

ACTUALITES SCIENTIFIQUES 2021 EN RHUMATOLOGIE

DATE + LIEU

Nom Prénom, spécialité, lieu d'exercice

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec

Pr Cécile Gaujoux-Viala

Pr Thierry Lequerré

Pr Cédric Lukas

Dr Marie-Élise Truchetet

Directeur de la publication: Claude Darnier-Toussain - Rédacteur en chef: Pr Bernard Combe
Ce document a été réalisé en toute indépendance et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication, qui sont garants de l'objectivité de l'information délivrée. Attention: l'objectif de ce document (compte-rendu de congrès) est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche.

Sous l'égide de



Avec le soutien institutionnel de



Liens d'intérêt

- ?
- ?

*Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. **Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales.*

SOMMAIRE

7

LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

I. Polyarthrite rhumatoïde	6
II. Spondyloarthrites	59
III. Covid-19	97
IV. Maladies systémiques	106
V. Pédiatrie	140

Question 1

La barrière intestinale est-elle altérée chez les patients ayant une PR ?

Coordination

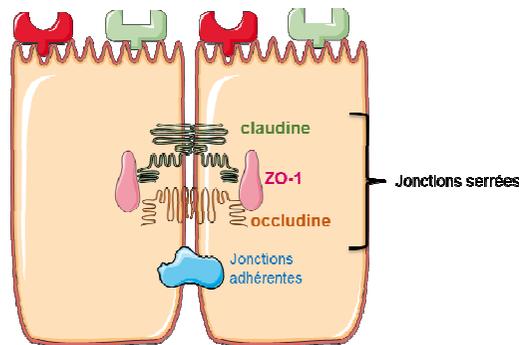
Pr Daniel Wendling

Rédaction

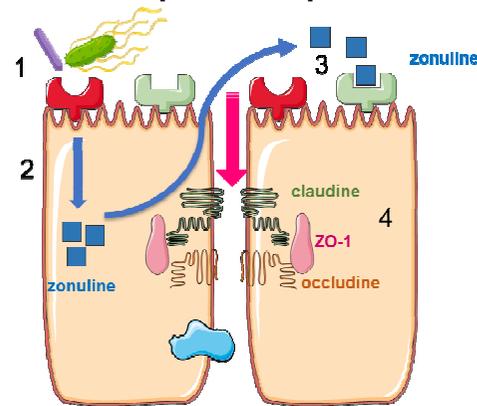
Pr Thierry Lequerré

La barrière intestinale

Barrière épithéliale saine



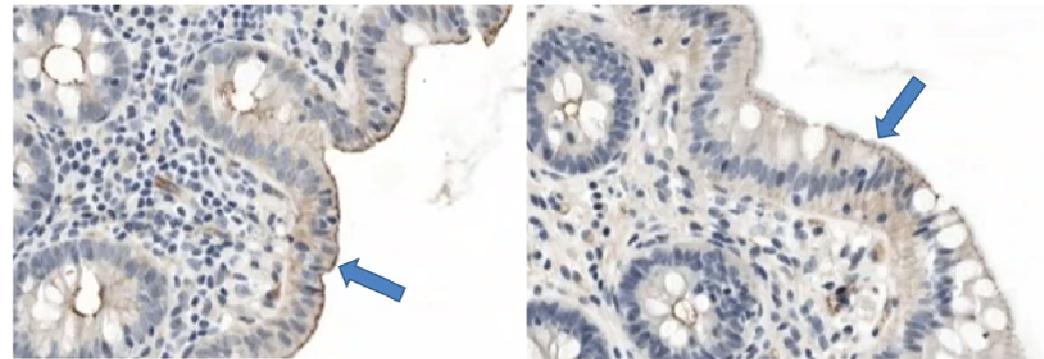
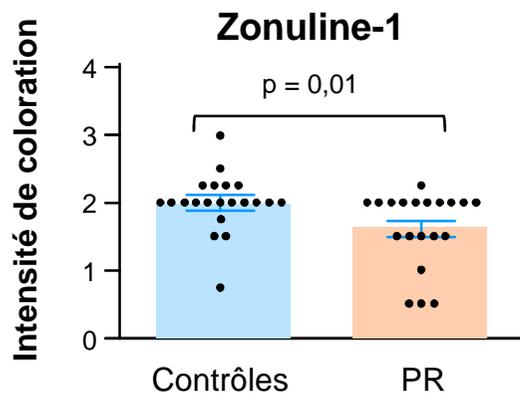
Barrière épithéliale perméable



1. Certains aliments et/ou bactéries sont reconnus par les cellules épithéliales
2. → Signalisation entraînant la synthèse de zonuline
3. La zonuline est sécrétée et reconnue par d'autres cellules épithéliales
4. → Entraîne l'ouverture des jonctions serrées (composée de **claudine**, **occludine** et **Zonula occludens-1 (ZO-1)**) et donc une perméabilité intestinale

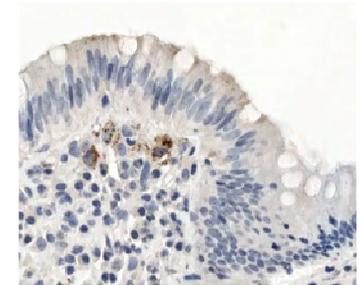
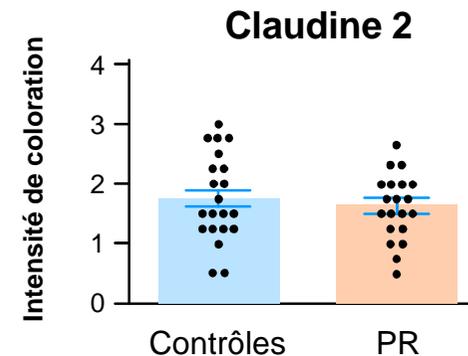
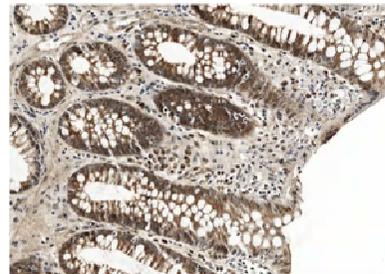
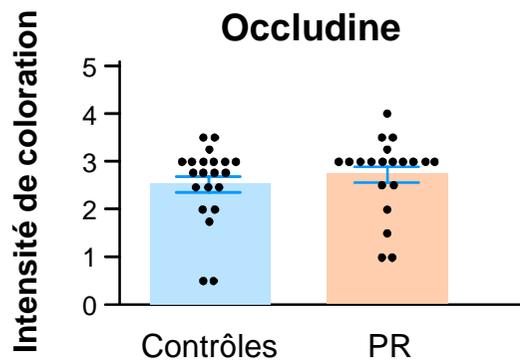
- La concentration sérique de zonuline reflète la perméabilité intestinale
- Les concentrations sériques de *LPS binding protein* (LBP) et sCD14 reflètent la translocation bactérienne
- **L'objectif a été d'évaluer la perméabilité intestinale en analysant les jonctions serrées intestinales sur des biopsies coliques et en mesurant les biomarqueurs sériques reflétant la translocation bactérienne chez des patients atteints de PR**

Mesures d'expression histochimique de la zonuline, de la claudine 2 et de l'occludine chez 20 patients ayant une PR et 20 sujets contrôles



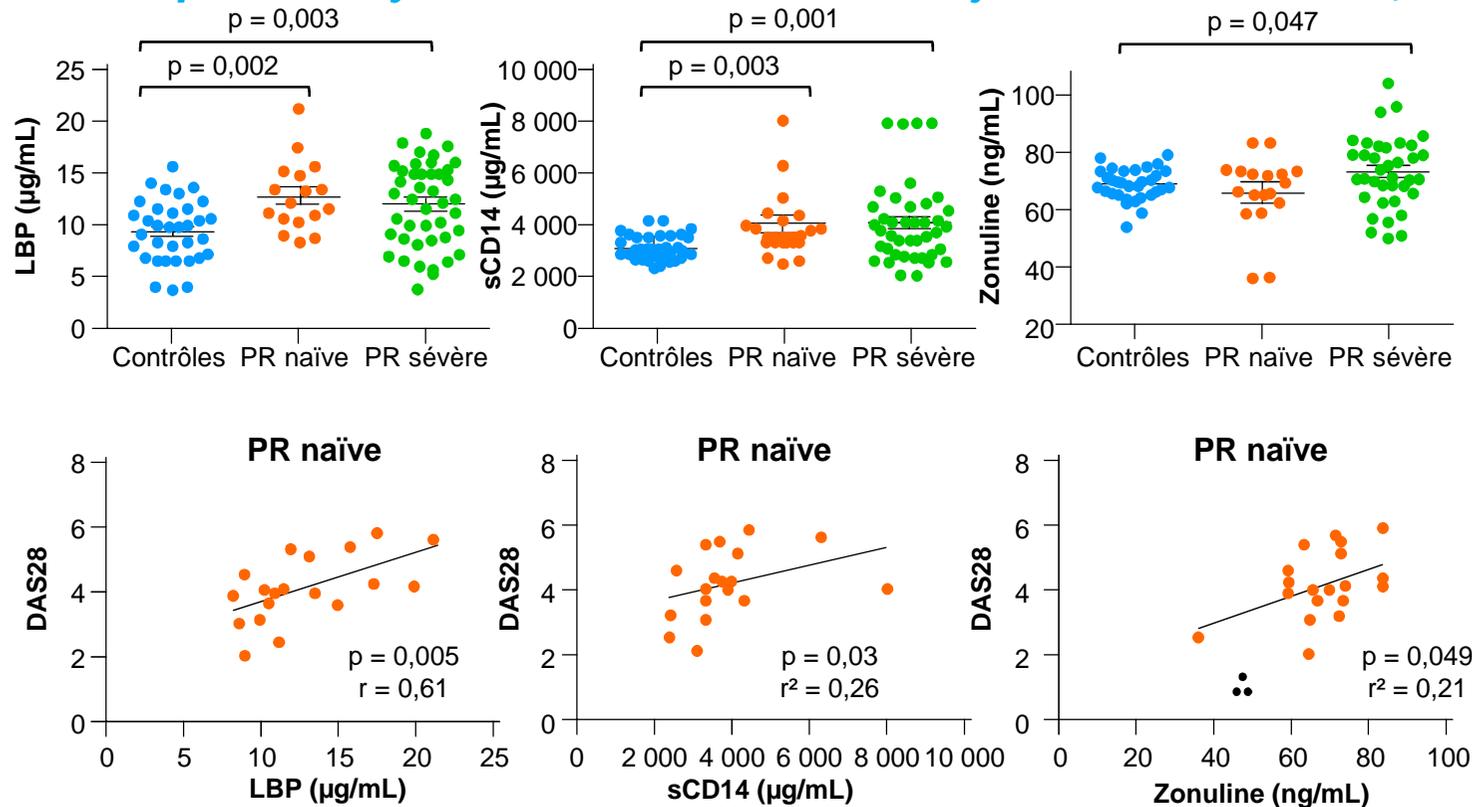
Sujets sains contrôles

PR



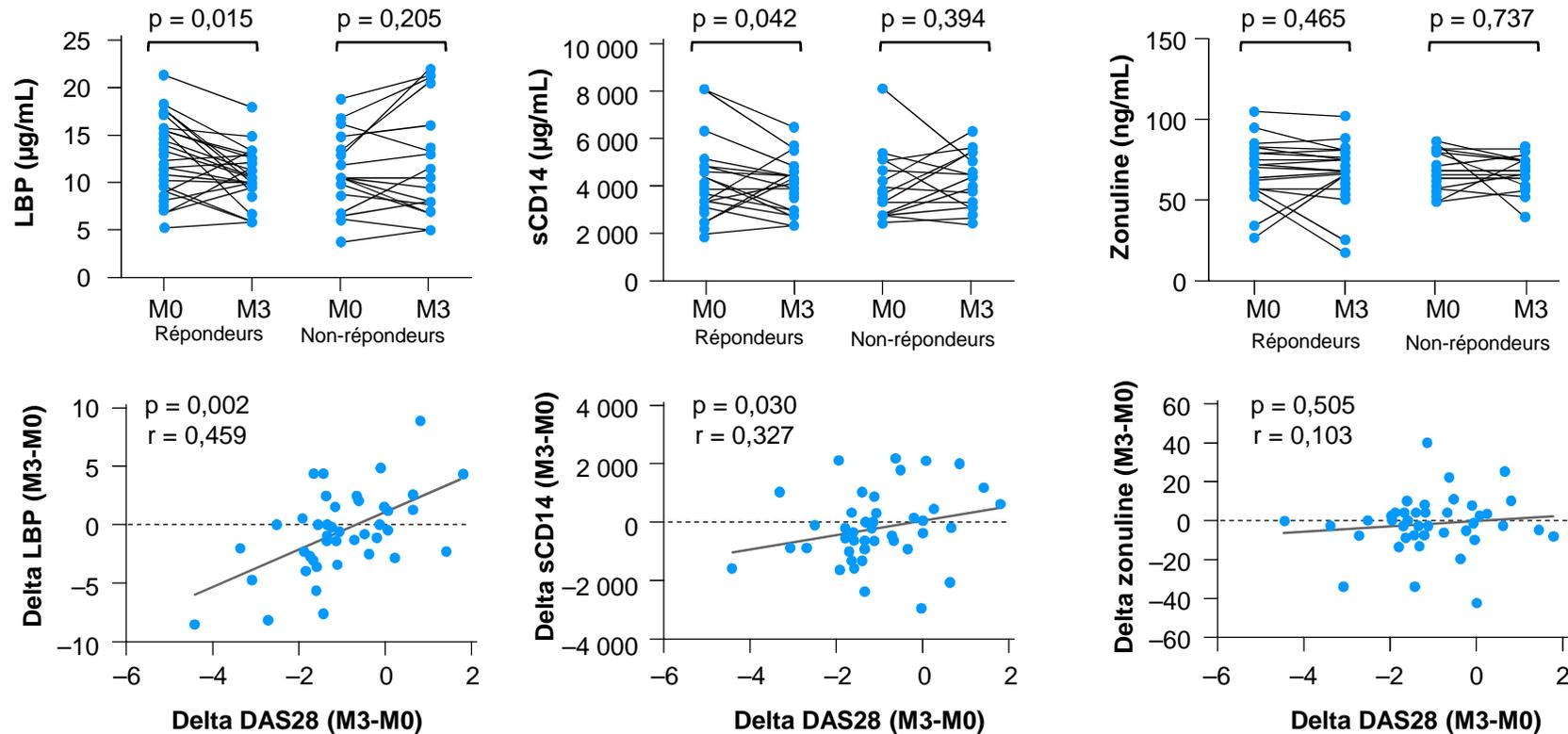
➔ Seule l'expression de la zonuline est diminuée dans la PR comparativement aux contrôles, traduisant une augmentation de la perméabilité intestinale dans la PR

Mesures des biomarqueurs sériques reflétant la translocation bactérienne chez des patients ayant une PR et chez des sujets contrôles : LBP, sCD14, zonuline



- Les patients ayant une PR ont des taux sériques de LBP, de sCD14 et de zonuline significativement plus élevés que les sujets contrôles
- Les taux sériques de LBP et de sCD14 sont corrélés à l'activité de la PR chez les patients naïfs de traitement

Mesures des biomarqueurs sériques reflétant la translocation bactérienne chez des patients avec une PR avant et après 3 mois de traitement en fonction de leur réponse



- Les taux sériques de LBP et de sCD14 diminuent significativement chez les répondeurs aux cDMARD ou aux bDMARD, traduisant une diminution de la translocation bactérienne chez ces patients
- L'inflammation favorise donc la translocation bactérienne

Question 2

Le tabagisme passif est-il associé au risque de développer une PR ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala

79 806 femmes d'une cohorte française E3N suivies depuis 1990

- 698 PR incidentes
- En tout, 14 % de tabagisme passif dans l'enfance, 54 % de tabagisme passif à l'âge adulte et 8,3 % les deux

Tabagisme passif dans l'enfance et PR

	Non-PR n (%)	PR n (%)	Modèle 1 HR (IC ₉₅)	Modèle 2 HR (IC ₉₅)
Toute la population	79 108	698		
• Pas de tabagisme passif dans l'enfance	68 412 (86,48)	584 (83,67)	Réf. 1,26 (1,03-1,54)	Réf. 1,24 (1,01-1,51)
• Tabagisme passif dans l'enfance	10 696 (13,52)	114 (16,33)		
Non-fumeuses	42 820	350		
• Pas de tabagisme passif dans l'enfance	37 624 (87,87)	293 (83,71)	Réf. 1,42 (1,07-1,88)	Réf. 1,40 (1,06-1,86)
• Tabagisme passif dans l'enfance	5 196 (12,13)	57 (16,29)		
Fumeuses	36 288	348		
• Pas de tabagisme passif dans l'enfance	30 788 (84,84)	291 (83,62)	Réf. 1,11 (0,83-1,47)	Réf. 1,10 (0,83-1,46)
• Tabagisme passif dans l'enfance	5 500 (15,16)	57 (16,38)		

M1 : âge.

M2 : M1 + tabagisme actif, tabagisme passif à l'âge adulte, niveau d'études, IMC.

79 806 femmes d'une cohorte française E3N suivies depuis 1990

- 698 PR incidentes
- En tout, 14 % de tabagisme passif dans l'enfance, 54 % de tabagisme passif à l'âge adulte et 8,3 % les deux

Tabagisme passif à l'âge adulte et PR

	Non-PR n (%)	PR n (%)	Modèle 1 HR (IC ₉₅)	Modèle 2 HR (IC ₉₅)
Toute la population	79 108	698		
• Pas de tabagisme passif à l'âge adulte	36 702 (46,39)	297 (42,55)	Réf. 1,24 (1,07-1,44)	Réf. 1,19 (1,02-1,40)
• Tabagisme passif à l'âge adulte	42 406 (53,61)	401 (57,45)		
Non-fumeuses	42 820	350		
• Pas de tabagisme passif à l'âge adulte	23 147 (54,06)	175 (50,00)	Réf. 1,26 (1,02-1,56)	Réf. 1,27 (1,02-1,57)
• Tabagisme passif à l'âge adulte	19 673 (45,94)	175 (50,00)		
Fumeuses	36 288	348		
• Pas de tabagisme passif à l'âge adulte	13 555 (37,35)	122 (35,06)	Réf. 1,15 (0,92-1,43)	Réf. 1,16 (0,93-1,44)
• Tabagisme passif à l'âge adulte	22 733 (62,65)	226 (64,94)		

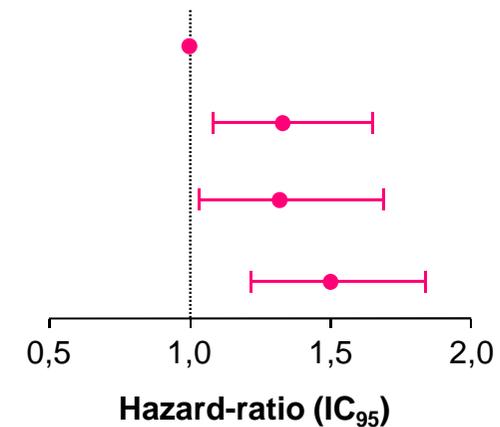
M1 : âge.

M2 : M1 + tabagisme actif, tabagisme passif à l'âge adulte, niveau d'études, IMC.

79 806 femmes d'une cohorte française E3N suivies depuis 1990

- 698 PR incidentes
- En tout, 14 % de tabagisme passif dans l'enfance, 54 % de tabagisme passif à l'âge adulte et 8,3 % les deux

Statut tabagique	Tabagisme passif dans l'enfance et/ou à l'âge adulte	HR (IC 95%)	Risque absolu pour 100 000 PA
Non-fumeuse	Non	Réf.	35,78
Non-fumeuse	Oui	1,33 (1,08-1,65)	47,59
Ex-fumeuse	Non	1,32 (1,03-1,69)	47,23
Ex-fumeuse	Oui	1,50 (1,22-1,84)	53,67



→ **Le tabagisme passif (dans l'enfance et/ou à l'âge adulte) augmente le risque de survenue d'une PR, surtout chez les patientes non fumeuses**

Question 3

La pollution atmosphérique augmente-t-elle le risque de poussée dans la PR ?

Coordination

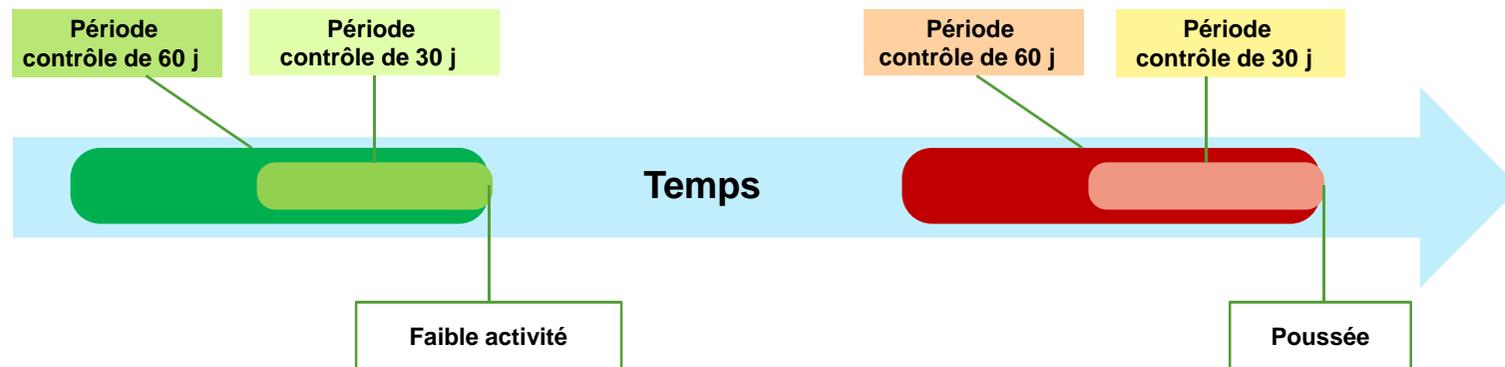
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala

Cohorte de 888 PR suivies sur 5 ans (juin 2013-sept. 2018), à Vérone

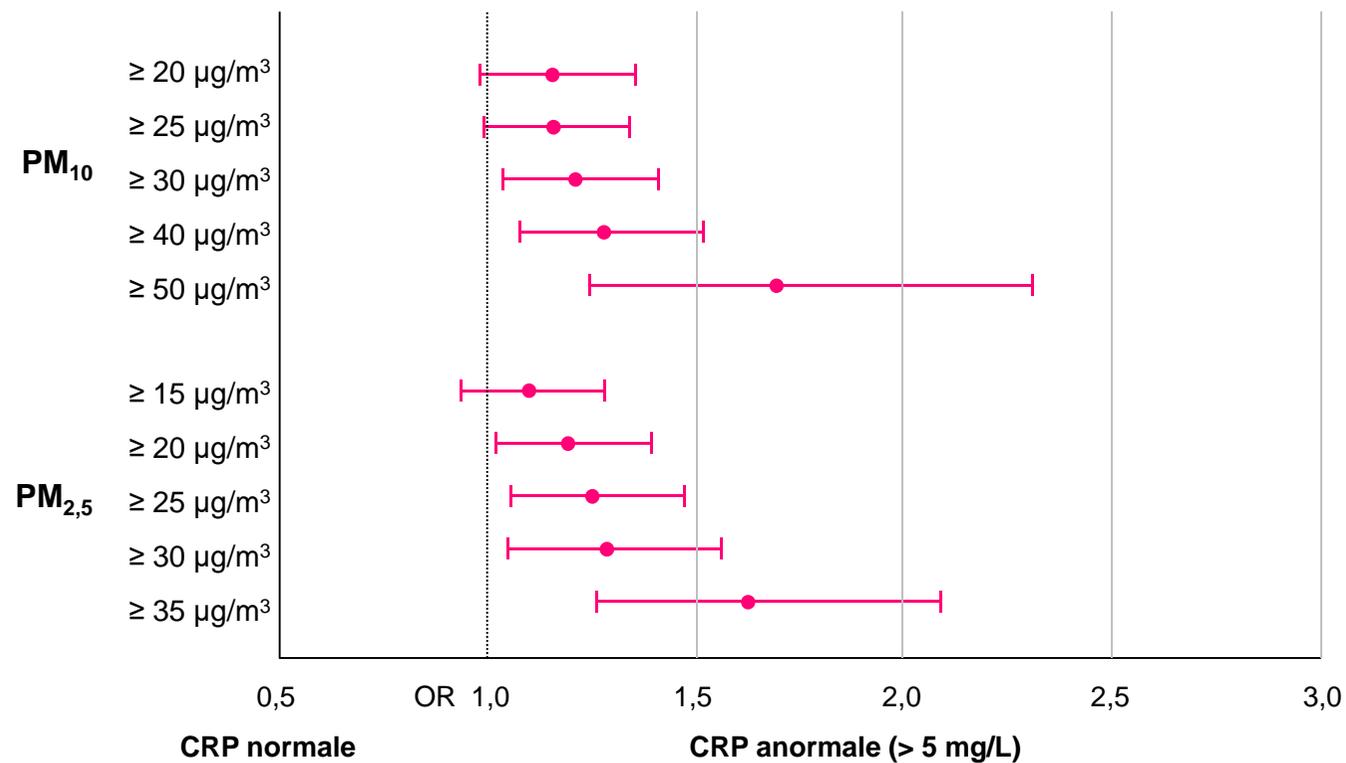
- 79 % de femmes, \approx 12 ans d'évolution de la PR, \approx 61 % séropositives, DAS28-CRP \approx 2,7
- Collecte des données de pollution atmosphérique dans un rayon de 10 km autour du lieu de résidence
 - CO, NO, NO₂, NO_x, PM₁₀, PM_{2,5}, O₃
- Étude en crossover : le patient est son propre témoin



- Poussée = \nearrow DAS28 > 1,2 ou > 0,6 avec DAS28 \geq 3,2

Cohorte de 888 PR suivies sur 5 ans à Vérone

- Association entre CRP et taux de particules fines dans les 60 jours précédents

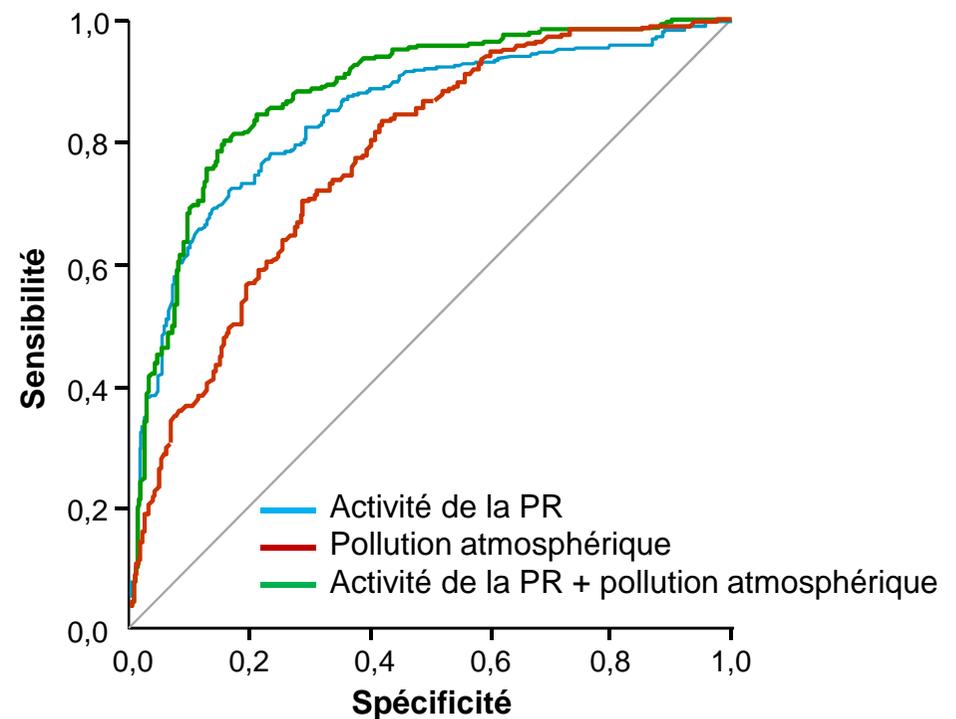


Cohorte de 888 PR suivies sur 5 ans à Vérone

- Augmentation significative de tous les polluants atmosphériques dans les 60 jours précédant une poussée par rapport aux 60 jours précédant une faible activité de la PR
- La pollution atmosphérique est l'un des prédicteurs d'une réponse inadéquate à un bDMARD
 - ≈ 4,5 % des changements de bDMARD pour inefficacité pourraient être expliqués par la pollution atmosphérique

➔ **La pollution atmosphérique est associée à une augmentation de la CRP et à une augmentation du risque de poussée dans la PR**

Courbes ROC de prédiction de changement de bDMARD pour inefficacité



Question 4

Quels sont les risques de pneumopathie interstitielle dans la PR ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

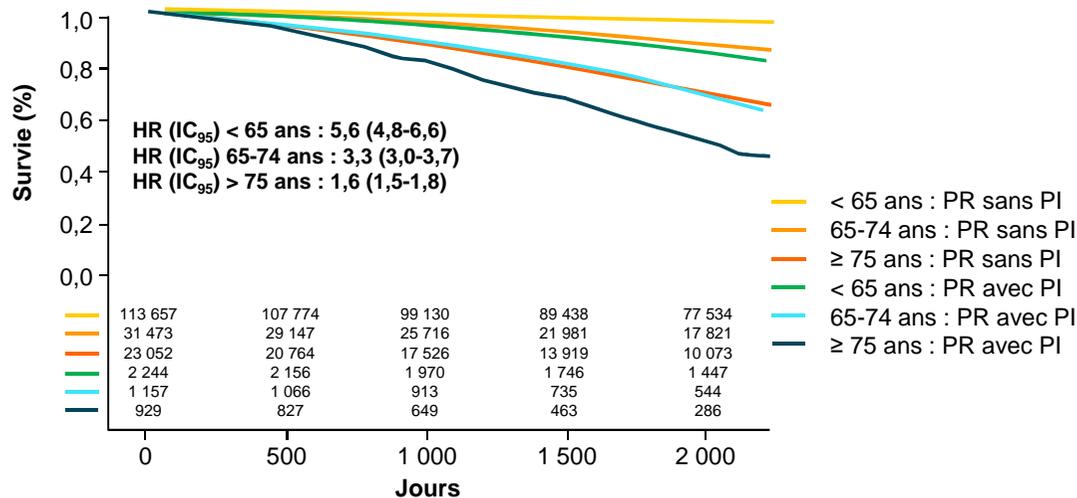
Pr Thierry Lequerré

Évaluation de la prévalence, de l'incidence et de la mortalité de la pneumopathie interstitielle (PI) chez des patients ayant une PR

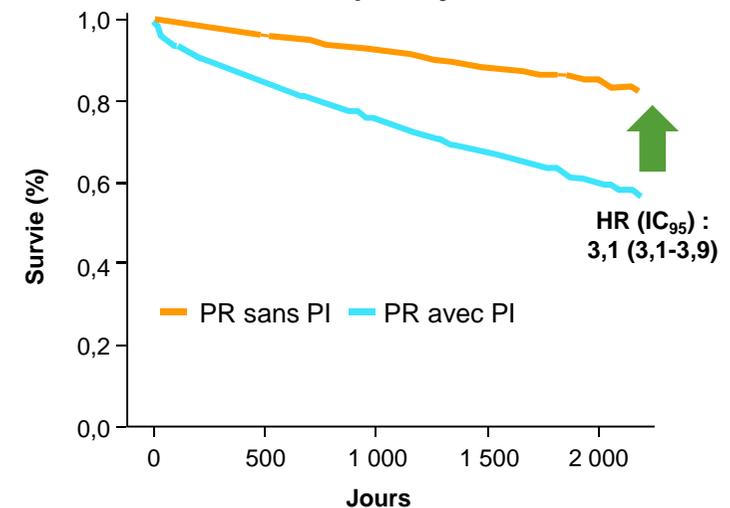
- Effectuée à partir des données du Système national des données de santé français
- 173 132 PR
- 4 330 PR avec une PI (âge ≥ 65 ans = 48,2 % ; 39,8 % d'hommes) = 2,5 %

Prévalence	Incidence	Mortalité
6,52/100 000	1,04/100 000	1,71/100 000

Courbes de Kaplan-Meier de la mortalité des patients PR avec ou sans PI en fonction de l'âge (sans ajustement)



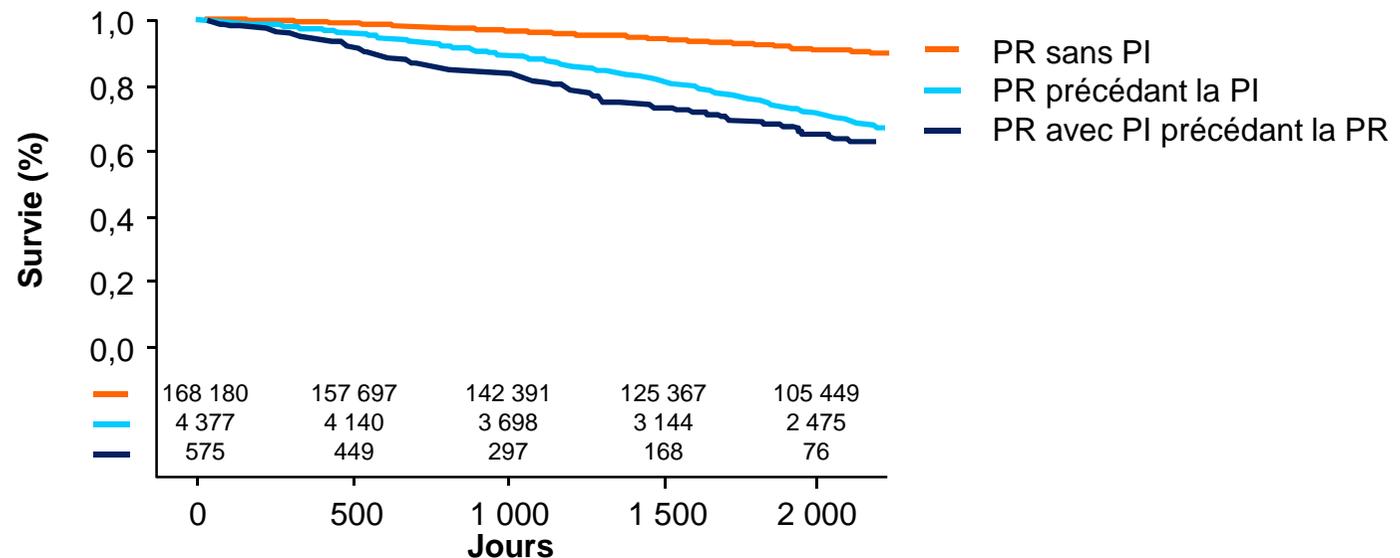
Courbes de Kaplan-Meier de la mortalité des patients PR avec ou sans PI après ajustement



→ Le risque de décès augmente avec l'âge, est multiplié par 3 en cas de PR avec PI comparativement aux patients PR sans PI

Évaluation de la mortalité des patients en fonction de la date de diagnostic de PI par rapport à celui de la PR

Courbes de Kaplan-Meier de la mortalité des patients PR avec ou sans PI selon que le diagnostic de PI précède ou non celui de PR fonction de l'âge (sans ajustement)

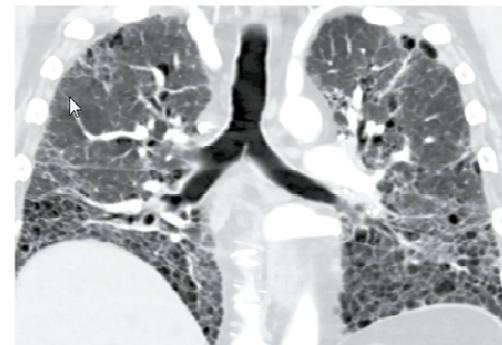


- Comparativement aux patients avec une PR, les patients ayant une PR associée à une PI reçoivent
 - Moins de traitements
 - Moins de MTX et d'anti-TNF α
 - Plus de bDMARD, de cDMARD et de corticoïdes
- ➔ **La mortalité est supérieure chez les patients ayant une PR associée à une PI comparativement aux patients ayant une PR sans PI, surtout quand le diagnostic de PI précède celui de PR**

Quelle est l'incidence de la PI chez les patients ayant une PR porteurs du variant génétique du promoteur de MUC5B (rs35705950) dans la cohorte finlandaise FinnGen ?

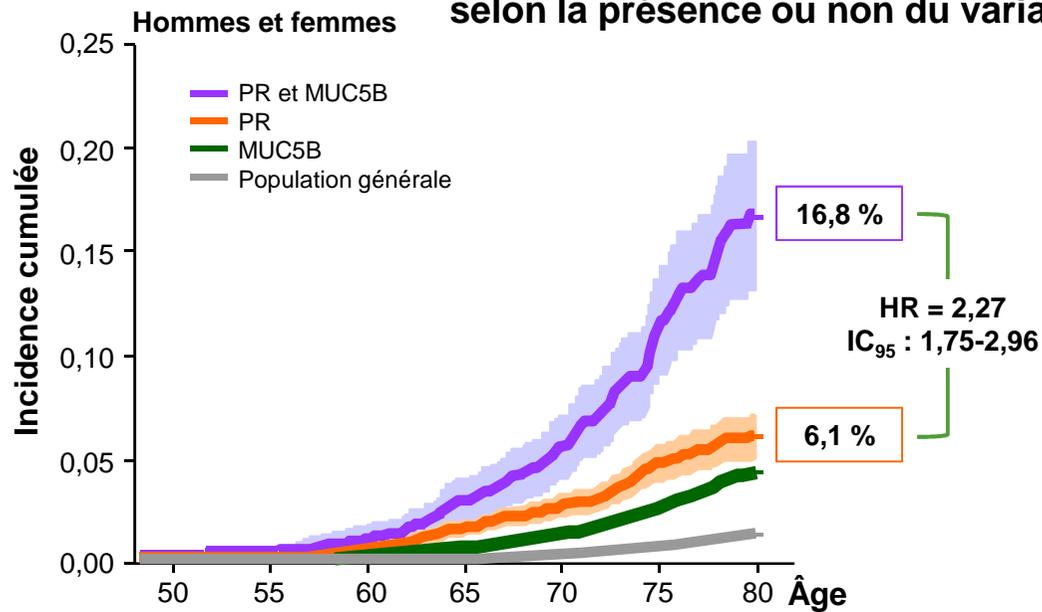
- MUC5B
 - Protéine du mucus bronchique
 - Mutation du promoteur de MUC5B = mutation gain de fonction → surexpression de MUC5B dans les bronches distales
 - Association entre PR et variant génétique MUC5B

- Cohorte épidémiologique FinnGen combinant
 - 293 972 échantillons de sang provenant de biobanques
 - Diagnostic de PR et de PI effectué à partir des données de Sécurité sociale, de PMSI et démographiques
 - Fréquence de l'allèle rs35705950 = 10 %
 - 6 869 PR

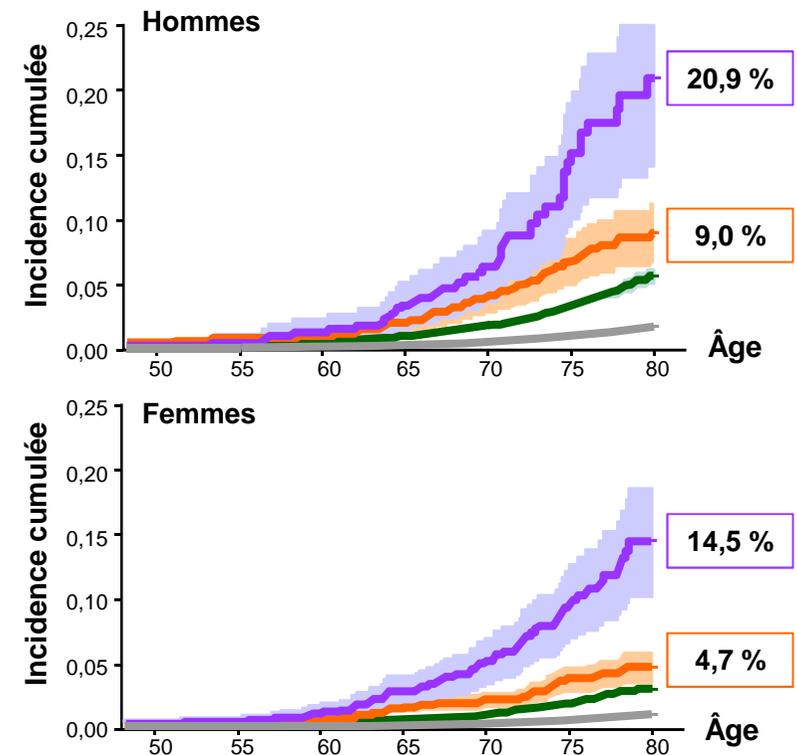


- 6 869 PR, dont 20,9 % porteurs de la mutation MUC5B et 3,2 % de PI
- 287 103 contrôles, dont 19,3 % porteurs de la mutation MUC5B

Incidences de la PI chez les PR et la population générale selon la présence ou non du variant génétique MUC5B



39 566	35 144	29 957	23 962	17 558	10 726	5 788
4 767	4 425	3 905	3 245	2 366	1 343	638
1 270	1 173	1 054	8 69	635	336	148
166 757	148 210	126 360	101 829	74 964	46 540	26 073



→ Le variant génétique MUC5B est un facteur de risque de PI chez les patients ayant une PR après 65 ans et surtout chez les hommes

Identification des facteurs de risque de développement d'une PI chez les patients de la cohorte ESPOIR pour développer un score prédictif

- 163 PR : 132 PR sans PI et 31 PR avec PI diagnostiquée par un scanner

Comparaison des patients avec une PR et des patients avec une PR associée à une PI

Variables	PR (n = 132)	PR + PI (n = 31)	p
Femmes (%)	82,6	61,3	0,0015
Variant MUC5B (rs3570595), %	10,0	22,2	0,01
Âge de début de la PR	46 ± 10,2	54,4 ± 8,6	< 0,001
ACPA+ (%)	57,6	62,5	0,55
Tabagisme (%)	45,5	54,8	0,42
DAS28 (moyenne)	2,97 ± 0,92	3,41 ± 0,98	0,033
CRP (mg/L)	7,36 ± 5,66	9,77 ± 8,64	0,42

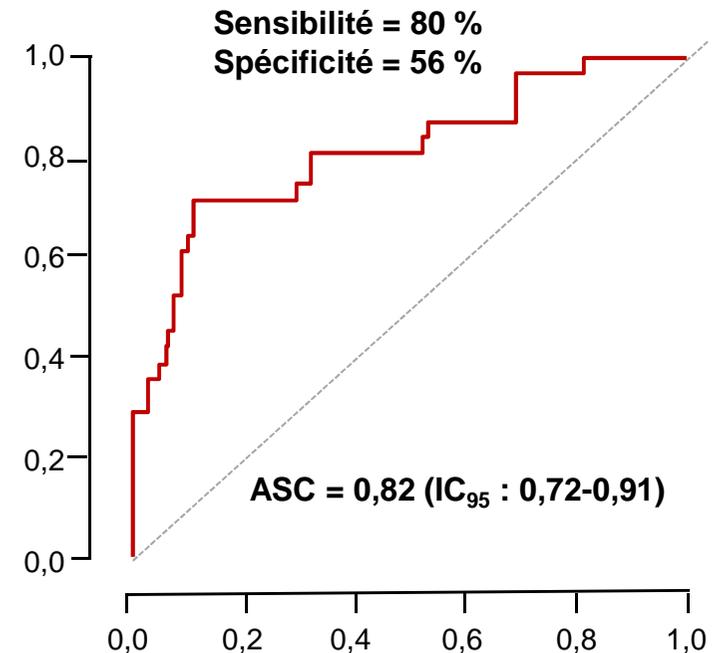
- Les traitements (corticoïdes, DMARD et bDMARD) étaient comparables dans les 2 groupes

Développement d'un score prédictif de l'apparition d'une PI

Facteurs de risque de développement d'une PI après 10 ans d'évolution

Variables	n	Odds-ratio	p
MUC5B.dom			
Allèle GG	131	Réf.	
Allèle GT/TT	32	3,74 (1,37-10,39)	0,010
Sexe			
F	128	Réf.	
M	35	3,93 (1,40-11,39)	0,010
Âge	163	1,10 (1,04-1,16)	< 0,001
DAS28, moyen	163	2,03 (1,24-3,42)	0,006

Courbe ROC de prédiction



- Les facteurs de risque sont la présence du variant génétique MUC5B, le sexe masculin, l'âge avancé au moment du diagnostic de PR et l'activité de la PR
- Ces facteurs de risque pourraient inciter le rhumatologue à demander une TDM pour dépister une PI

Question 5

Quel est l'impact de la polymédication chez nos patients souffrant de PR ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

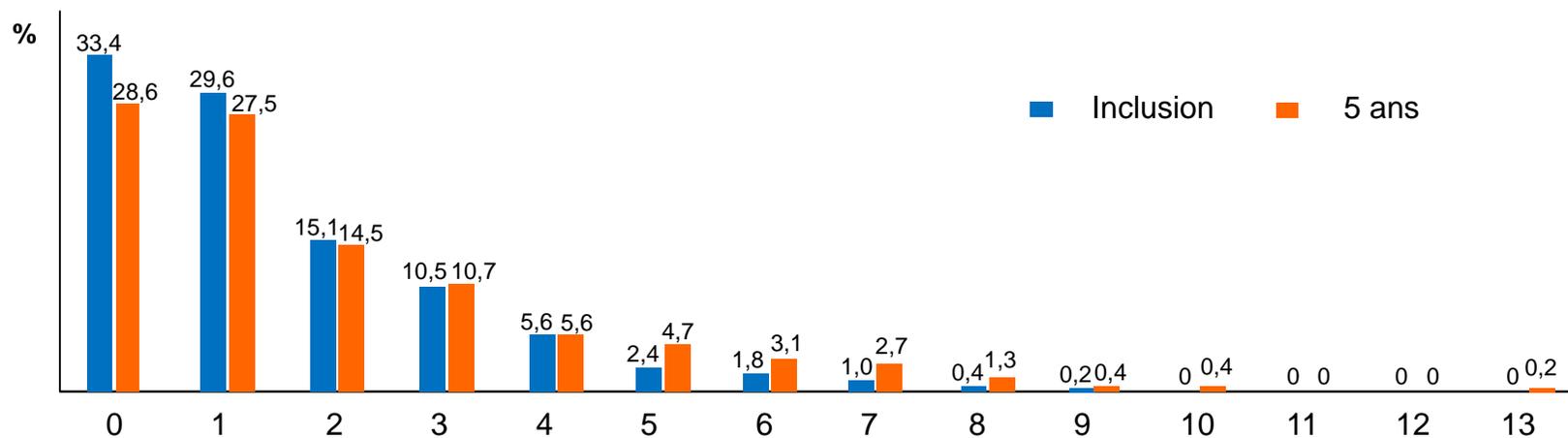
Rédacteur

Pr Cécile Gaujoux-Viala

Cohorte ESPOIR chez 543 PR commençant un DMARD suivies depuis 10 ans

- Objectif : rechercher une association entre polymédication et réponse thérapeutique, et entre polymédication et effets indésirables

Distribution des médicaments (inclusion et 5 ans)



Proportion de patients en rémission DAS28, 1 an après le 1^{er} DMARD selon la polymédication (médiane)

0-1		≥ 2		p
				
67,9 %	32,1 %			

Proportion de patients en rémission DAS28, 1 an après le 1^{er} DMARD selon la polymédication (tertiles)

0		1-2		≥ 3		p
						
39,5 %	43,7 %	16,8 %				

- Disparition de l'association entre polymédication et réponse thérapeutique dans les analyses multivariées

Cohorte ESPOIR chez 543 PR commençant un DMARD suivies pendant 10 ans

- Polymédication et réponse thérapeutique

Proportion de patients en rémission DAS28, 5 ans après le 1^{er} DMARD selon la polymédication

 0-1	 ≥ 2	p
56,3 %	45,0 %	0,03

Proportion de patients en rémission/faible activité DAS28, 10 ans après le 1^{er} DMARD selon la polymédication

 0-1	 ≥ 2	p
63,7 %	36,3 %	0,006

Analyses multivariées à 5 ans
Comorbidités non incluses

	 ≥ 2	p
Rémission OR (IC ₉₅)	0,60 (0,38-0,94)	0,03

Analyses multivariées à 10 ans
Comorbidités non incluses

	 ≥ 2	p
Rémission ou faible activité OR (IC ₉₅)	0,44 (0,26-0,77)	0,004

Cohorte ESPOIR chez 543 PR commençant un DMARD suivies pendant 10 ans

- Polymédication et effets indésirables

Effets indésirables sévères sur les 10 ans de suivi selon la polymédication à 5 ans



		0-1	≥ 2	p
Incidence des effets indésirables sur 10 ans pour 1 000/PA	Infection sévère 9,2/1 000 PA	39 %	61 %	0,02
	Hospitalisation 58/1 000 PA	55 %	68,4 %	0,04
	Décès 3,8/1 000 PA	61,1 %	38,9 %	0,13
	Effets indésirables sévères toutes causes 61/1 000 PA	57,8 %	71,4 %	0,03

Pas d'association entre polymédication et effets indésirables sévères en multivarié

- **La polymédication est associée à une moins bonne réponse thérapeutique à 1 an, 5 ans et 10 ans ainsi qu'à une augmentation du risque d'effets indésirables sévères**
- **Ces associations disparaissent lorsque l'on ajuste sur les comorbidités**

Question 6

Quel est l'impact sur le risque d'hospitalisation des HDJ bilan de comorbidités chez les patients souffrant de RIC ?

Coordination
Pr Daniel Wendling

Rédacteur
Pr Cécile Gaujoux-Viala

Méthode

- 486 patients avec RIC ayant bénéficié du bilan de comorbidités en 2015, 2016 ou 2017 au CHU de Montpellier
 - 67,1 % PR, 21,8 % SpA, 11,1 % RhPso
- Appariés avec 1 458 patients de la base SNDS n'ayant pas bénéficié de ce bilan
 - Sur : zone de résidence, âge, sexe, type de RIC, bDMARD i.v. et date d'inclusion
 - Exclusion des patients avec IDM dans les 5 ans et sous antiagrégants plaquettaires

Résultats

- Diminution des hospitalisations l'année suivante chez les patients ayant bénéficié du bilan vs les contrôles
 - Hospitalisations toutes causes : 51,0 % vs 64,8 %, $p < 0,001$
 - Hospitalisations non liées au RIC : 37,9 % vs 47,0 %, $p < 0,001$
- Après ajustement sur la multimorbidité et l'hospitalisation l'année précédente
 - Diminution de 49 % du risque d'hospitalisations toutes causes : 0,51 (IC₉₅ : 0,41-0,64)
 - Diminution de 27 % du risque d'hospitalisations non liées au RIC : 0,73 (IC₉₅ : 0,58-0,91)

- **Impact positif des HDJ bilan de comorbidités chez les patients RIC avec**
 - **Une baisse des hospitalisations l'année suivante chez les patients dépistés**
 - **Une baisse du risque d'hospitalisation**

Question 7

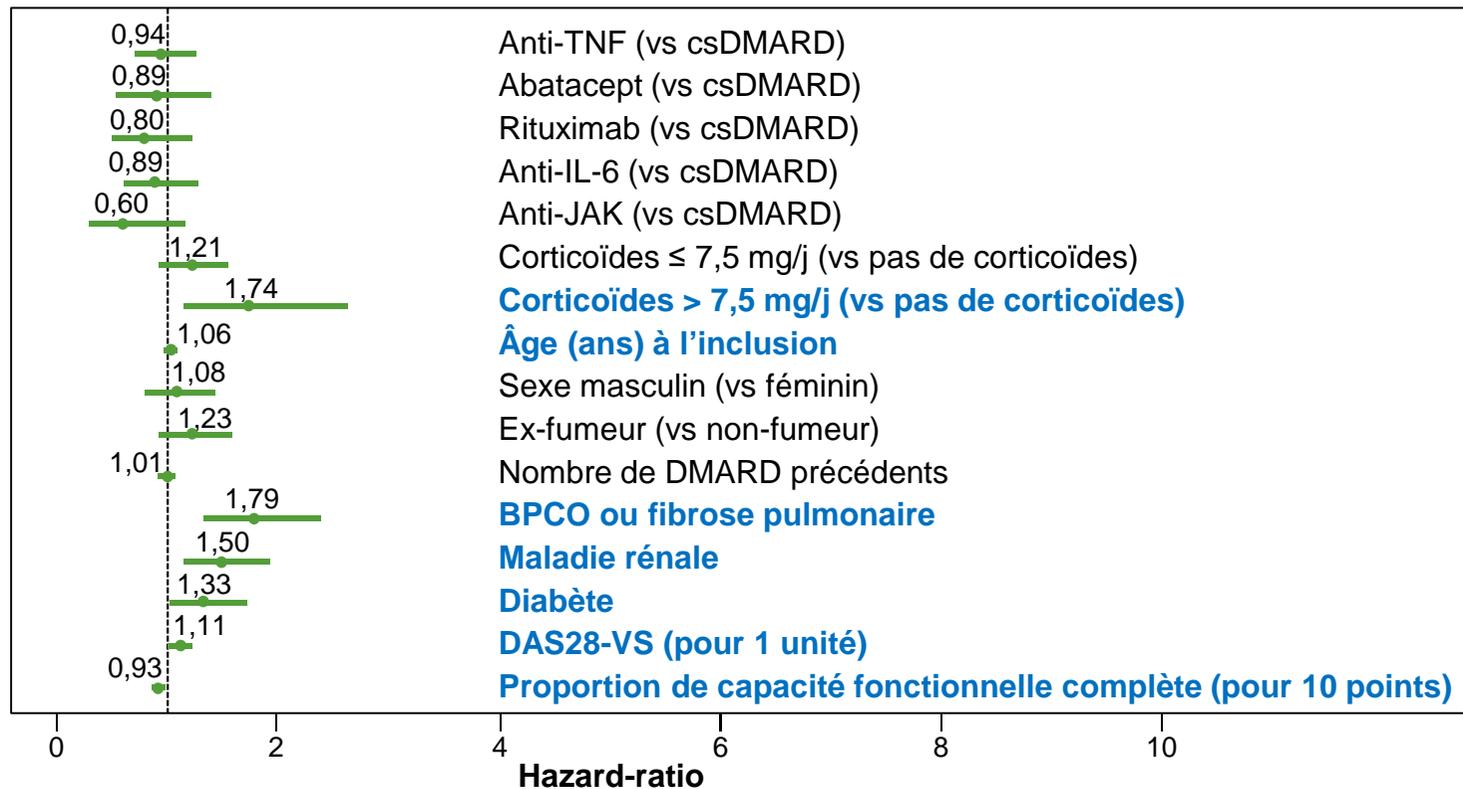
Les patients âgés sous anti-JAK ou sous bDMARD sont-ils plus à risque d'infections sévères que sous csDMARD ?

Coordination
Pr Daniel Wendling

Rédacteur
Pr Cécile Gaujoux-Viala

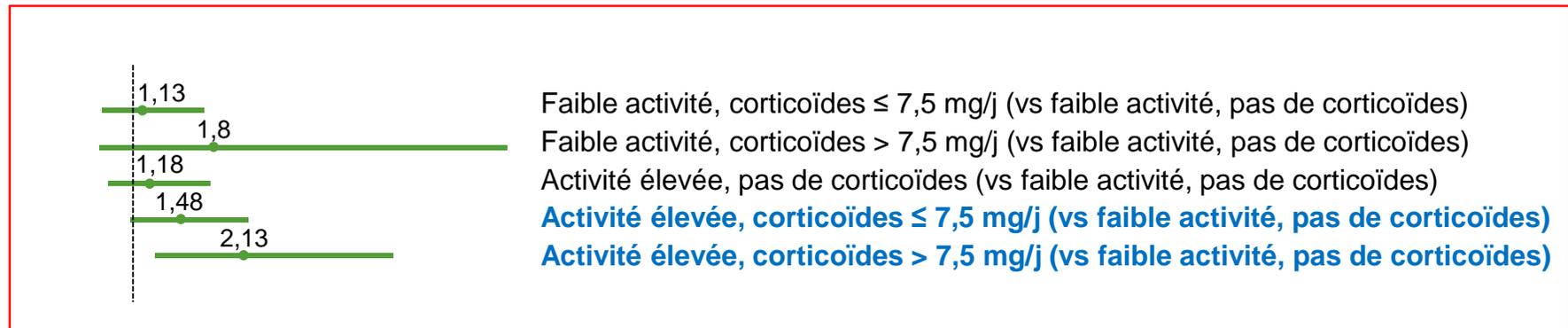
Registre allemand RABBIT de toutes les PR commençant un DMARD depuis 2001

- 2 274 PR > 70 ans
 - 616 infections sévères chez 425 PR
 - Taux d'infections sévères = 65,6 (60,5-71)
- Hazard-ratios pour les infections sévères



2 274 PR > 70 ans du registre allemand RABBIT

- Hazard-ratios pour les infections sévères



➔ **Pas d'augmentation du risque d'infections sévères chez les PR > 70 ans sous anti-JAK et bDMARD**

➔ **Augmentation du risque d'infections sévères liée**

- Aux comorbidités (diabète, atteintes pulmonaires, atteintes rénales)
- À la corticothérapie
- À l'activité de la PR

Question 8

Quel est l'impact du rhumatisme sur la fertilité masculine ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédacteur

Pr Cécile Gaujoux-Viala

Envoi d'un autoquestionnaire à des hommes atteints de RIC, âgés ≥ 40 ans, de 8 centres des Pays-Bas

- Comparaison de la fertilité masculine selon l'âge au diagnostic du rhumatisme
- Caractéristiques de la population

	RIC diagnostiqué ≤ 30 ans (n = 137)	RIC diagnostiqué 31-40 ans (n = 149)	RIC diagnostiqué ≥ 41 ans (n = 342)	p
Diagnostic n (%)				
• PR	42 (30,66)*, **	67 (44,97)	188 (55,32)	0,0001
• Arthrite juvénile	10 (6,45)	0	0	
• SpA	90 (65,69)*	83 (55,70)	147 (42,98)	
Âge au diagnostic, moyenne (SD)	23,76 (6,17)*, **	36,52 (2,48)*	51,25 (7,77)	0,0001
Durée du RIC, moyenne (SD)	29,51 (11,30)*, **	16,30 (8,29)*	9,68 (7,77)	0,0001

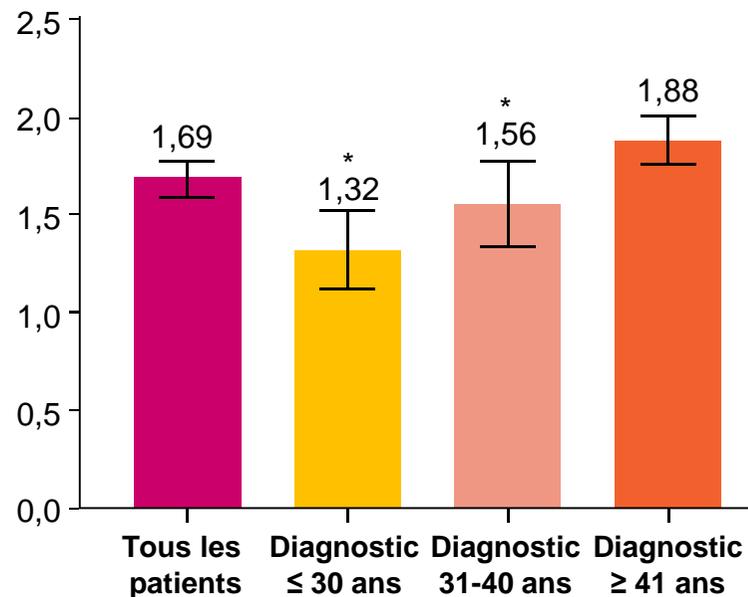
* p < 0,05 comparé à ceux diagnostiqués à un âge ≥ 41 ans

** p < 0,05 comparé à ceux diagnostiqués entre 31 et 40 ans

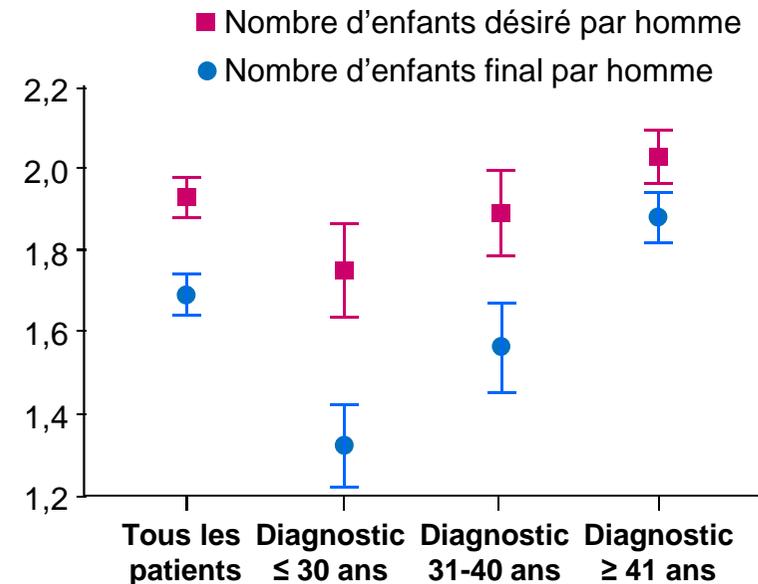
Envoi d'un autoquestionnaire à des hommes atteints de RIC, âgés ≥ 40 ans, de 8 centres des Pays-Bas

- Impact sur le nombre d'enfants

Nombre d'enfants par homme (moyenne)

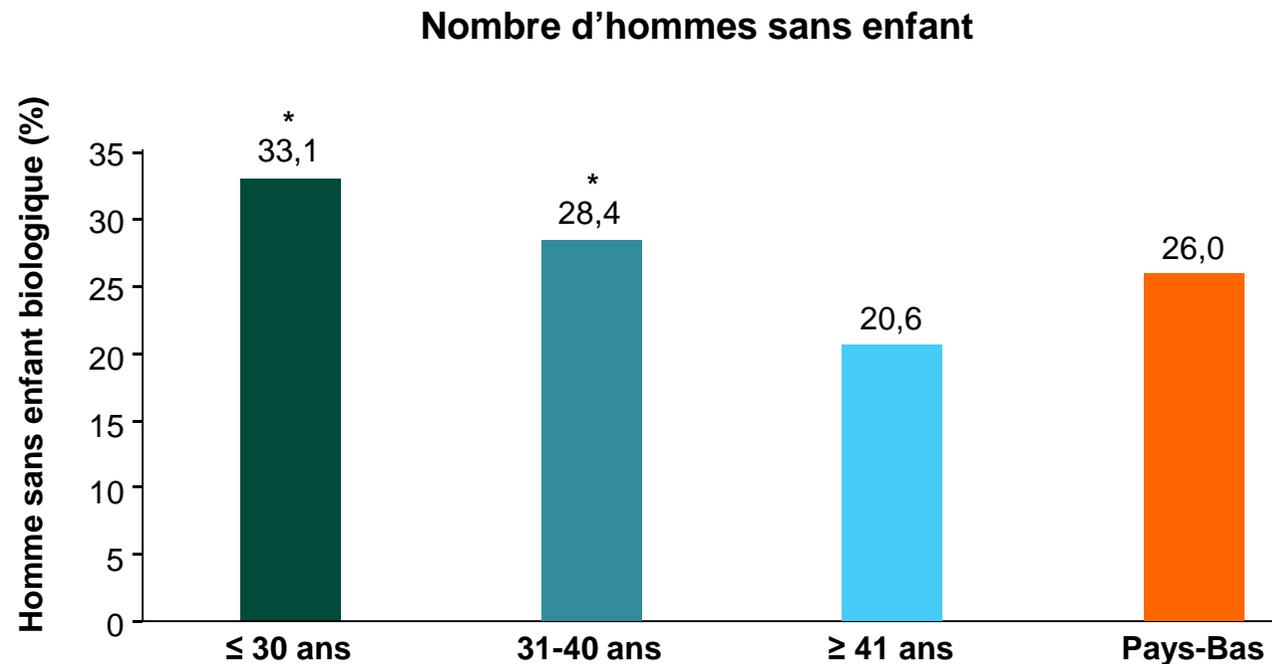


Nombre d'enfants désiré et nombre d'enfants final par homme



* Statistiquement différent comparé aux hommes diagnostiqués ≥ 41 ans

Envoi d'un autoquestionnaire à des hommes atteints de RIC, âgés ≥ 40 ans, de 8 centres des Pays-Bas



* $p < 0,05$ comparé aux hommes RIC diagnostiqués ≥ 41 ans

- **Le rhumatisme inflammatoire a un impact sur la fertilité masculine**
 - Plus l'âge au diagnostic du rhumatisme est jeune, moins il y a d'enfants biologiques

Question 9

Le rhumatisme inflammatoire paternel a-t-il un impact sur le devenir d'une grossesse ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédacteur

Pr Cécile Gaujoux-Viala

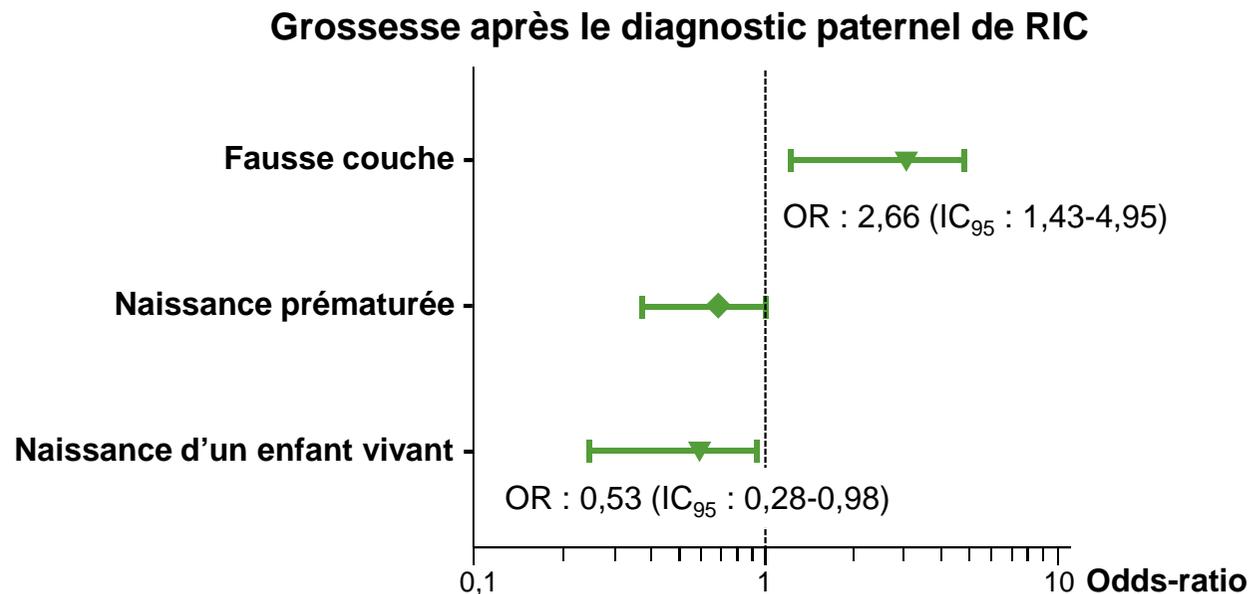
Envoi d'un autoquestionnaire à des hommes atteints de RIC, âgés ≥ 40 ans, de 8 centres des Pays-Bas

- Comparaison du devenir des grossesses de 2 groupes
 - Grossesses avant le diagnostic paternel de RIC : 677
 - Grossesses après le diagnostic paternel de RIC : 220
- Résultats

Devenir de la grossesse	Grossesse après le diagnostic paternel de RIC (n = 220)	Grossesse avant le diagnostic paternel de RIC (n = 677)	p
Naissance d'un enfant vivant, n (%)	190 (86,36)	604 (89,22)	0,053
Avortement, n (%)	3 (1,36)	22 (3,25)	0,163
Fausse couche, n (%)	27 (12,27)	51 (7,53)	0,043
Naissance prématurée, n (%)	31 (14,09)	118 (17,43)	0,232

Envoi d'un autoquestionnaire à des hommes atteints de RIC, âgés ≥ 40 ans, de 8 centres des Pays-Bas

- Résultats ajustés : odds-ratio – devenir de la grossesse



- Il n'y avait pas de différence concernant les complications de la grossesse
 - Diabète gestationnel, prééclampsie, etc.
- **La présence d'un rhumatisme inflammatoire paternel est associée à une augmentation du risque de fausse couche**

Question 10

Quel est l'impact du statut autoanticorps et de la ligne thérapeutique dans la réponse à l'abatacept s.c. ?

Coordination

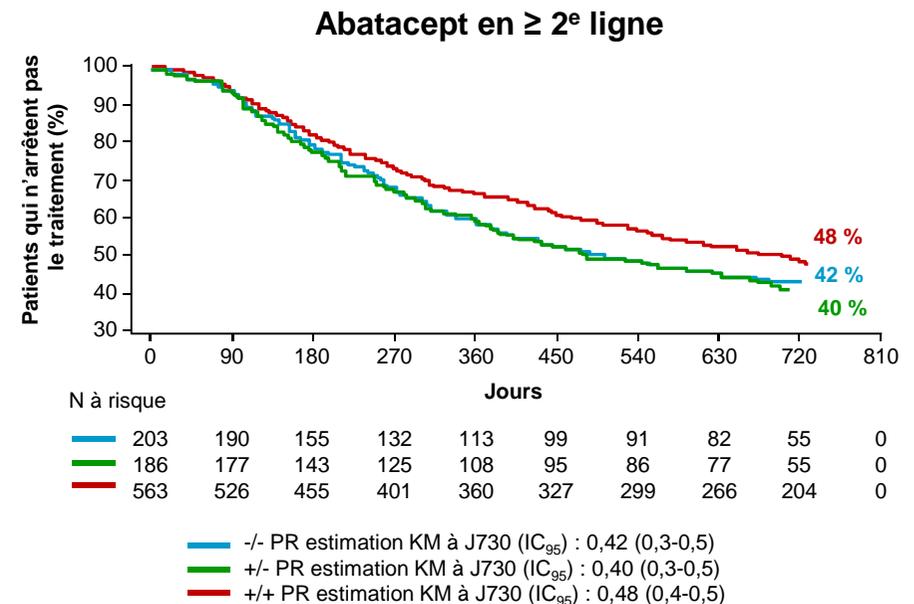
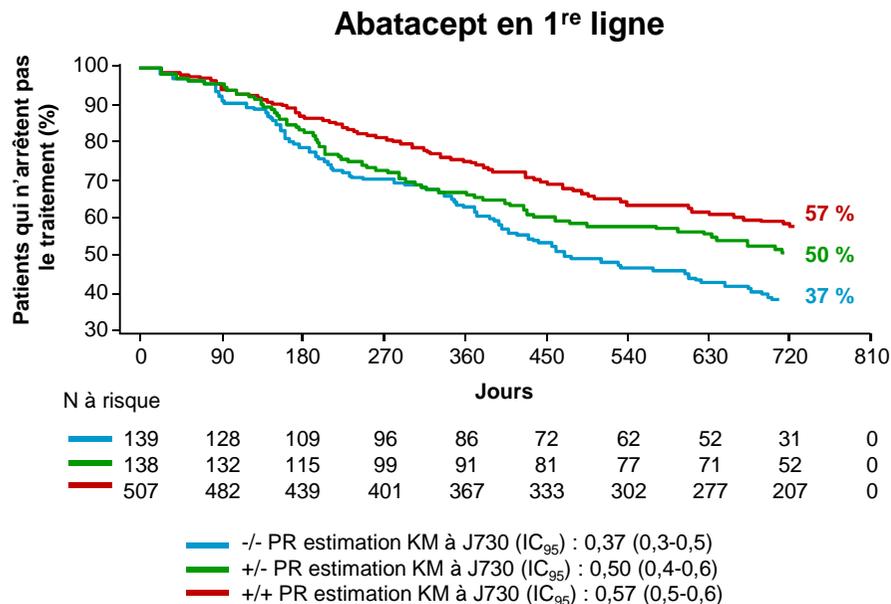
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala

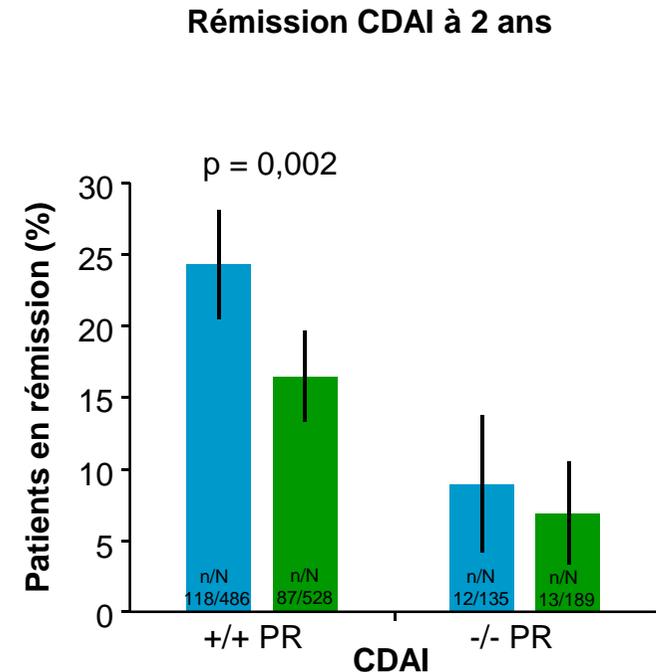
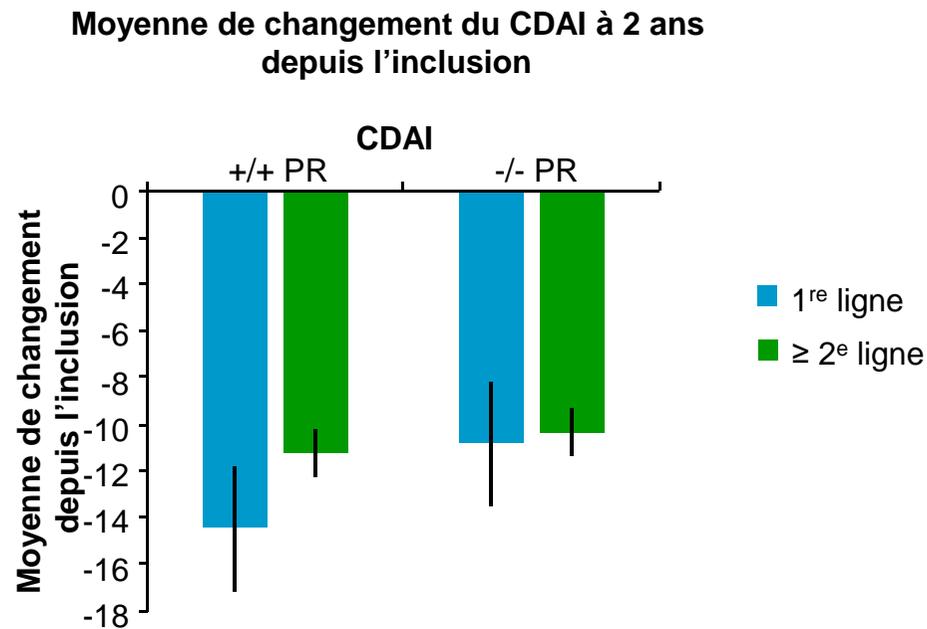
Étude observationnelle sur 2 ans chez 2 945 PR commençant l'ABA s.c.

- Patients stratifiés en 3 groupes selon leur statut autoanticorps
 - +/+ : 1 079 PR +/- : 326 PR -/- : 343 PR
- Patients stratifiés selon leur ligne de traitement
 - 1^{re} ligne de bDMARD (un peu moins de 50 % dans chaque groupe) et ≥ 2^e ligne
- Persistance selon la ligne de traitement
 - La persistance de l'abatacept est meilleure en 1^{re} ligne chez les patients +/-
 - La persistance ne varie pas selon les lignes de traitement chez les patients -/-



Étude observationnelle sur 2 ans chez 2 945 PR commençant l'ABA s.c.

- Réponse thérapeutique, faible activité et rémission à 2 ans



- ➔ Pour l'ABA s.c., la réponse thérapeutique, la faible activité et la rémission à 2 ans sont meilleures chez les patients ++ que chez les patients --
- ➔ Chez les patients ++, la réponse thérapeutique, la faible activité et la rémission sont meilleures quand l'ABA s.c. est prescrit en 1^{re} ligne
 - Chez les patients --, il n'y a pas de différence entre les lignes de traitement

Question 11

Quelle est la tolérance des inhibiteurs de JAK comparativement au MTX et à l'ADA ?

Coordination

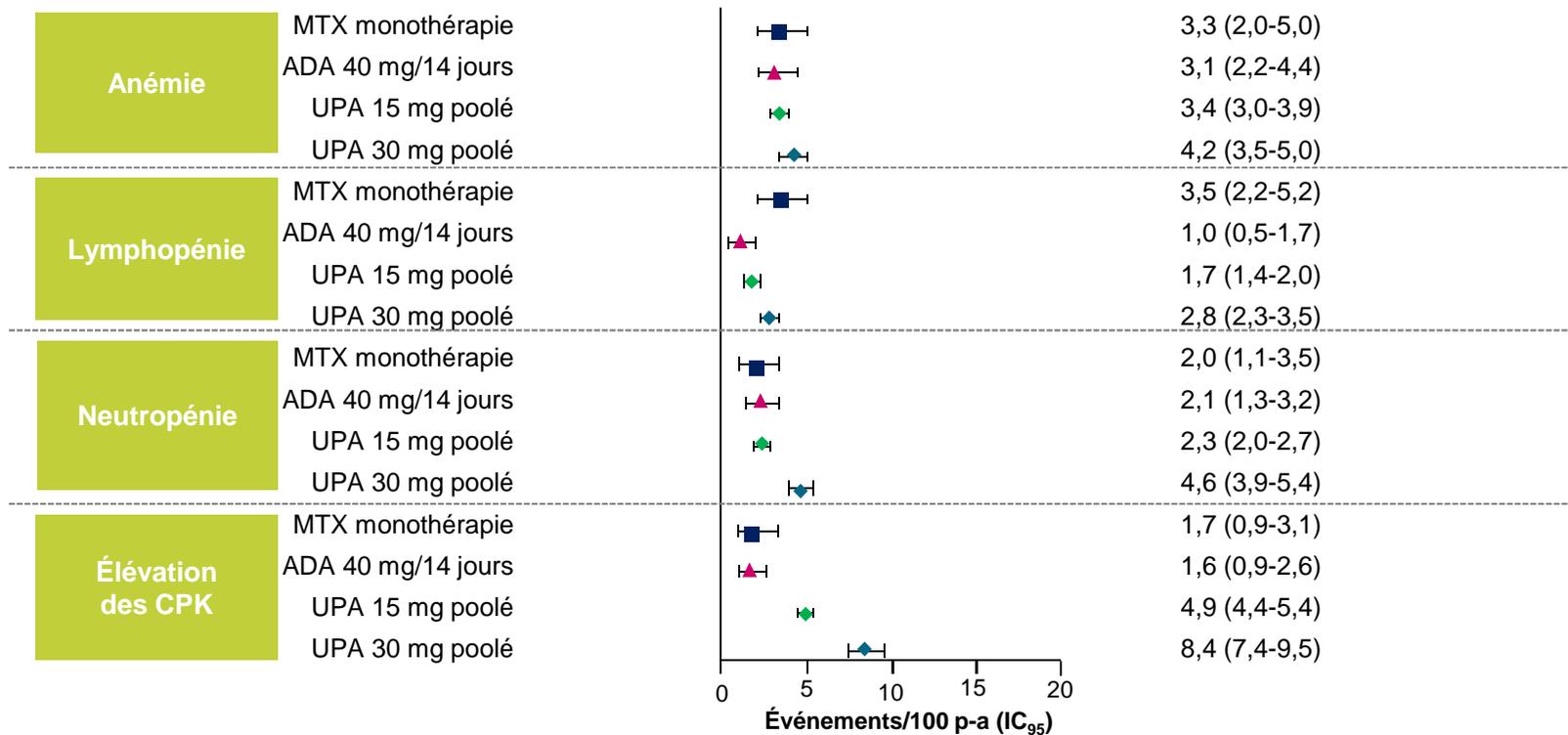
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Thierry Lequerré

Description des modifications des variables biologiques usuelles sous UPA, MTX et ADA pendant 4,5 ans

- Effectuée à partir de 6 essais randomisés du programme de développement de l'UPA

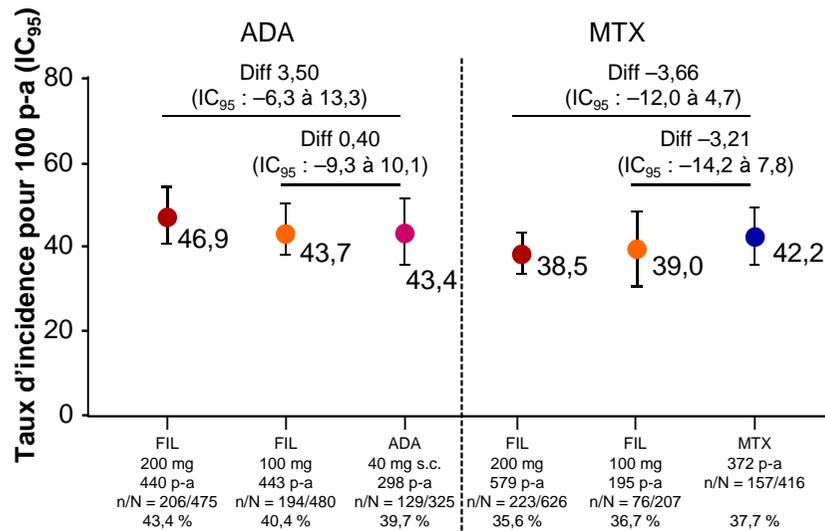


- L'augmentation des CPK était plus fréquente sous UPA que sous MTX ou ADA + MTX
- Ces variations biologiques sont doses-dépendantes et ont conduit très rarement à l'arrêt du traitement ($\leq 0,2$ % dans chaque bras)

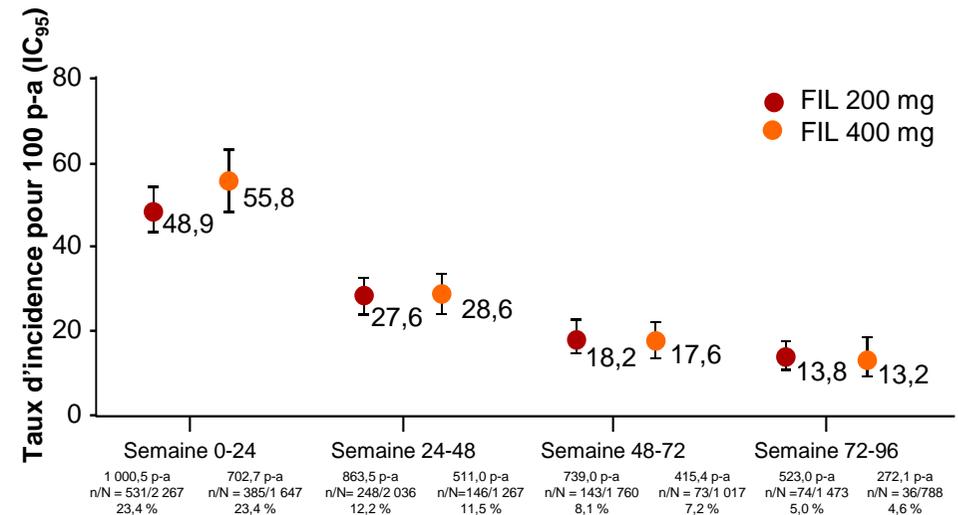
Évaluation de l'incidence des infections sous filgotinib comparativement au MTX et à l'ADA

- Effectuée à partir du programme de développement du filgotinib :
3 études de phase II (DARWIN 1, 2 et 3) et de 4 études de phase III (FINCH 1, 2, 3 et 4)
- Pourcentages d'infections à 12 semaines contre placebo
 - FIL 200 mg = 17,9 % FIL 100 mg = 15,6 % placebo = 13,3 %

Taux d'incidence des infections après 52 semaines de traitement par FIL, ADA ou MTX



Taux d'incidence des infections après 96 semaines de traitement par FIL 200 mg ou 100 mg



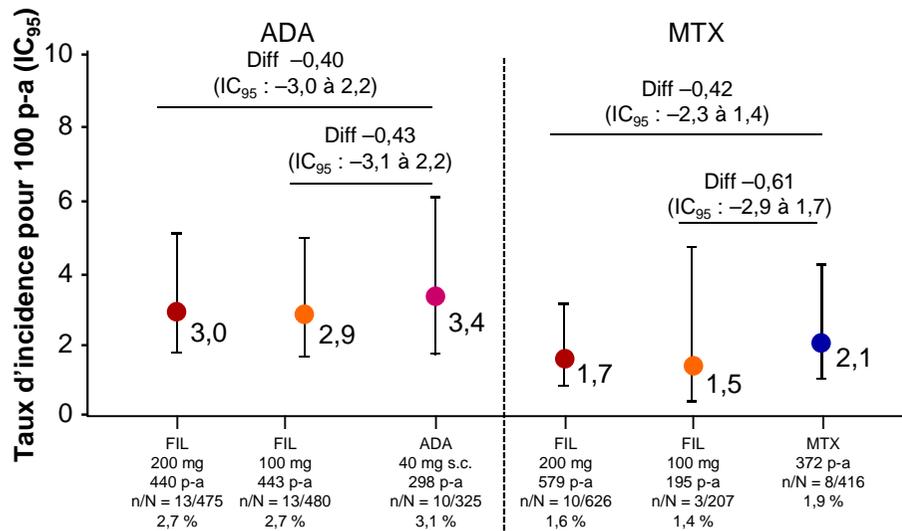
➔ Les taux d'incidence des infections sont comparables quel que soit le traitement : MTX, ADA ou FIL

Évaluation de l'incidence des infections sévères sous filgotinib comparativement au MTX et à l'ADA

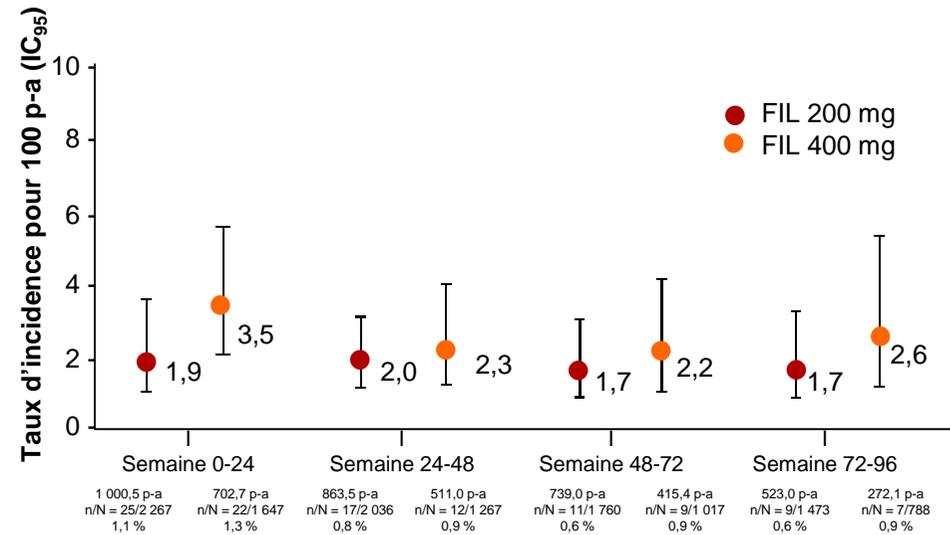
- Pourcentages d'infections à 12 semaines contre placebo

— FIL 200 mg = 1 % FIL 100 mg = 0,9 % placebo = 0,6 %

Taux d'incidence des infections sévères après 52 semaines de traitement par FIL, ADA ou MTX



Taux d'incidence des infections sévères après 96 semaines de traitement par FIL 200 mg ou 100 mg



- Les principales infections étaient des pneumonies
- Le principal facteur de risque de survenue d'infections sévères était un antécédent de comorbidité pulmonaire : 3,08 (IC₉₅ : 1,378-6,882) ; p = 0,0061
- ➔ **Les taux d'infections sévères sous filgotinib sont comparables à ceux sous MTX ou ADA**

Question 12

Quel est le maintien thérapeutique des inhibiteurs de JAK comparativement aux anti-TNF α ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

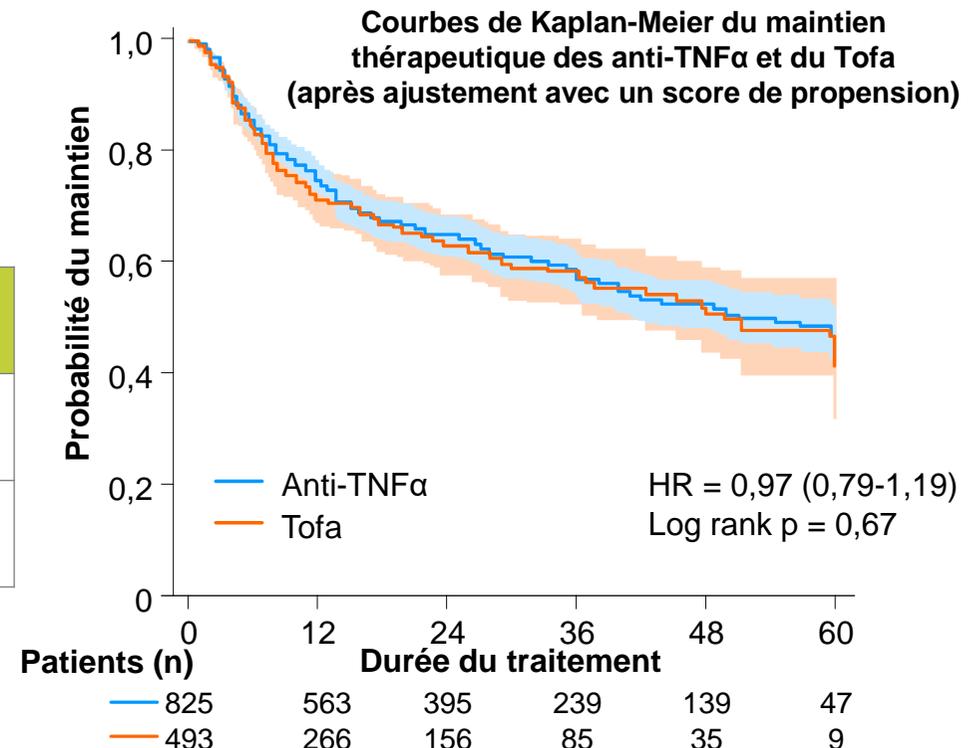
Rédaction

Pr Thierry Lequerré

Comparaison du maintien thérapeutique du Tofa et des anti-TNF α

- Données issues des registres canadiens RHUMADATA et OBRI (2014-2019)
- Étude rétrospective portant sur 1 318 PR
- Utilisation d'un score de propension pour comparer les groupes en diminuant les biais avec 2 approches différentes
- Durée du suivi moyen = 23,2 mois

Maintien	Anti-TNF α (n = 825)	Tofa (n = 493)
Arrêts de traitement (%)	37,5 %	36,9 %
Survie moyenne (mois)	39,6 (\pm 0,88)	37,6 (\pm 1,30)



→ Les maintiens thérapeutiques des anti-TNF α et du Tofa sont comparables quelle que soit la méthode de calcul du score de propension utilisé

Question 13

Peut-on prédire le succès de l'allègement thérapeutique des cDMARD ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Thierry Lequerré

Évaluation du pourcentage de patients en rémission persistante après 12 mois et allègement thérapeutique

- Étude observationnelle prospective incluant 200 PR en rémission (DAS28-CRP < 2,6) depuis au moins 6 mois et sans corticoïde et DMARD stables

- Au libre choix du patient
 - Soit allègement thérapeutique selon le protocole ci-contre
 - Soit poursuite du même traitement

- Paramètres évalués
 - Cliniques : NAD/NAG/VS/CRP
 - PRO : EVA global, EVA douleur, EVA fatigue, RAQoL, HAQ-DI
 - Échographique = score mode B et Doppler
 - Immunologique : proportion de Treg, LT CD4+ et sous-type de LT CD4+ (*Inflammation Related Cells = IRC*)

Protocole d'allègement thérapeutique selon le DMARD

DMARD	Dose à l'inclusion	1 ^{er} allègement	2 ^e allègement	3 ^e allègement	Fin de l'allègement
	0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
HCQ	400 mg/j	200 mg/j	Stop	–	–
SSZ	1,5 g × 2/j	1 g × 2/j	1,5 g/j	500 mg × 2/j	500 mg/j
MTX	25 mg/sem.	15 mg/sem.	7,5 mg/sem.	Pas de changement	–

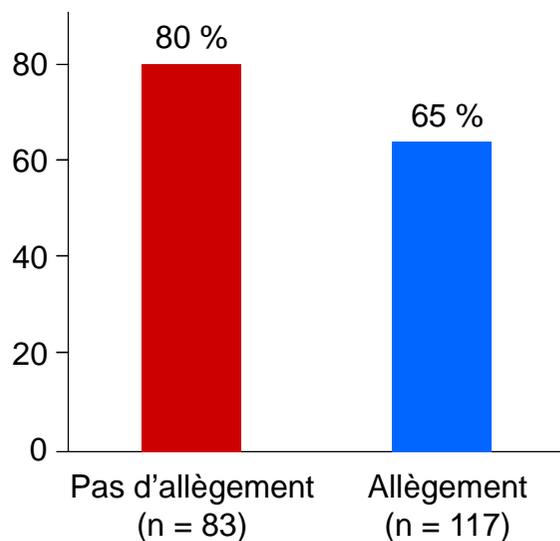
Ordre d'allègement ↓

- Critères de jugement : % de patients en rémission DAS28-CRP (3 variables) et sans poussée pendant 12 mois

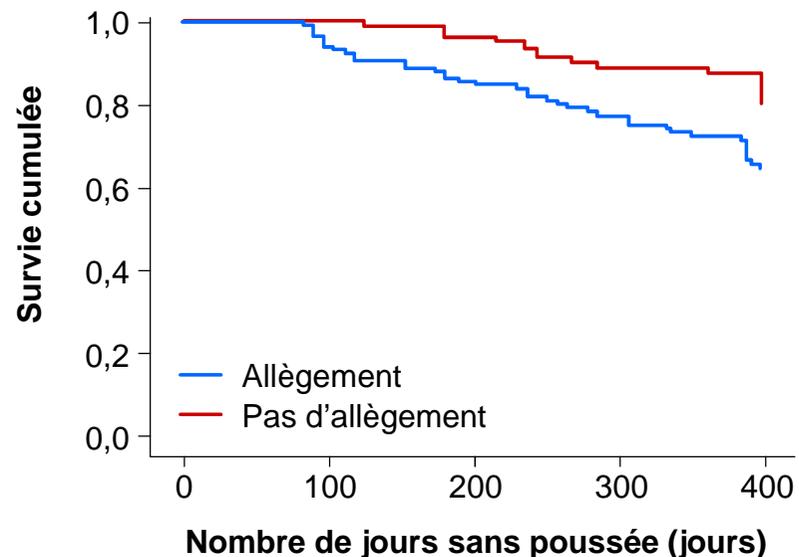
Évaluation du pourcentage de patients en rémission persistante après 12 mois et allègement thérapeutique

- 117 patients ont choisi la stratégie d'allègement et 83 ont préféré garder un traitement stable

Pourcentages de patients en rémission persistante après allègement à 12 mois



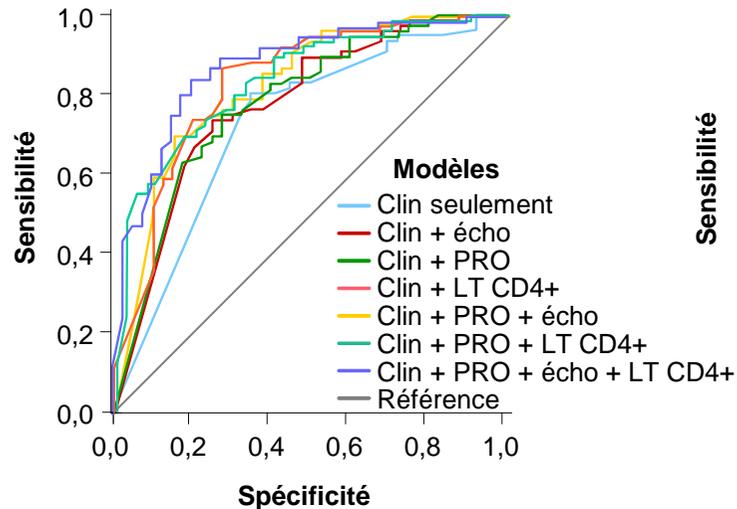
Courbes de Kaplan-Meier des poussées après allègement dans les 2 groupes



- À 12 mois, rémission sans poussée
 - Groupe sans allègement = 80 % (66/83) ; groupe allègement = 64 % (75/117)
- À 15 mois, 10 % (11/117) ont arrêté leur traitement

Détermination de la meilleure combinaison de paramètres pour prédire le maintien de la rémission après allègement

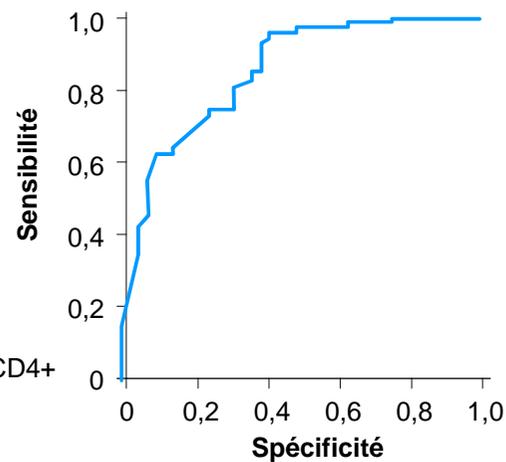
Courbes ROC de différents modèles (n = 7) pour déterminer la meilleure combinaison de paramètres capable de prédire le maintien de la rémission dans le groupe allègement



IRC = sous-type de LT CD4+
PD = power Doppler

Courbe ROC à 3 variables pour prédire la rémission sans rechute pendant 1 an dans le groupe allègement

IRC < 2 %, total PD = 0, RAQoL ≤ 1



Modèle avec 3 variables associées à un faible risque :

- Précision : 65 %
- ASC-ROC = 0,850, p < 0,0001
- Sensibilité : 52 %
- Spécificité : 90,2 %
- OR : 10,02
- VPP : 90,7 %
- VPN : 50,7 %

Matrice pour prédire la rémission persistante sans poussée (RP) dans le groupe allègement

				Total PD Risque d'échec
RAQoL Risque d'échec	Faible (≤ 1)	Élevé (≥ 2 %)	Faible (< 2 %)	Faible (PD 0)
	Élevé (> 1)	Élevé (≥ 2 %)	Faible (< 2 %)	Élevé (PD > 0)
		IRC Risque de poussée		

■ Forte probabilité de RP

■ Probabilité modérée de RP

■ Faible probabilité de RP

➔ La combinaison des paramètres échographiques en mode Doppler, immunologiques (taux d'IRC) et les PRO (RAQoL) permettent de prédire le succès de l'allègement thérapeutique en maintenant la rémission persistante sans poussée pendant 1 an

Question 14

Quels sont les facteurs de risque d'immunisation contre les biomédicaments ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

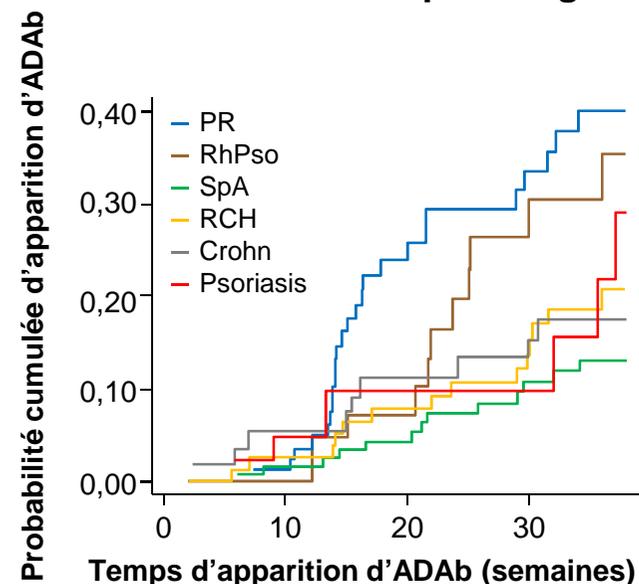
Pr Thierry Lequerré

Identification des facteurs de risques de production d'ADAb

- Étude NOR-DRUM avec 411 patients : 84 PR, 119 SpA, 45 RhPso, 83 RCH, 58 Crohn, 22 psoriasis traités par infliximab
- Randomisation : monitoring versus traitement standard
- Critère de jugement principal = rémission à 30 semaines
- Dosage à chaque visite des ADA b et de l'infliximabémie

Variables	OR	IC ₉₅	p
PR	2,1	1,1-3,9	< 0,05
SpA	0,5	0,2-0,9	< 0,05
MTX	0,4	0,2-0,9	< 0,05
Thiopurine	0,3	0,1-0,8	< 0,05
Tabagisme	1,8	1,0-3,3	< 0,05
Infliximabémie	0,7	0,6-0,8	< 0,001
> 12 semaines entre 2 perfusions	4,7	1,2-18,3	< 0,05
Incrémentation des doses d'infliximab	0,4	0,3-0,8	< 0,01
DAS28 moyen (PR et RhPso)	1,5	1,0-2,3	< 0,05
VS moyenne	1,1	1,0-1,1	< 0,001
CRP moyenne	1,1	1,0-1,1	< 0,01

Risque de développer des ADA b en fonction des pathologies



- ➔ Les PR ont plus de risque de développer des ADA b comparativement aux autres pathologies
- ➔ Le tabagisme, un délai > 12 semaines entre 2 perfusions, une activité élevée de la maladie, la monothérapie et une faible infliximabémie favorisent le développement d'ADAb

Question 15

Un nouveau concept de traitement dans la PR ?

Coordination

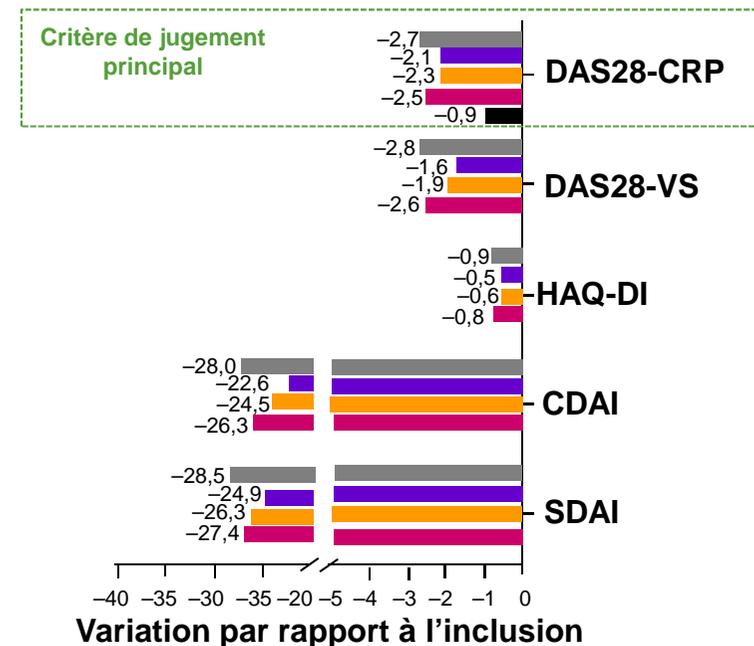
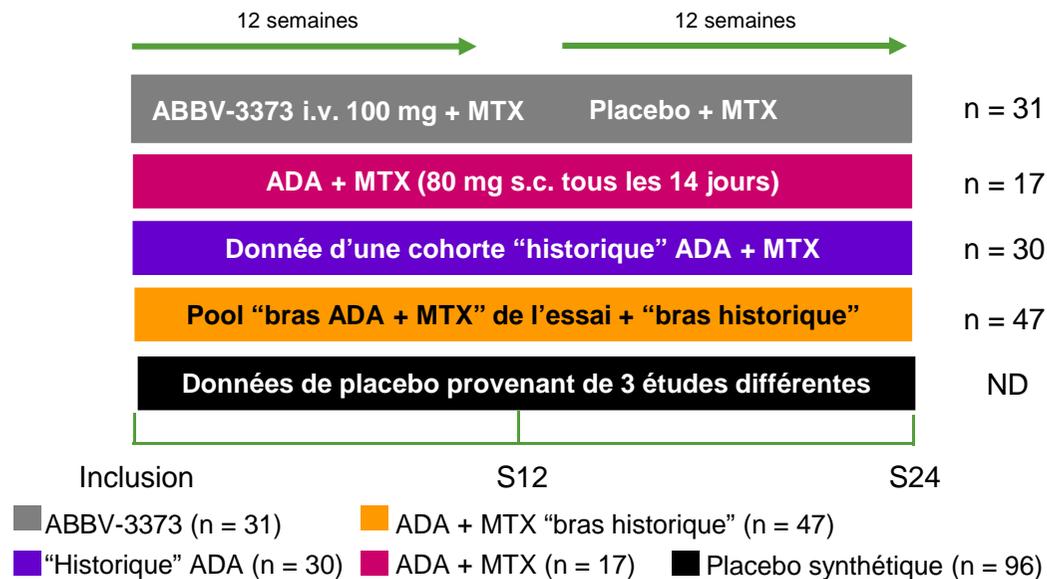
Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Thierry Lequerré

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance comparativement à l'ADA dans la PR

- Étude de phase IIA, *proof of concept*, de 24 semaines, randomisée, contre placebo
- ABBV-3373 : Ac conjugué associant de l'ADA + modulateurs du récepteur des corticoïdes
- Critères de jugement principal = Δ DAS28 à 12 semaines
- 48 patients inclus : 31 ont reçu l'ABBV-3373 et 17 de l'ADA (80 mg tous les 14 jours) en association avec le MTX



- ➔ L'ABBV-3373 permettait d'obtenir une diminution du DAS28-CRP plus importante que le groupe poolé (ADA + MTX et bras historique) à 12 semaines de traitement (-2,65 vs -2,13 ; p = 0,022)
- ➔ La tolérance de l'ABBV-3373 et celle de l'ADA étaient comparables

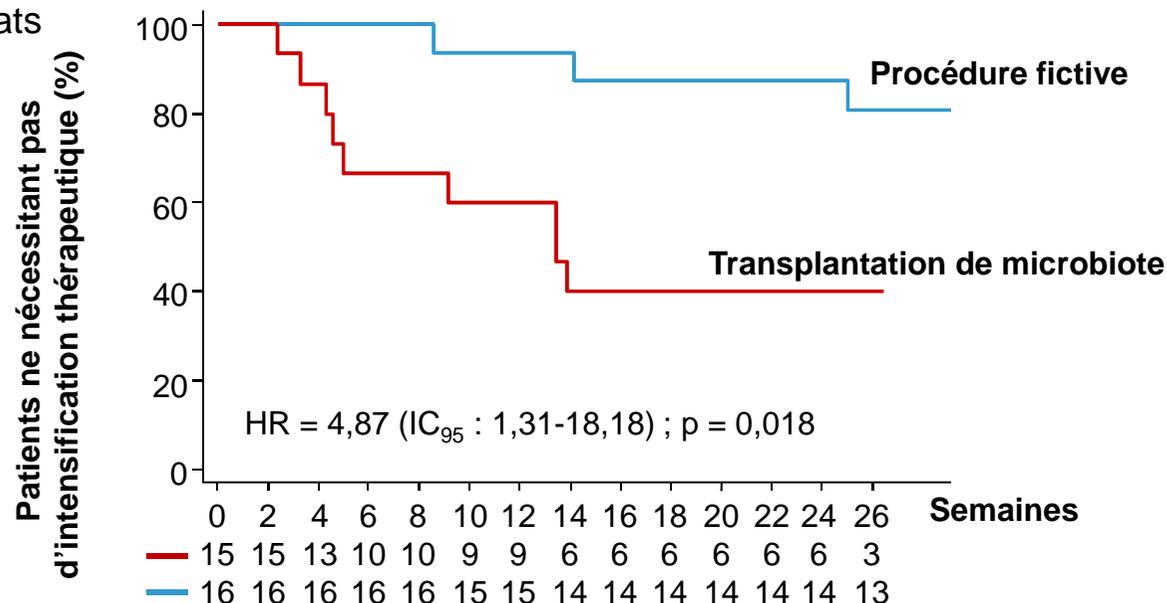
Question 16

La transplantation de microbiote fécal est-elle efficace dans le rhumatisme psoriasique ?

Coordination
Pr Daniel Wendling
Rédaction
Pr Cédric Lukas

Transplantation fécale et rhumatisme psoriasique

- Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle
 - Rhumatisme psoriasique actif (NAG ≥ 3), malgré un traitement par MTX
 - Administration lors d'une gastroscopie de 50 g de selles d'un sujet sain (n = 15), ou de placebo (n = 16)
 - Critère de jugement principal : nécessité d'intensification thérapeutique au cours des 26 semaines de suivi
 - Résultats



➔ **Absence d'efficacité de la transplantation de microbiote fécal dans le rhumatisme psoriasique**