Chapitre II

Spondyloarthrites

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Question 20

Peut-on espérer ralentir l'évolution structurale de la spondyloarthrite axiale plus efficacement avec un anti-IL-17 qu'avec un anti-TNF ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Essai thérapeutique SURPASS

- Étude face-face randomisée, contrôlée, de supériorité, menée en simple aveugle (patients connaissant leur traitement)
 - Patients avec SpA axiale radiographique, à risque élevé de progression structurale (présence de syndesmophytes et/ou CRP anormale), naïfs de bDMARD
 - Critère de jugement principal radiologique : proportion sans progression radiographique

Essai thérapeutique SURPASS

- Caractéristiques des patients
 - Âge moyen : 42 ans
 - 78 % d’hommes
 - Durée de la maladie : 7 ans
 - 73 % avec au moins 1 syndesmophyte
 - CRP moyenne 20,4 mg/L

	SEC 150 mg	SEC 300 mg	ADA 40 mg
Patients sans progression radiographique, %	66,1	66,9	65,6
Patients ayant ≥ 1 syndesmophyte à l'inclusion et sans nouveau syndesmophyte à S104, %	56,9	53,8	53,3
Variation du score mSASSS entre S0 et S104	0,54	0,55	0,72

Essai thérapeutique SURPASS : analyse en sous-groupes

SEC 150 mg SEC 300 mg ADA 40 mg

➔ Aucune différence observée après 2 ans de traitement par anti-IL-17 ou anti-TNF

Question 21

Quels sont les facteurs associés à l'obtention de la rémission dans les formes périphériques de spondyloarthrite ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Cohorte GESPIC

- Analyse de la cohorte allemande GESPIC
 - Sélection des 115 patients présentant au moins 1 atteinte périphérique et ne répondant pas aux critères de SpA axiale
 - Arthrite (65,2 %), enthésite (26,1 %), dactylite (1,7 %)
 - Âge moyen : 37 ans, 51 % d'hommes, HLA-B27 présent chez 61,7 % des patients
 - Suivi régulier standardisé, traitement laissé au libre choix du rhumatologue, avec recueil de l'évolution clinique
- Résultats
 - 94 (81,9 %) ont atteint au moins 1 fois la rémission clinique
 - 46 (40 %) ont atteint au moins 1 fois une maladie inactive selon l'ASDAS (score < 1,3)

Cohorte GESPIC

- Rémission moins probable
 - En l'absence de HLA-B27
 - En cas de psoriasis cutané
 - Chez les patients traités par corticoïdes ou anti-TNF

➔ Le phénotype de patients plus à risque de ne pas atteindre la rémission correspond à la présentation habituellement dénommée "rhumatisme psoriasique périphérique"

Question 22

Le diagnostic de spondyloarthrite axiale peut-il varier lors des premiers mois d'évolution des symptômes ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Analyse de la cohorte SPACE

- Cohorte de patients avec rachialgies récentes (3 mois à 2 ans d'évolution), âgés de 16 à 45 ans
 - Bilan diagnostique exhaustif réalisé à l'inclusion (anamnèse, examen clinique, biologique et radiologique)
 - Patients classifiés selon le degré de certitude en faveur ou défaveur du diagnostic de SpA axiale

- Suivi systématique à 3 mois, puis annuel
 - Recueil répété du diagnostic retenu, avec le niveau de certitude correspondant

Analyse de la cohorte SPACE

Diagnostic initial	"SpA" (certitude)							"SpA" (incertitude)				"Pas de SpA" (incertitude)				"Pas de SpA" (certitude)								
(n = 552)	175 (32 %)							64 (12 %)				93 (17 %)				220 (40 %)								
	133	31	0	3	1	7	16	15	8	1	6	18	11	5	4	9	23	41	5	2	1	1	57	154

Diagnostic à 2 ans	SpA certaine	SpA très probable	SpA possible	SpA plutôt exclue	SpA improbable	Pas de SpA
(n = 552)	165 (30 %)	53 (10 %)	13 (2 %)	14 (3 %)	87 (16 %)	220 (40 %)

- Parmi les nouveaux arguments pour les patients chez qui le diagnostic évoluait vers "SpA certaine" (n = 32)
 - Apparition d'une sacro-iliite IRM (n = 8)
 - Sensibilité aux AINS finalement présente (n = 9)
 - Signes périphériques (n = 7)
- ➔ **Diagnostic de SpA possiblement rectifié à 2 ans (dans environ 6 % des cas), en particulier chez les patients de sexe masculin et porteurs du gène HLA-B27**

Question 23

Les JAKi ont-ils un effet sur la survenue de manifestations extra-rhumatologiques dans la spondyloarthrite ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Analyse post hoc des études SELECT

- Données issues du programme de développement de l'upadacitinib dans la SpA axiale radiographique, la SpA axiale non radiographique et le rhumatisme psoriasique
 - Analyse du nombre d'uvéïtes, de poussées de maladie inflammatoire digestive et de psoriasis
 - Comparaison des taux d'incidence observés sous upadacitinib 15 mg et sous placebo

Prévalence à l'inclusion des manifestations extra-articulaires

	Rhumatisme psoriasique		SpA axiale radiographique		SpA axiale non radiographique	
	Placebo (n = 635)	UPA 15 mg (n = 907)	Placebo (n = 303)	UPA 15 mg (n = 596)	Placebo (n = 157)	UPA 15 mg (n = 286)
Uvéïtes, n (%)	5 (0,8)	8 (0,9)	39 (12,9)	76 (12,8)	11 (7,0)	21 (7,3)
MICI, n (%)	10 (1,6)	13 (1,4)	7 (2,3)	16 (2,7)	6 (3,8)	8 (2,8)
Psoriasis, n (%)	ND	ND	10 (3,3)	19 (3,2)	4 (2,5)	7 (2,4)

Analyse post hoc des études SELECT

➔ L'upadacitinib semble diminuer le risque de survenue d'une uvéite

Question 24

La prise prolongée d'AINS dans la spondyloarthrite est-elle associée à une augmentation du risque cardiovasculaire ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Analyse du système de santé sud-coréen

- Paradoxe des AINS dans les maladies inflammatoires chroniques ?
 - Effet défavorable de la prise d'AINS sur le risque cardiovasculaire dans la population générale
 - Mais potentiellement contrebalancé par le contrôle de l'inflammation systémique dans la SpA
- Comparaison du risque d'événements cardiovasculaires observés parmi les malades SpA du système de santé national coréen avec celui de sujets contrôles appariés

	SpA (n = 19 775)	Contrôles (n = 59 325)
Âge (années)	36,1 (12,8)	36,1 (12,8)
Sexe (hommes)	14 836 (75)	44 508 (75)
Tabagisme actif, n (%)	4 775 (35,6)	14 948 (36,4)
Hypertension, n (%)	2 711 (13,7)	6 600 (11,1)
Diabète, n (%)	1 540 (7,8)	2 550 (4,3)
Dose cumulée d'AINS, moyenne (DS)	1 194,2 (4 803)	87,3 (640,9)
Dose cumulée d'AINS ≥ 28, n (%)	19 471 (98,5)	34 933 (58,9)
Dose cumulée d'AINS ≥ 365, n (%)	15 242 (77,1)	1 643 (2,8)

Analyse du système de santé sud-coréen

- Risque d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC ou insuffisance cardiaque)

	SpA	Contrôles
	Risque ajusté, HR (IC ₉₅)	
Dose cumulée d'AINS ≤ 365	1	1
Dose cumulée d'AINS > 365	1,06 (0,94-1,20)	1,64 (1,48-1,82)

- ➔ L'augmentation du risque cardiovasculaire par la prise d'AINS au long cours est confirmée dans la population générale, mais elle n'est pas retrouvée dans le groupe de patients SpA

Analyse du Système national des données de santé (SNDS) français

- Patients avec diagnostic de “spondylarthrite ankylosante” porté entre 2010 et 2013 (reconnaissance en ALD), suivis jusqu’en 2018
- Analyse de la survenue d’événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et AVC) au cours du temps
 - Ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires disponibles dans le SNDS
 - Caractéristiques initiales des 22 929 patients
 - Âge moyen : 43 ($\pm$ 13,9) ans
 - 44,9 % d’hommes
 - Diabète : 4,2 %
 - Hypertension : 17,0 %
 - Prise d’AINS : 85,6 % (dont inhibiteurs sélectifs de COX2 : 15,3 %)

Analyse du Système national des données de santé (SNDS) français

Incidence cumulée des événements cardiovasculaires (A), dont AVC (B) et (C) infarctus du myocarde

- Résultats

	Risque relatif global ajusté (IC ₉₅)	Risque relatif ajusté chez les patients recevant des AINS (IC ₉₅)	Risque relatif ajusté chez les patients ne recevant pas d'AINS (IC ₉₅)
AINS	0,39*** (0,32-0,50)	ND	ND
csDMARD	0,89 (0,63-1,24)	0,91 (0,58-1,43)	1,02 (0,61-1,71)
Anti-TNF	0,61*** (0,46-0,80)	0,68* (0,47-0,99)	0,57** (0,38-0,85)

* p < 0,05
** p < 0,01
*** p < 0,001

➔ Pas de conséquence délétère, et même effet potentiellement protecteur des AINS mis en évidence dans cette population de patients avec “SpA sévère”

Question 25

Le monitoring systématique de l'infliximab améliore-t-il le contrôle des maladies inflammatoires ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Étude NOR-DRUM

- Adaptation systématique du traitement par infliximab selon le taux sanguin de médicament et la présence d'ADAb (anticorps anti-médicament)
 - Patients avec diverses maladies inflammatoires chroniques
 - 181 SpA, 120 PR, 72 RhPso, 197 MICI et 45 psoriasis

Stratégie d'adaptation appliquée

Étude NOR-DRUM

• Résultats

- Détection d'ADAb chez 147/615 (24 %) patients

Temps avant réaction à la perfusion

Temps avant l'arrêt des perfusions

➔ **Diminution du risque de rechute et de réactions à la perfusion, au prix de changements plus fréquents de traitement, y compris parfois chez des patients dont la maladie était pourtant encore contrôlée**

Question 26

Est-il préférable de maintenir ou d'arrêter le traitement anti-TNF
au cours de la grossesse ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Cédric Lukas

Données du Système national des données de santé (SNDS) français

- Patientes habituellement traitées par anti-TNF (PR, SpA ou RhPso)
 - Avec début de la grossesse entre 2008 et 2017
 - Analyse de l'issue de la grossesse et des événements obstétricaux, maternels et chez l'enfant
 - Biais d'indication contrôlé par score de propension

	Anti-TNF maintenu (n = 585)	Anti-TNF arrêté (n = 1 497)
Âge > 35 ans, n (%)	124 (21,2)	286 (19,1)
MICI associée, n (%)	256 (43,8)	183 (12,2)
Corticoïdes > 10 mg/j, n (%)	18 (3,1)	35 (2,3)
ATCD d'infection grave, n (%)	22 (3,8)	26 (1,7)

Données du Système national des données de santé (SNDS) français

- Résultats

	Anti-TNF maintenu (n = 584)	Anti-TNF arrêté (n = 1 497)	RR
Fausse couche spontanée (< 22 SA), n (%)	11 (1,9)	50 (3,3)	0,6 (0,3-1,2)
Prématurité (22-37 SA), n (%)	37 (6,4)	108 (7,2)	0,9 (0,6-1,3)
Enfant de petite taille (< 10 ^e percentile), n (%)	52 (8,9)	139 (9,3)	0,9 (0,7-1,4)
Césarienne, n (%)	115 (19,8)	337 (22,5)	0,9 (0,7-1,1)
Hospitalisation pour infection maternelle, n (%)	1 (0,2)	19 (1,3)	0,2 (0,1-0,6)
Malformations congénitales importantes, n (%)	12/486 (2,5)	37/1293 (2,9)	0,9 (0,4-1,7)
Hospitalisation pour infection de l'enfant dans sa 1 ^{re} année de vie, n (%)	51/486 (10,6)	119/1293 (9,2)	1,2 (0,8-1,7)

➔ Pas d'augmentation du risque d'événements indésirables maternels ou chez l'enfant, même si un arrêt de l'anti-TNF a été décidé chez presque trois quarts des femmes

Chapitre III

Connectivites

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Pr Valérie Devauchelle-Pensec, Dr Marc Scherlinger

Question 27

Comment la prévalence des maladies auto-immunes évolue-t-elle dans le temps ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Dr Marc Scherlinger

Étude rétrospective sur les données médicales (soins primaires et secondaires) britanniques

- Population étudiée : 22 millions d'assurés
 - Représentative (âge/sexe) de la population britannique
 - Durée de l'étude : de 2000 à 2019
- Étude de 19 maladies inflammatoires immunomédiées (IMID)
- Identification de 978 872 individus diagnostiqués IMID durant la période de l'étude
 - Âge moyen : 54 ans ; 64 % de femmes
- Comparaison de l'incidence des MAI entre la période 2000-2002 et la période 2017-2019

	Patients (n)	Incidence standardisée par 100 000 PA		Tendance temporelle	
		2000-02	2017-19	IRR (IC ₉₅), 2017-19 vs 2000-02	
Maladie d'Addison	4 319	2,0	4,0		1,87 (1,61-2,16)
Spondylarthrite axiale	12 663	6,9	11,8		1,78 (1,61-1,97)
Maladie cœliaque	31 447	13,1	29,6		2,19 (2,05-2,35)
Maladie de Basedow	75 524	33,6	66,0		2,07 (1,92-2,22)
Thyroidite de Hashimoto	284 755	216,0	161,5		0,81 (0,75-0,86)
MICI	66 173	40,7	49,0		1,21 (1,14-1,28)
Sclérose en plaques	15 634	10,6	10,4		1,01 (0,91-1,13)
<i>Myasthenia gravis</i>	3 655	2,1	2,8		1,49 (1,27-1,76)
Anémie de Biermer	62 582	40,6	34,9		0,79 (0,72-0,86)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	90 853	59,9	62,5		1,07 (0,94-1,23)
Cholangite sclérosante primitive	5 683	3,0	3,6		1,10 (0,95-1,28)
Psoriasis	236 027	144,3	149,2		1,04 (0,99-1,10)
Polyarthrite rhumatoïde	107 559	58,4	94,0		1,64 (1,52-1,78)
Syndrome de Gougerot	12 292	6,0	10,7		2,09 (1,84-2,37)
Lupus érythémateux systémique	14 164	8,8	9,4		1,15 (1,03-1,28)
Sclérodémie systémique	4 880	2,6	3,3		1,23 (1,06-1,43)
Diabète de type 1	9 022	5,3	5,9		1,13 (0,90-1,41)
Vascularites	58 919	36,2	42,5		1,20 (1,13-1,28)
Vitiligo	27 638	13,6	18,4		1,28 (1,19-1,38)
Toutes IMID confondues	978 872	681,6	700,8		1,04 (1,00-1,09)

- Prévalence des MAI : 10,2 %
 - Femmes : 13,1 %
 - Hommes : 7,4 %
- Augmentation globale d'incidence modeste sur la période évaluée

- ➔ **Hétérogénéité selon MAI considérée**
- ➔ **Augmentation (× 2) de la maladie cœliaque et du syndrome de Gougerot-Sjögren**
- ➔ **Baisse de 19 % des thyroïdites de Hashimoto**

- Gradient socioéconomique important
 - Anémie de Biermer, PR, PPR, lupus systémique
- Gradient socioéconomique inexistant
 - MICI
- Différences régionales et saisonnières dans l'incidence des IMID

Question 28

Quel est l'état des lieux des prescriptions de glucocorticoïdes au cours du lupus systémique en France ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Dr Marc Scherlinger

À partir des données du Système national des données de santé (SNDS) : 66 millions d'assurés

- Sexe féminin : 86,3 %
- Âge moyen : 49,7 ans ($\pm$ 15,9)
- Durée de la maladie : 7,1 ans ($\pm$ 6,2)
- La dose de corticoïdes oraux était significativement associée à un âge plus jeune, au sexe féminin et à un faible niveau socioéconomique (CMU)

Parmi les patients LES,
48,2 % étaient traités par GC oraux

➔ 13,2 % des patients ont reçu une dose moyenne $\geq$ 7,5 mg/j en 2019 en l'absence d'antipaludéen ou d'immunosuppresseur associé (monothérapie) !

➔ Les doses importantes de corticoïdes oraux sont associées à des complications de la corticothérapie, à des comorbidités et à de plus grandes dépenses de santé

Limites : biais d'indication, délivrance médicamenteuse ≠ prise

Question 29

Peut-on poursuivre la décroissance de corticoïdes en cas de lupus cliniquement quiescent mais sérologiquement actif ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Dr Marc Scherlinger

Étude rétrospective observationnelle de la cohorte prospective Asia Pacific Lupus Collaboration

- Définition du LES cliniquement quiescent sérologiquement actif (CQSA)
 - Augmentation anti-ADN et/ou hypocomplémentémie
 - Absence d'activité clinique (SLEDAI-2K)
- Critère d'inclusion
 - Lupus CQSA ET corticothérapie $\leq 7,5$ mg/j (équivalent prednisone)
- Critère de jugement
 - Poussée du LES (*SLE Flare Index*, SFI)
 - Apparition de séquelle d'organe (*SLE Damage Index*, SDI)
- Analyse
 - Analyse multivariée de Cox : association entre la décroissance de prednisone et la survenue des critères de jugement
 - Durée d'observation de 2 ans. Stratification sur la dose initiale de prednisone

- 1 850 patients inclus. Âge médian : 39 ans (IQR = 29-50), 91,6 % de femmes, durée médiane du LES : 10 ans (4-16)
- Dose médiane de prednisolone : 5 mg (1-5), hydroxychloroquine : 73,6 %, immunosuppresseur : 55,1 %
- Anti-ADN positifs : 71,9 % ; complément consommé : 61,5 %

Dose initiale de prednisone (mg/j)	Risque de poussée RR* (IC ₉₅)	Risque de poussée sévère RR* (IC ₉₅)	Risque de séquelle d'organe RR* (IC ₉₅)
0 ≤ prednisone ≤ 7,5	1,02 (0,99-1,05) p = 0,27	0,98 (0,96-1,00) p = 0,11	0,97 (0,96-0,99) p < 0,01
0 ≤ prednisone ≤ 5	1,02 (0,98-1,06) p = 0,41	0,98 (0,96-1,01) p = 0,28	0,98 (0,96-1,01) p = 0,25
5 ≤ prednisone ≤ 7,5	1,01 (0,96-1,06) p = 0,84	0,98 (0,92-1,03) p = 0,41	0,96 (0,93-0,99) p < 0,01

* Risque relatif par mg de décroissance de GC, modèle de Cox incluant âge, sexe, ethnicité, SLEDAI-2K, durée de la maladie, cotraitements, dose initiale de GC

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

➔ L'impact de la décroissance de GC semble positive dans le LES CQSA

Question 30

Quelles perspectives dans le traitement du lupus systémique ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

Rédaction

Dr Marc Scherlinger

Étude de phase II randomisée multicentrique (étude SLEek)

- Critère de jugement principal : SRI-4 avec corticothérapie ≤ 10 mg/j à la semaine 24
- Critères de jugement secondaires : efficacité à la semaine 48, poussées du lupus, tolérance
- Inclusion de 341 patients avec LES actif, dont 205 dans les groupes 1-2-3, aux caractéristiques similaires

Critère principal

SRI-4 avec prednisone ≤ 10 mg/j

LLDAS à S48

! Tolérance : pas de signal particulier en dehors du zona dans le groupe bithérapie ; 1 MACE dans chaque groupe

Étude de phase II randomisée multicentrique

- ianalumab = anticorps anti-BAFF-récepteur déplétant → déplétion B plus large qu'avec les anti-CD20 (B autoréactifs)

- Critère de jugement principal : SRI-4 à S28 avec corticothérapie ≤ 5 mg/j entre S16 et S28
- Critères de jugement secondaires : poussée, LLDAS, biomarqueurs, etc.

Réponse SRI-4

Critère principal à S28

Faible activité du LES (LLDAS)

Titre d'anti-ADN natifs

Complément C3

Tolérance : pas de signal particulier. Risque d'hypogammaglobulinémie non rapporté