique du risque d'avoir une ACG
- Réalisation systématique d'une échographie Doppler avec recherche du halo : épaisseur et longueur de l'artère temporale (TA) (superficielle, pariétale et frontale) et axillaire (AA) bilatérale
- Calcul du score de halo total (THS), associant le score temporal (*TA score*) et le score axillaire (*AA score*) $\times 3$, et comparaison des scores

- Résultats

- 29 ACG et 64 contrôles, suivi actuel de 3 mois
- THS médian de 21 dans l'ACG et 6 chez les contrôles
- Diminution du THS de 21 à 10 à 3 mois de traitement dans l'ACG

- **Il existe plusieurs méthodes de mesure des halos dans l'ACG : le THS semble être le plus discriminant au diagnostic et montre une amélioration au cours du traitement**
- **Sa réalisation nécessite une bonne expertise**

Caractéristiques initiales	ACG (n = 29)	Contrôles (n = 64)	p
Âge, médian (IQR)	75 (71-80)	67 (61,25-75,0)	0,001
Femmes, n (%)	15 (42)	50 (78)	0,01
Catégorie du SPTPS, n (%)			
Risque faible	0 (0)	31 (48)	< 0,001
Risque intermédiaire	7 (24)	25 (39)	0,24
Risque élevé	22 (76)	8 (13)	< 0,001
Score du halo (HS), médiane (range)			
HS des artères temporales	10 (1-21)	1 (0-9)	< 0,001
HS des artères axillaires	12 (0-18)	6 (0-18)	< 0,001
HS total	21 (2-38)	6 (0-19)	< 0,001
Signes cliniques, n (%)			
Céphalées temporales	21 (72)	40 (63)	0,48
Douleur du scalp	17 (59)	31 (48)	0,38
Claudication de la mâchoire	19 (66)	4 (6)	< 0,001
PPR	16 (55)	6 (9)	< 0,001
Signes constitutionnels	17 (59)	18 (28)	0,006
Troubles visuels	18 (62)	38 (59)	1
Perte de la vue	7 (24)	4 (6)	0,03

Question 41

Quelle est l'utilité du signe du halo pour le suivi des patients ?

Coordination

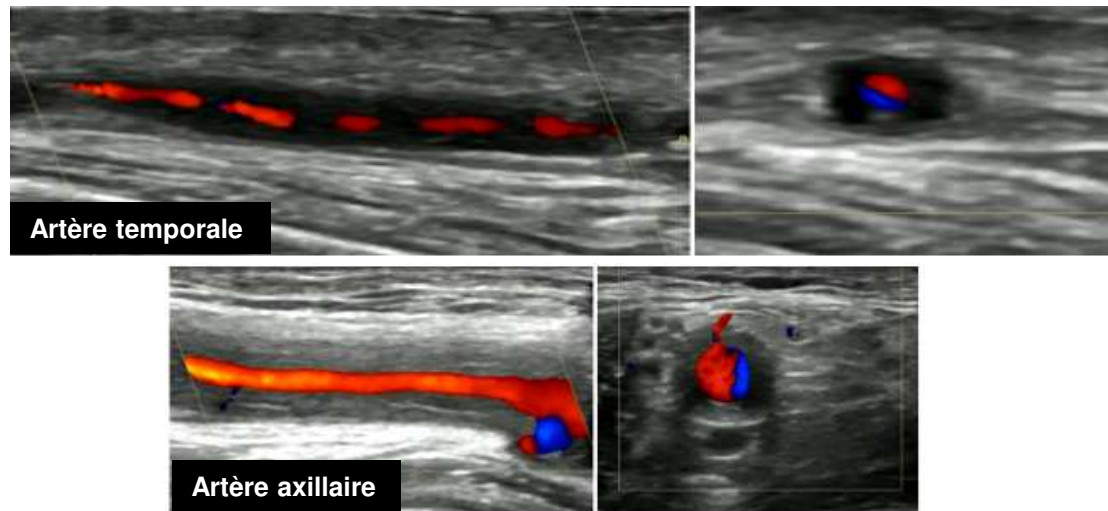
Pr Daniel Wendling

Rédaction

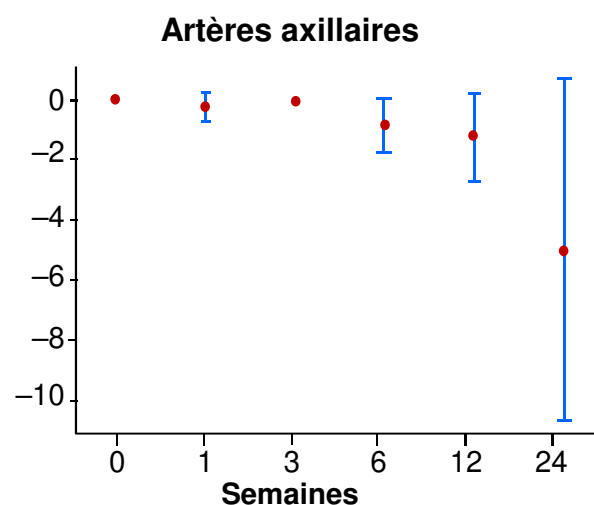
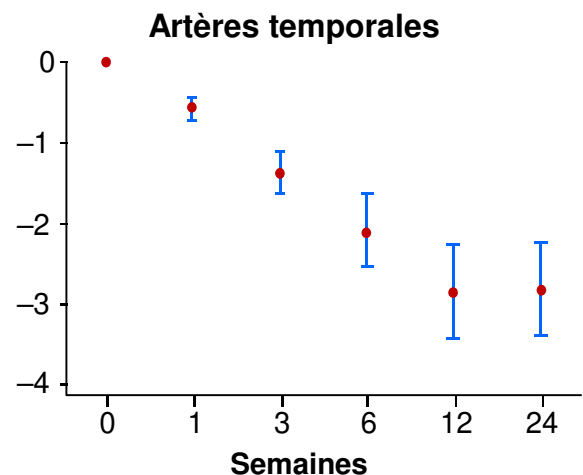
Pr Valérie Devauchelle-Pensec

- Méthode
 - Étude prospective, bicentrique de patients atteints d'ACG récente
 - Sensibilité au changement du signe du halo (artères temporale et axillaire) et association aux critères d'activité de la maladie
- Résultats
 - 49 patients, 73,5 % de femmes, âge médian : 78,2 ans
 - 354 visites analysées
 - Association significative avec les marqueurs d'activité (VS, CRP, BEVAS) et avec la dose cumulée de corticoïdes, excepté pour le signe du halo axillaire

Échographie de l'artère temporale ± axillaire montrant le signe du halo incompressible de l'artérite à cellules géantes



Somme des segments avec un halo



	Maladie initiale	Rechute	p
Nombre de segments artériels			
Somme de tous les segments avec halo, moy. (SD) [n = 16]	4,85 (1,51)	2,93 (1,59)	0,0012
Somme des segments de l'AT avec halo, moy. (SD) [n = 14]	4,71 (1,38)	2,48 (1,81)	0,0012
Somme des segments de l'AA avec halo, moy. (SD) [n = 3]	2,00 (0,00)	1,33 (1,15)	0,3173
Épaisseur du halo (IMT, épaisseur intima-média)			
Somme de l'IMT de tous les halos (mm), moy. (SD) [n = 16]	4,49 (1,95)	2,01 (1,13)	0,0012
Somme des IMT, halo des TA (mm), moy. (SD) [n = 14]	4,34 (1,82)	1,90 (1,25)	0,0010
Somme des IMT, halo des AA, moy. (SD) [n = 3]	3,03 (0,86)	2,45 (2,12)	0,5930
IMT maximale, halo des TA (mm), moy. (SD) [n = 14]	1,09 (0,35)	0,68 (0,25)	0,0006
IMT maximale, halo des AA (mm), moy. (SD) [n = 3]	1,64 (0,54)	1,34 (1,16)	0,5930

- ➔ **Le signe du halo au niveau temporal est sensible aux changements. Il est associé à l'activité de la maladie**
- ➔ **94 % des rechutes sont survenues alors que le signe du halo était toujours positif**

Question 42

Le TEP-scan est-il un outil de prédiction d'une poussée dans l'artérite des gros vaisseaux ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

- Méthode
 - TEP-scan et calcul du score PETVAS
 - Cohorte d'artérites des gros vaisseaux (LVV)
 - Évaluation de la capacité du score PETVAS à déterminer l'activité de la maladie et à prédire la rechute, *gold standard* = avis du médecin
- Résultats

Caractéristiques des patients selon l'activité de l'artérite

Variables	LVV actives cliniquement	LVV inactives	p
TEP-scan (n)	121/474	353/474	NA
Takayasu (n)	52/225	173/225	NA
ACG (n)	69/249	180/249	NA
PETVAS, moy. (SD)	10,6 (8,0)	4,4 (5,5)	< 0,0001
Âge, moy. (SD), ans	50,2 (19,1)	51,1 (16,8)	0,642
Dose de prednisone, moy. (SD), mg/j	29,3 (20,5)	6,9 (11,0)	< 0,0001
VS, moy. (SD), mm/h	119/221 55,5 (34,5)	340/353 20,3 (15,2)	< 0,0001
CRP, moy. (SD), mg/dL	120/121 5,5 (10,6)	344/353 0,7 (1,4)	< 0,0001
Présence d'au moins un signe d'activité (%)	95/121 (78,5)	14/353 (4)	< 0,0001

- Résultats
 - 225 TEP-scan de Takayasu, 249 TEP-scan d'ACG
 - Les patients avec un PETVAS élevé avaient plus souvent une maladie active : la Se est de 61 %, la Sp de 81 % pour un PETVAS ≥ 10 (OR = 1,15 ; $p < 0,0001$; AUC = 0,73)
 - Pour l'ACG : Se de 52 %, Sp de 82 % (OR = 1,12 ; $p < 0,0001$; ASC = 0,70)
 - Pour le TAK : Se 73 %, Sp 78 % (OR = 1,22 ; $p < 0,0001$; ASC = 0,79)
 - Prédiction de la rechute : 255 observations : 81 sujets, 34 rechutes
 - Pas de lien retrouvé entre un PETVAS augmenté et le risque de rechute
 - HR = 1,04 ; $p = 0,25$, ASC = 1,04 ; Se de 21 %, Sp de 88 %
- ➔ **Le score PETVAS permet donc d'évaluer l'activité de la maladie et non de prédire la rechute**

Question 43

L'échographie articulaire est-elle prédictive de la rechute dans une AJI en rémission ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

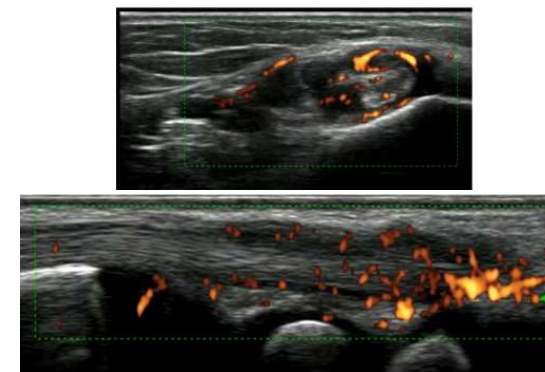
Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

Cohorte prospective

- Patients en rémission selon les critères de Wallace
 - Échographie en mode B et Doppler de 52 articulations à l'inclusion et à 6 mois, réalisées par 2 observateurs
 - Association entre l'examen clinique, l'examen échographique et une poussée de la maladie
- Résultats
 - Synovites infracliniques : 82/135 (60,7 %) et 222/7 560 (2,9 %) articulations ; signal Doppler : 26/135 (19,3 %) et 37/7 560 (0,5 %) sites
 - Ténosynovites infracliniques : 20/135 (14,8 %) des patients
 - Articulations les plus fréquemment atteintes : mains/poignets (32 %) chevilles et pieds (49,5 %)
 - Reproductibilité inter-observateur excellente pour les synovites (kappa de Cohen = 0,94) et les ténosynovites (kappa de Cohen = 0,91)
 - 58,6 % de synovites infracliniques persistantes à 6 mois et 45/135 (33,3 %) des patients ont présenté une poussée

Modèle de régression logistique ajusté	HR	IC ₉₅	p "test likelihood ratio"
Rémission clinique sous traitement	3,7	1,5-9,4	0,002
Oligoarthritis étendue	2,3	1,0-5,1	0,031
Ténosynovite (score Doppler > 1)	4,8	1,4-17,2	0,039



- L'échographie détecte de nombreuses synovites et ténosynovites infracliniques dans l'AJI
- Seul le signal Doppler de la ténosynovite est associé au risque de poussée
- Études nécessaires pour valider une éventuelle adaptation thérapeutique reposant sur l'examen échographique

Question 44

Les biosimilaires de l'étanercept ont-ils la même efficacité et la même tolérance que le biologique princeps dans l'AJI ?

Coordination

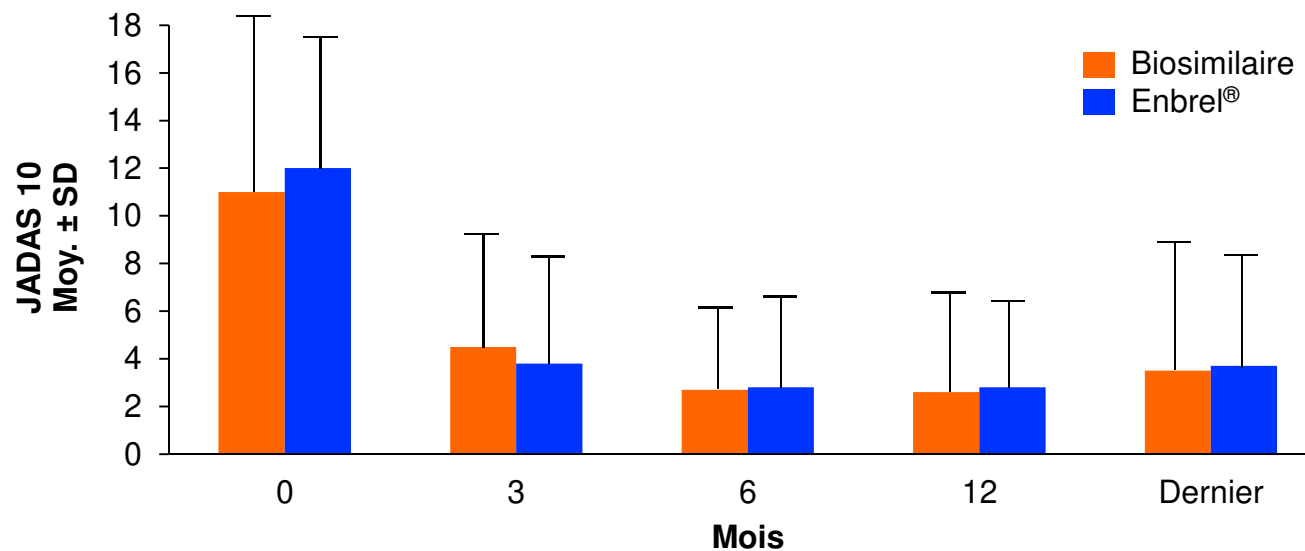
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

Registre BIKER

- *Switch* possible à partir de 2017 pour 2 biosimilaires : Benepali® et Erelzi®
 - Évaluation de l'activité de la maladie avant/après le *switch*
 - Évaluation de la tolérance
- Résultats
 - Activité identique selon le JADAS 10
 - Tolérance identique, excepté la réaction aux points d'injection



Registre BIKER

Classe thérapeutique	Traitement instauré après janvier 2017		Switch vers un biosimilaire	
	Enbrel®	Benepali®/Erelzi®	Enbrel®	Benepali®/Erelzi®
Nombre de patients	n = 293	n = 55	n = 57	n = 57
Total personne-années de suivi	424,2	35,4	238,7	21,8
EI, n (taux)	167 (60 %)	34 (61,9 %)	63 (1,05)	7 (0,12)
Taux incident	39,4 (33,8/45,8)	96,1 [68,6/134,4]	26,4 (20,6/33,8)	32,1 (15,3/67,4)
Réactions locales, n (%)	20 (6,8 %)	11 (20 %)	3 (5,3 %)	2 (3,5 %)
Taux incident	4,7 (3/7,3)	31,1 (17,2/56,1)	1,3 (0,4/3,9)	9,2 (2,3/36,7)
Nombre de patients ayant arrêté le traitement	109 (37,2 %)	16 (29,1 %)	8 (14 %)	
Pour rémission	45 (15,4 %)	2 (3,7%)	4 (7 %)	
Pour manque d'efficacité	37 (12,6 %)	7 (12,7 %)	2 (3,5 %)	
Pour EI	21 (7,2 %)	5 (9,1 %)	2 (3,5 %)	
Pour une autre cause	6 (2 %)	2 (3,6 %)	—	

- ➔ L'efficacité des biosimilaires de l'étanercept semble équivalente à celle du biologique princeps dans ce registre
- ➔ La tolérance était bonne, excepté les réactions locales aux points d'injection probablement liées à la présence d'acide citrique dans un biosimilaire

Question 45

Y a-t-il un risque de récurrence d'une uvéite à l'arrêt des traitements de fond dans les AJI en rémission ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

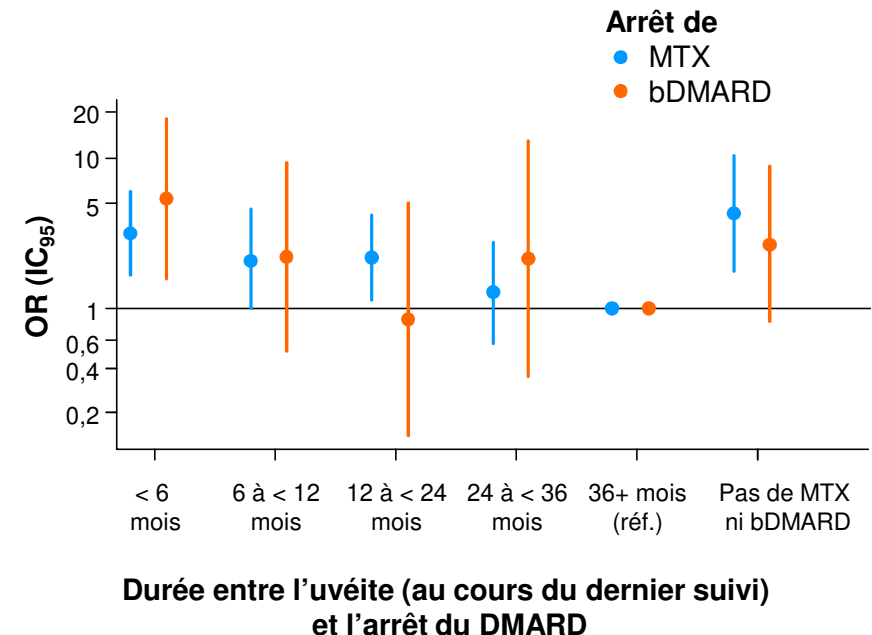
Pr Valérie Devauchelle-Pensec

Registre BIKER : formes oligoarthritis extensives et polyarthrites FR négatives

- Objectif : apparition d'une uvéite après l'arrêt des traitements de fond
 - Résultat : données appariées sur la présence d'AAN, le sexe, l'âge, les uvéites prévalentes
- Résultats
 - 2 041 AJI, dont 1 280 AJI FR négatives et 761 oligoarthritis extensives
 - 169 uvéites au cours du suivi chez 125 patients
 - 60 % : aucun signe articulaire
 - 37 % : évaluation de la maladie articulaire par le clinicien à 0
 - 53 % des patients n'avaient aucune atteinte fonctionnelle articulaire
 - Facteurs de risques de rechute
 - MTX à une dose < 10 mg/kg/m²
 - Pas de lien avec la durée des traitements de fond

Registre BIKER : formes oligoarthritis extensives et polyarthrites FR négatives

	Patients sans uvéites (n = 1725)	Patients ayant eu au moins une uvéite (n = 316)
Femmes	76 %	79 %
Âge de début de l'AJI, ans, moy.	7,0	3,6
Durée de l'AJI, ans, moy.	3,5	6,0
AAN positifs	53 %	78 %
cJADAS-10, moy.	16,2	14,7
Traitement à l'inclusion dans BIKER		
Méthotrexate	33 %	22 %
Étanercept	58 %	43 %
Adalimumab	6 %	31 %
Tocilizumab	2 %	3 %



- ➔ Des uvéites peuvent survenir à l'arrêt des traitements de fond de l'AJI, notamment à l'arrêt du méthotrexate
- ➔ Une surveillance est donc recommandée au cours des 24 mois suivant l'arrêt des traitements de fond

Question 46

Le sécukinumab est-il efficace dans la spondyloarthrite juvénile ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

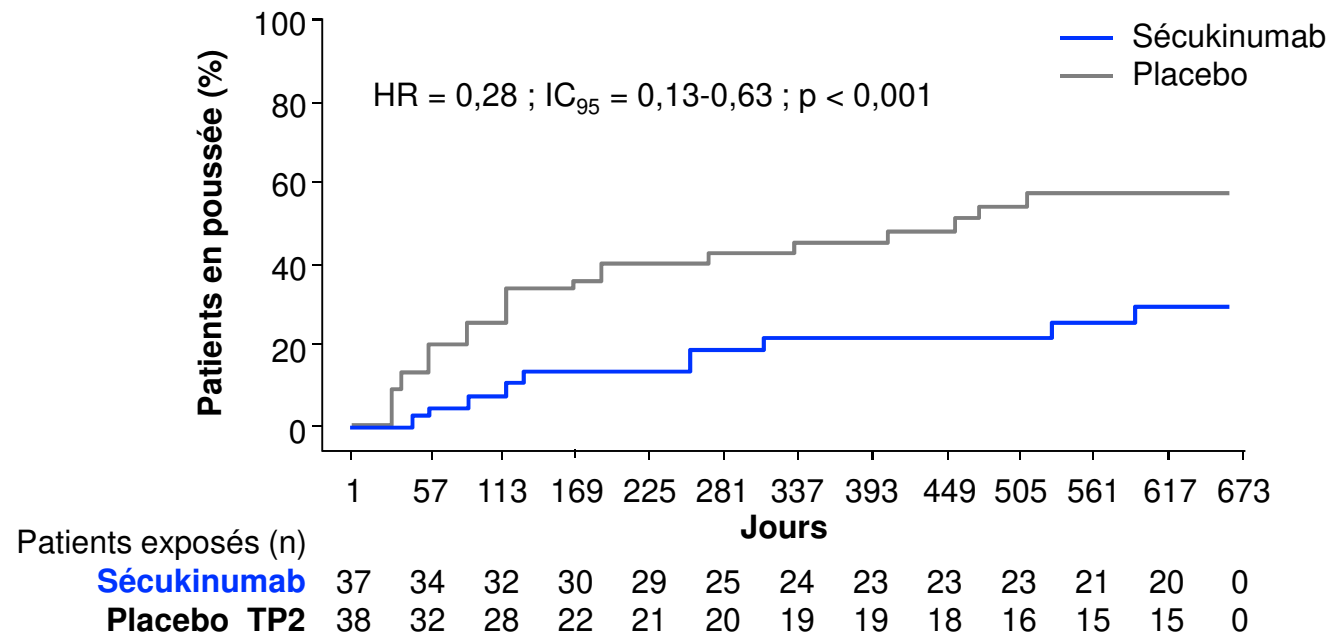
Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

- Étude randomisée, prospective
- Schéma pédiatrique : phase ouverte avec évaluation à S12 (période 1), puis phase randomisée avec évaluation à S100 ou à la rechute (période 2)
- Résultats
 - 86/97 (89 %) de répondeurs à la phase 1
 - Âge moyen : 13,1 ans, 33,7 % de filles, ERA (n = 52), rhumatisme psoriasique (n = 34)
 - Poussée : 21 dans le groupe placebo versus 10 sous sécukinumab
 - Réduction de risque seulement sous sécukinumab : 72 % (HR = 0,28 ; IC₉₅ : 0,13-0,63 ; p < 0,001)
 - Tolérance : le taux d'événements indésirables était comparable dans les 2 groupes
 - EI : 91,7 % dans le groupe sécukinumab versus 92,1 % dans le groupe placebo
 - EIG : 14,6 % dans le groupe sécukinumab versus 10,5 % dans le groupe placebo

Critères d'efficacité, %	Période 1	Période 2	Placebo (n = 37)	p
	Sécukinumab (n = 83)	Sécukinumab (n = 37)		
AJI ACR 30	90,4	89,2	64,9	0,014
AJI ACR 50	86,7	78,4	62,2	0,152
AJI ACR 70	69,9	67,6	43,2	0,042
AJI ACR 90	39,8	51,4	40,5	0,431
AJI ACR 100	25,3	43,2	37,8	0,745
Maladie inactive (SCK : n = 36 en fin de période 2)	36,1	47,2	37,8	0,500
JADAS-27, moy. (SD)	15,1 (7,2)	14,6 (8,1)	13,3 (5,8)	ND
Compte d'enthèses, modif. moy. depuis l'inclusion (SD)	-1,8 (2,3)	-2,1 (2,0)	-1,9 (1,2)	ND

Temps de la poussée dans la période 2 (objectif primaire)



- Première étude montrant la supériorité du sécukinumab comparativement au placebo pour diminuer le pourcentage de rechutes
- Pas de signaux anormaux de tolérance