

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES & NOUVELLES PERSPECTIVES

La Lettre du Rhumatologue vous présente son compte-rendu  
d'après le congrès américain de rhumatologie



POST-ACR  
2023

## Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

## Rédaction

Pr Claire Daien (*Montpellier*)

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

Pr Corinne Miceli (*Paris*)

Pr Thao Pham (*Marseille*)

Pr Christophe Richez (*Bordeaux*)

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteurs en chef: Pr Bernard Combe (Montpellier), Pr Christophe Richez (Bordeaux)

Ceci est un compte-rendu du congrès américain de rhumatologie dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, certaines données publiées peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. Le contenu est sous la seule responsabilité du directeur de la publication, des auteurs et du coordinateur qui sont garants de son objectivité. Galápagos n'est pas intervenu dans le choix ni la rédaction des articles. De ce fait, la responsabilité de Galápagos ne saurait être engagée.

Sous l'égide de

la lettre  
DU RHUMATOLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

Galápagos

D'après le congrès américain de rhumatologie  
San Diego, 10-15 novembre 2023



Pour la 4<sup>e</sup> année consécutive, Galápagos apporte son soutien institutionnel à la réalisation du diaporama post-ACR et des réunions régionales

Nous vous donnons rendez-vous dès novembre 2023 pour la diffusion de ce diaporama

Sous l'égide de

**la** lettre  
DU RHUMATOLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

**Galápagos**

# Chapitre VIII

## Arthrose

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

## Question 67

# La thérapie génique IL-10 est-elle une nouvelle approche thérapeutique locale dans la gonarthrose ?

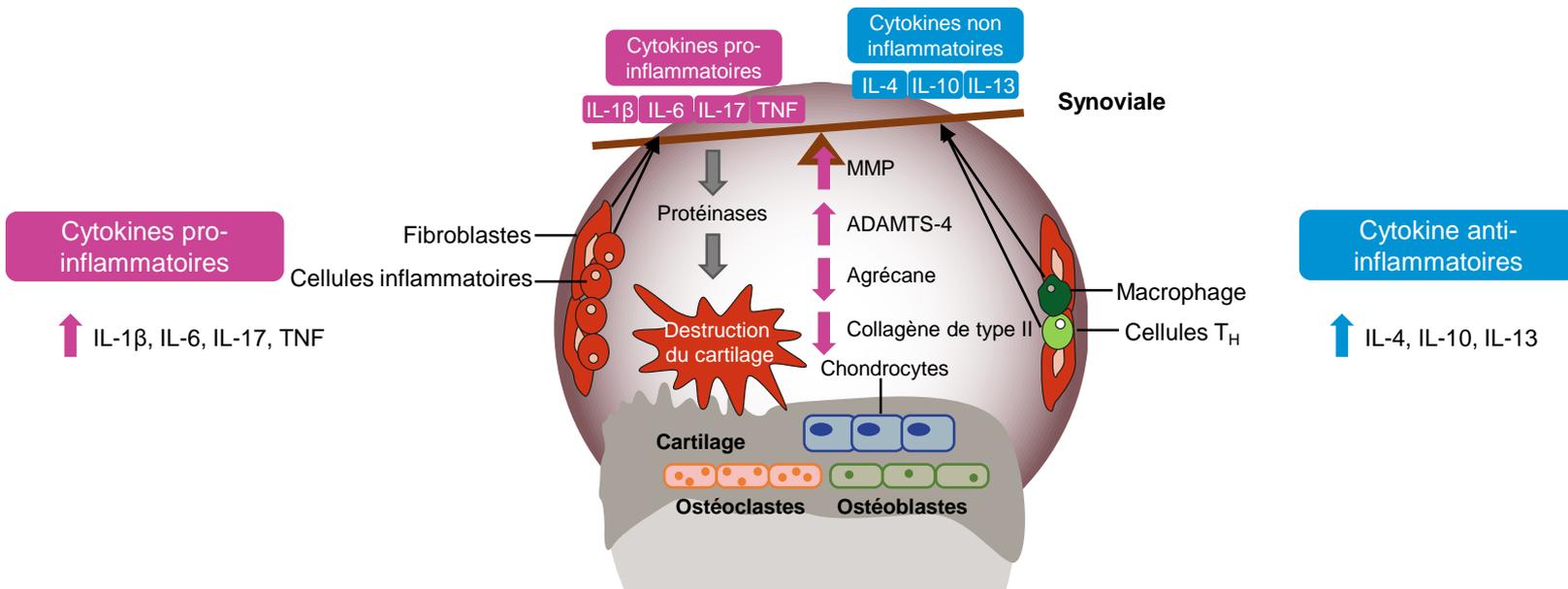
### Coordination

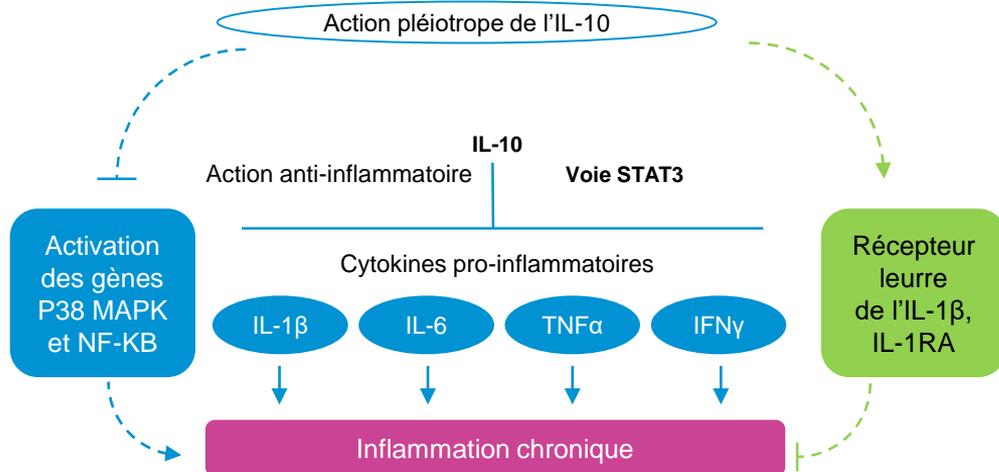
Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

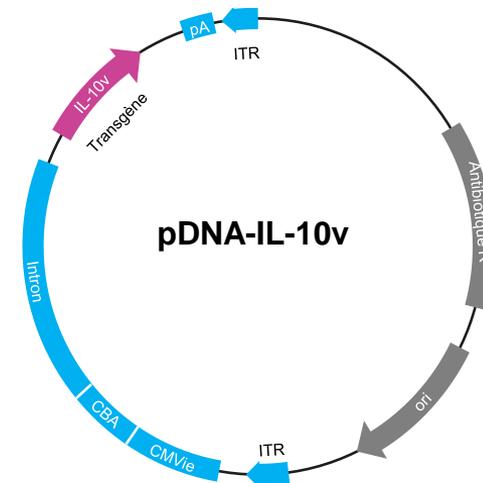
Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

## Le déséquilibre cytokinique dans l'arthrose





La demi-vie courte de l'IL-10 justifie une approche par thérapie génique avec injection intra-articulaire



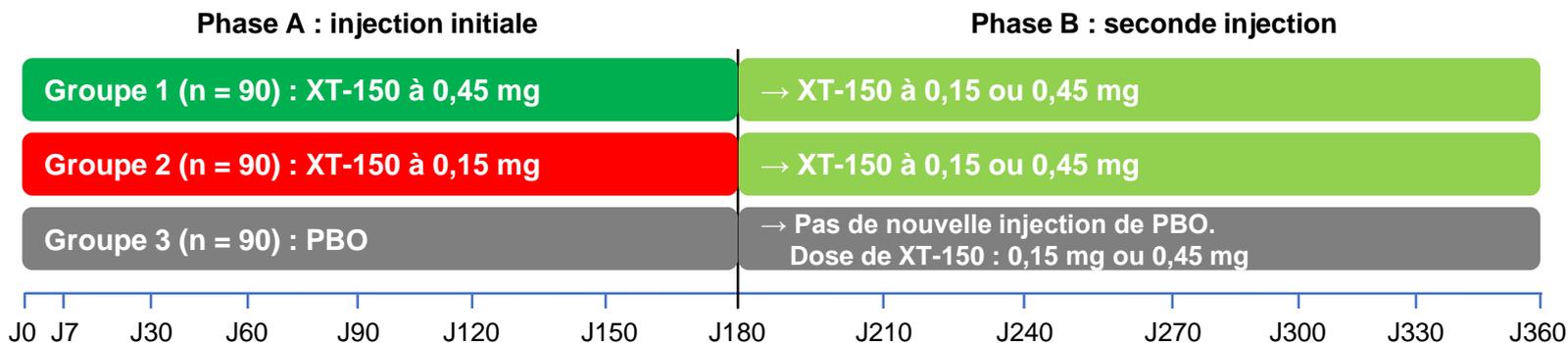
- IL-10 transgène
- Facteur de transcription d'origine bactérienne : transcription ARNm et stabilisation du transgène
- Séquences de réplication bactérienne permettant de fabriquer le transcript et ne jouant aucun rôle dans l'activité

## Efficacité et tolérance du XT-150 dans une étude de phase II

- Étude randomisée, en double aveugle contre placebo : 2 doses de XT-150 : 0,15 et 0,45 mg en intra-articulaire
- Suivi à J7, J 30 puis tous les mois
- Critères d'inclusion
  - WOMAC douleur  $\geq 8/20$
  - Âge : 45-85 ans
  - Score radiographique : grade 2 ou 3 de Kellgren-Lawrence
  - Traitement antalgique stable



Traitement de recours : paracétamol

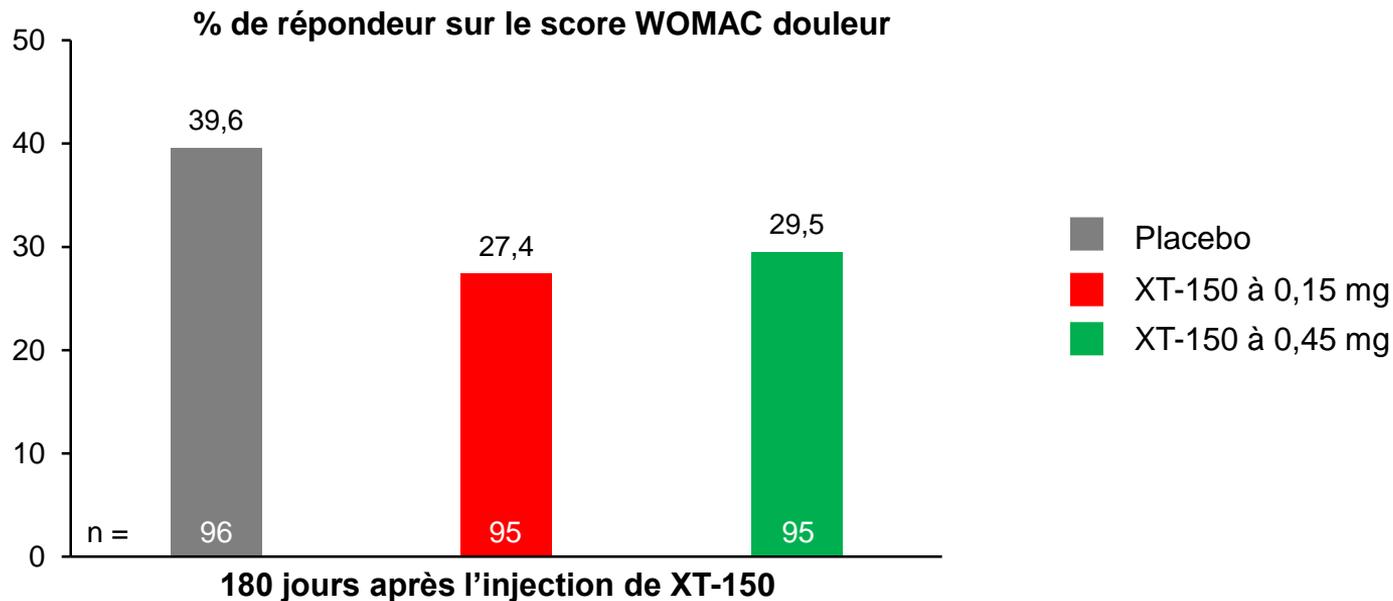


**Objectif principal : tolérance**

Phase A	Placebo	XT-150 0,15 mg	XT 150 0,45 mg
Arrêts	9,4 %	12,6 %	14,7 %
Effets indésirables	0 %	1,1 %	0 %
Perdus de vue	1 %	3,2 %	2,2 %
Manque d'efficacité	0 %	0 %	0 %
Retrait du patient de l'étude	8,3 %	7,4 %	12,6 %
Décès	0 %	0 %	0 %
Retrait du médecin de l'étude	0 %	1,1 %	0 %
Autre	0 %	0 %	0 %

► **Le profil de tolérance de la phase B (2<sup>de</sup> injection) est identique à celle de la phase A (1<sup>re</sup> injection)**

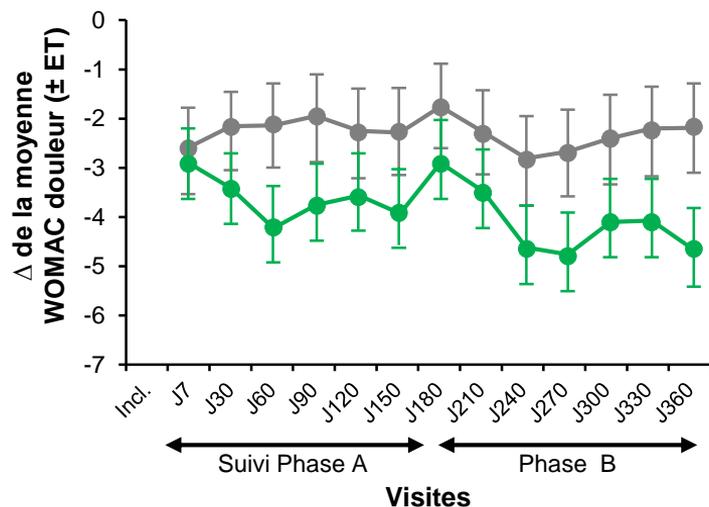
### Efficacité à 6 mois du XT-150 à 0,15 mg et 0,45 mg en intra-articulaire versus PBO



► Absence de réponse à 6 mois

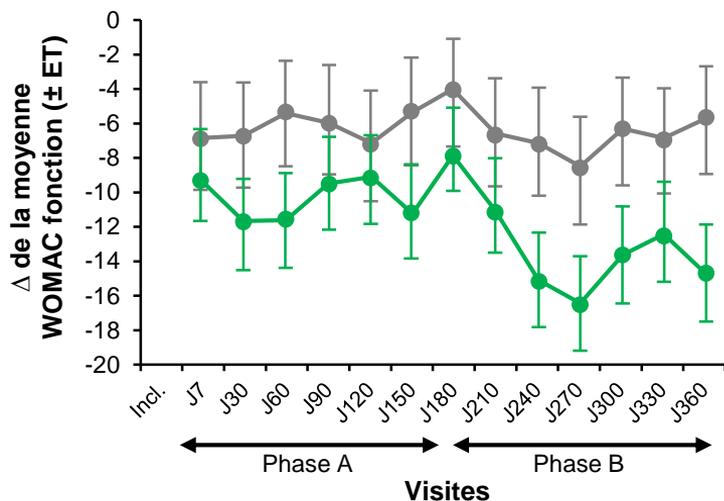
## Effet antalgique des doses répétées tous les 6 mois du XT-150 à 0,45 mg versus PBO dans la population (en ITT)

WOMAC douleur



— XT-150 : 0,45 mg (phase A) et 0,45 mg (phase B)

WOMAC fonction



— PBO 1<sup>re</sup> injection (phase A) puis XT-150 à 0,45 mg 2<sup>de</sup> injection (phase B)

**! Renforcement de l'efficacité du XT-150 à 0,45 mg lors de la 2<sup>de</sup> injection intra-articulaire**

## Question 68

# La transplantation du microbiote permet-elle de prévenir l'arthrose du genou chez la souris ?

### Coordination

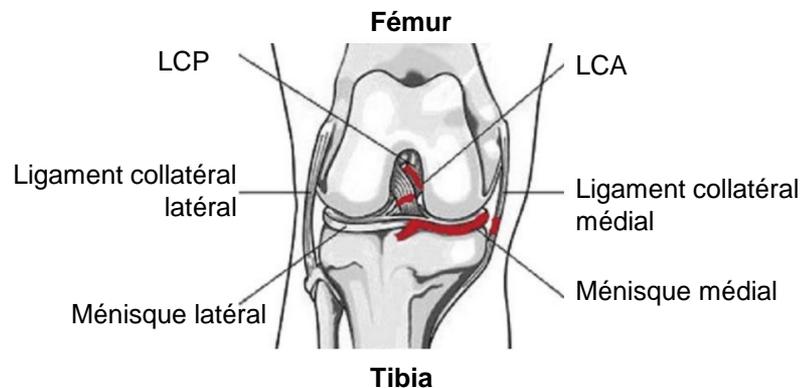
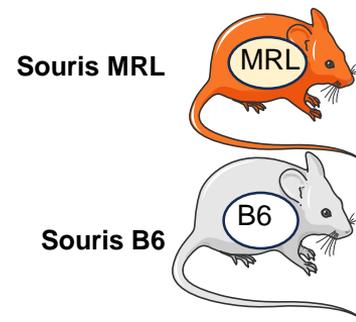
Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

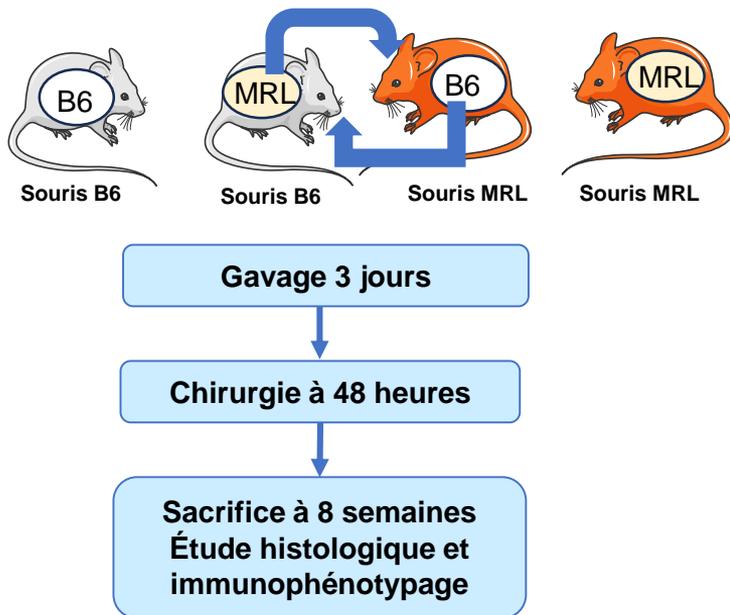
## Étude de la régulation de l'arthrose post-traumatique de la souris par greffe de microbiote

1. Souris MRL/MpJ : absence de développement d'arthrose post-traumatique du genou
2. Souris B6 : prédisposer au développement de l'arthrose de genou post-traumatique (résection méniscale)
  - **Chirurgie** : résection méniscale médiale et section du LCA
  - **Sacrifice** : 8 semaines après la chirurgie
  - **Évaluation de l'arthrose par le score histologique**  
OARSI total, et sous-scores pour la synoviale et les ostéophytes
  - **Immunophénotypage systémique des cellules spléniques**

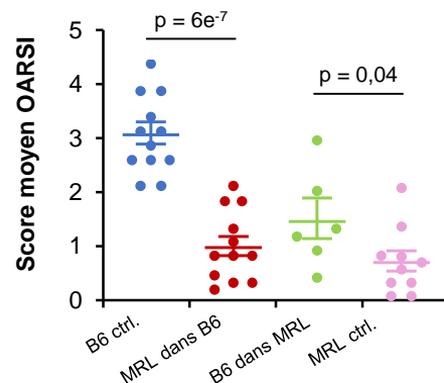


## Étude de la régulation de l'arthrose post-traumatique de la souris par greffe de microbiote

- Effet de la transfection croisée



### Score histologique OARSI d'arthrose à S8



Cartilage arthrosique

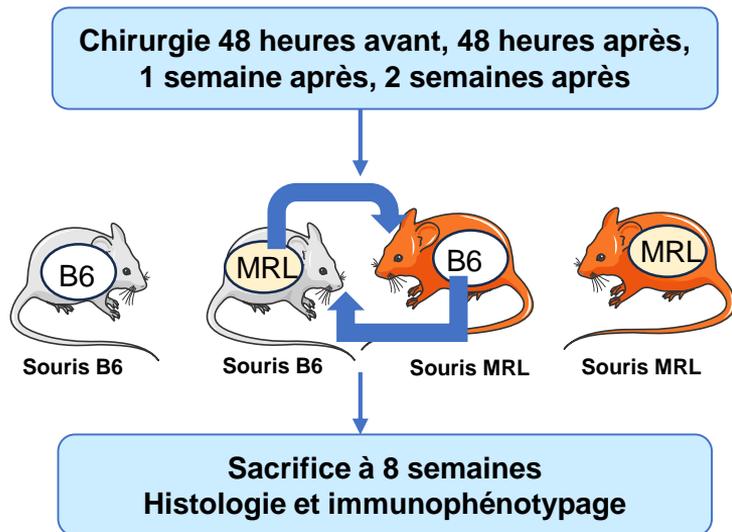


Cartilage normal

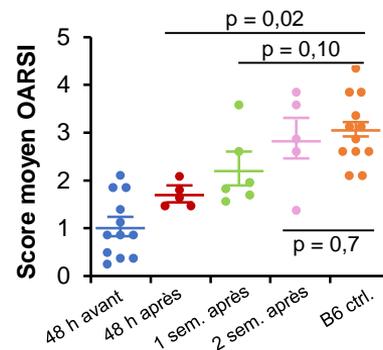


► Le microbiote MRL protège la souris B6 de l'arthrose

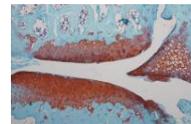
## Étude de la régulation de l'arthrose post-traumatique de la souris par greffe de microbiote



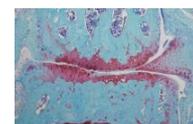
Score histologique OARSI  
Transplantation après chirurgie



Cartilage normal

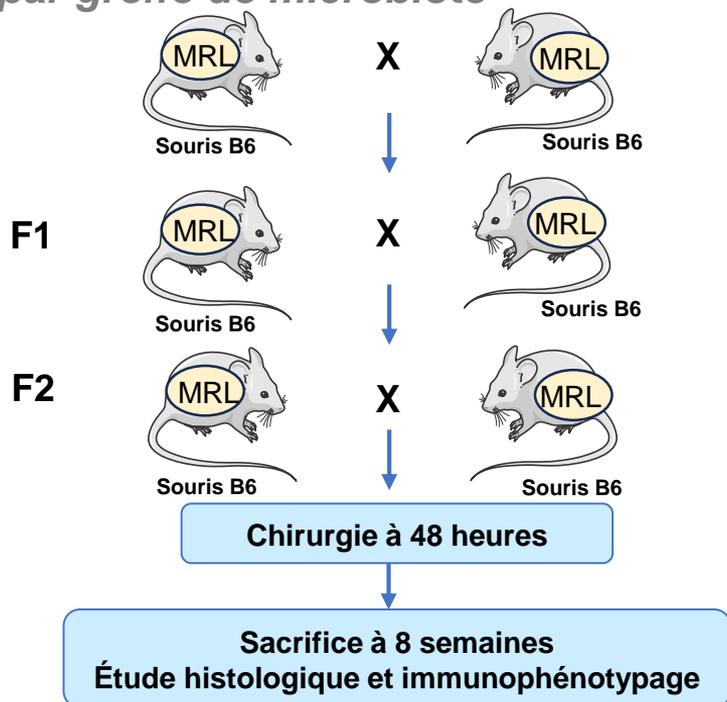


Cartilage arthrosique

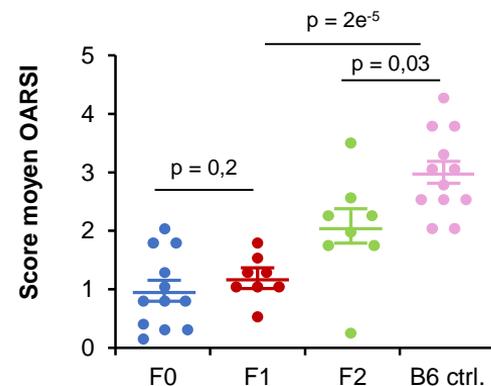


- Le gavage par microbiote MRL prévient la souris B6 du développement de l'arthrose jusqu'à 48 h post-chirurgie

## Étude de la régulation de l'arthrose post-traumatique de la souris par greffe de microbiote



### Score histologique OARSI Progéniteur MRL dans B6



Cartilage normal

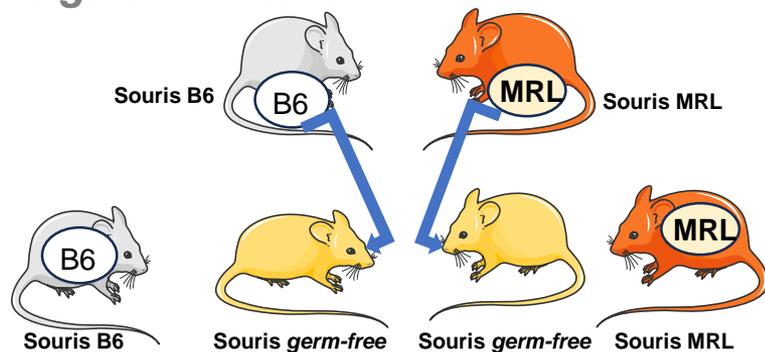


Cartilage arthrosique



► Stabilité de la transplantation du microbiote MRL chez les souris B6 pour les générations F1 et F2

## Étude de la régulation de l'arthrose post-traumatique de la souris par greffe de microbiote

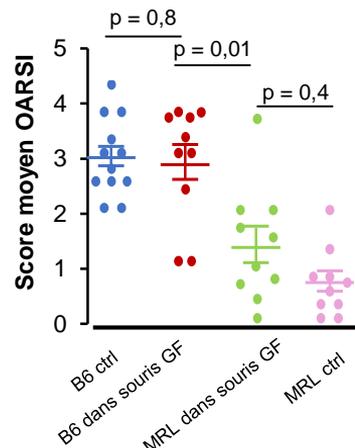


Gavage 3 jours

Chirurgie à 48 heures

Sacrifice à 8 semaines  
Étude histologique et immunophénotypage

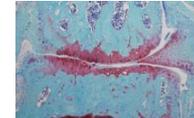
### Transplantation souris GF Stabilité des générations F1 et F2



Cartilage normal



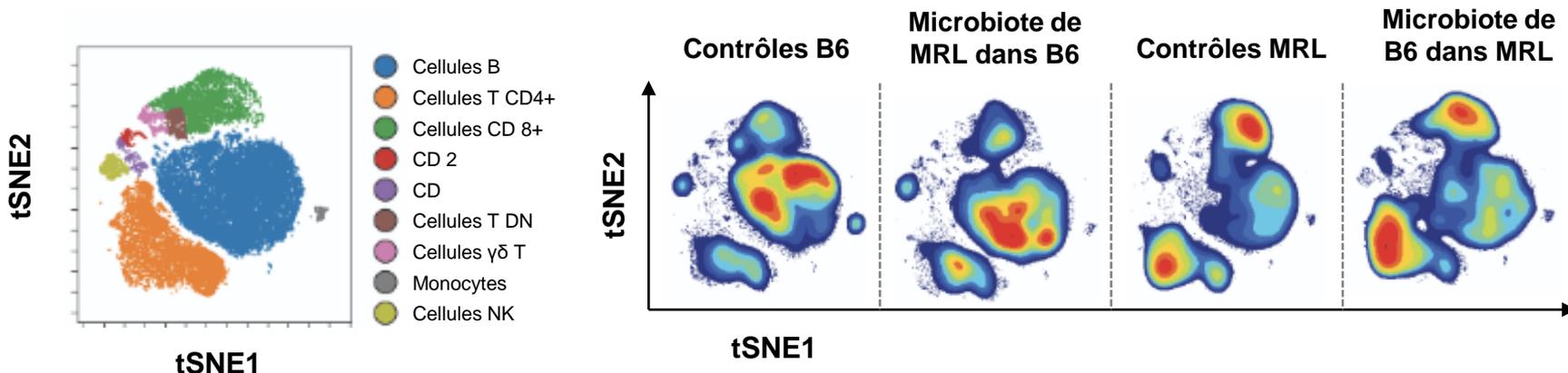
Cartilage arthrosique



► Le microbiote MRL protège la souris *germ-free* de l'arthrose

## Immunophénotypage splénique après transplantation

### Immunophénotypage en fonction des groupes transplantés



- ▶ Action préventive (maximum 48 heures après la chirurgie) du microbiote intestinal de souche MRL résistante à l'arthrose post-traumatique chez les souris B6 à risque d'arthrose post-traumatique
- ▶ Action préventive associée à un changement de l'immunophénotypage splénique

## Question 69

# La diversité du microbiote intestinal peut-elle être associée à l'arthrose digitale symptomatique ?

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

## Populations étudiées

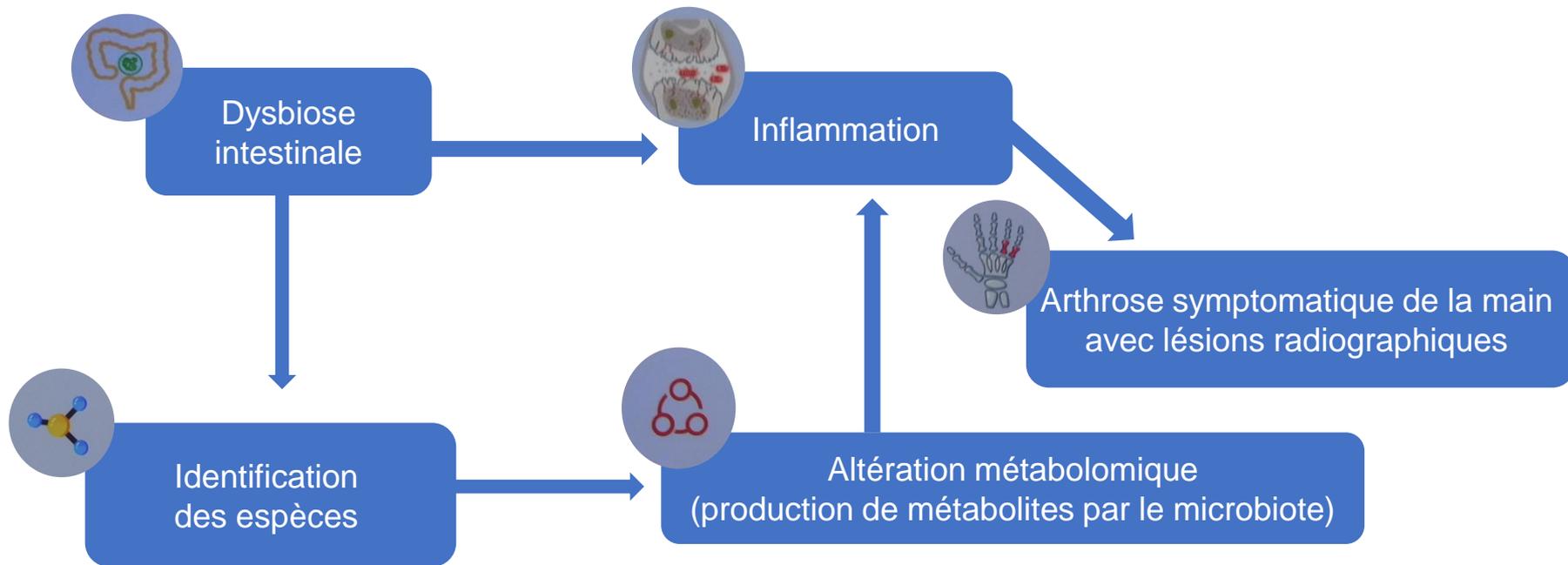
- Cohorte Discovery : cohorte exploratoire de 70 patients avec une arthrose digitale symptomatique et Rx vs 1 359 patients témoins sans arthrose digitale
- Cohorte Xiangya : cohorte de réplication (validation) : 71 patients avec une arthrose des mains symptomatiques et Rx vs 71 témoins ajustés sur le sexe, l'âge et l'IMC

Classification  
de Kellgren-Lawrence (KL)  
modifié  $\geq 2$



Douleur, raideur  
dans la même main





- Population étudiée
  - 71 patients avec une arthrose digitale symptomatique et Rx vs 1 359 patients témoins sans arthrose digitale
  
- Analyse du microbiote et des métabolites (métabolomique)
  - Selles et sang stockés à  $-80^{\circ}\text{C}$  avant exploitation des échantillons
  
- 1. Séquençage métagénomique
  - Lectures de haute qualité par MEGAHIT
  - Analyse ADN du microbiote de selles humaines (taxonomie) et analyse fonctionnelle (base de l'UHGG)
  
- 2. Mesures de métabolites : analyse métabolomique dans le plasma

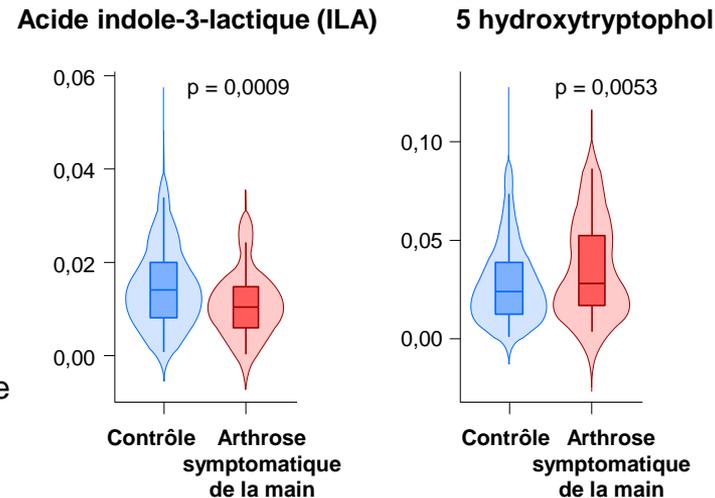
## Résultats

- Les patients avec arthrose digitale symptomatique et Rx présentent une altération du métabolisme du tryptophane
  - Augmentation des taux de 5-hydroxytryptophol et d'acide 5-hydroxyindoleacétique
  - Diminution des taux d'acide indole-3-lactique (ILA), d'acide 3-hydroxyanthranilique et de skatole
  - La diminution d'ILA liée à la biosynthèse du tryptophane est corrélée à l'espèce microbienne *Bacteroides A mediterraneensis*



Validation confirmée des résultats de la 1<sup>re</sup> cohorte dans la cohorte Xiangya (cohorte de validation)

- ▶ **Dysbiose intestinale chez les patients souffrant d'une arthrose digitale symptomatique avec des altérations du métabolisme du tryptophane**





## Question 70

**Quelle est l'efficacité d'une infiltration  
de dexaméthasone retard dans la gonarthrose ?**

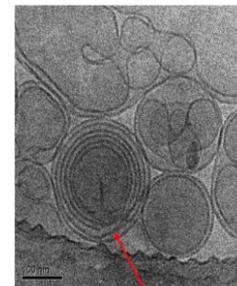
**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

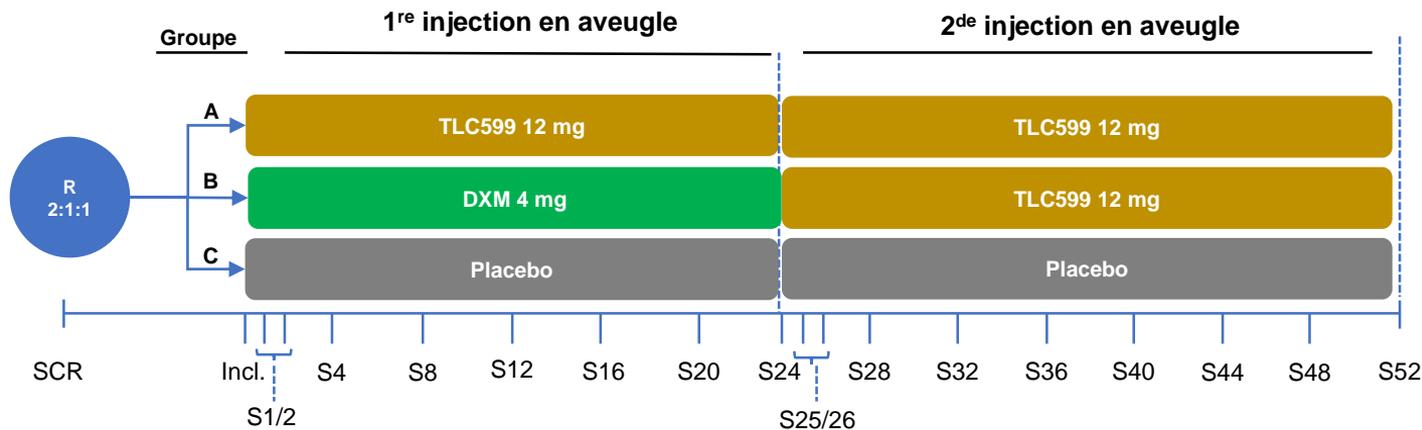
**Rédaction**

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

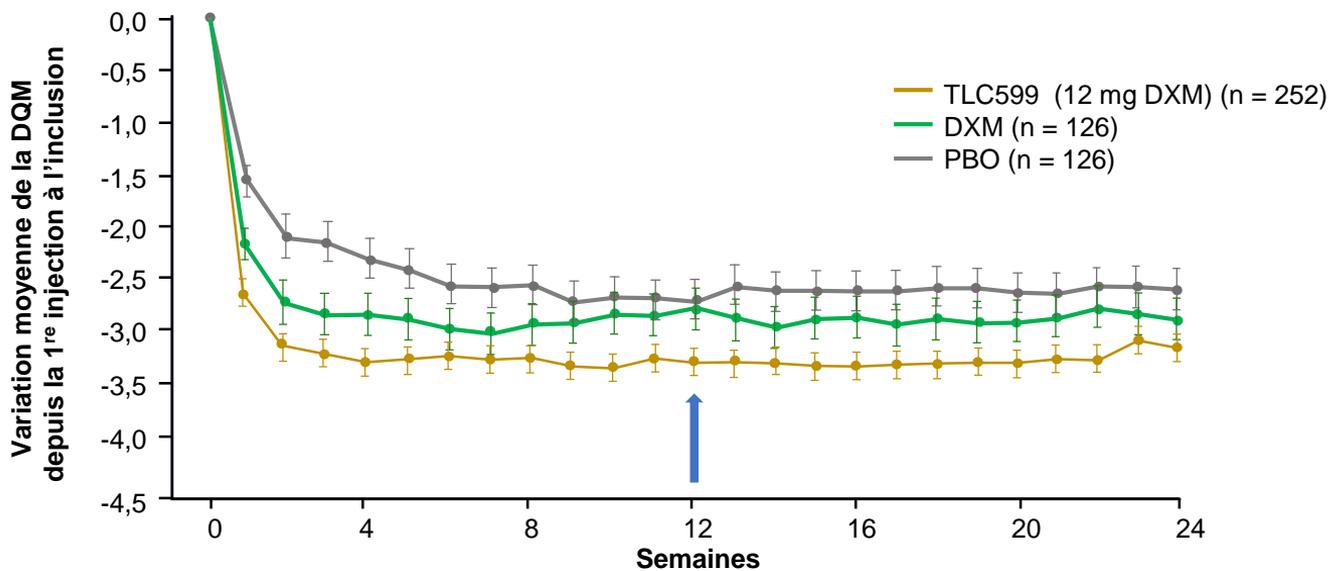
- Étude de phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec une randomisation 2:1:1 (TLC599 12 mg de DXM : dexaméthasone standard (DXM) 4 mg : PBO sérum salé)
- TLC599 = dexaméthasone enrobée dans une enveloppe lysosomale
- Critères d'inclusion
  - Gonarthrose : grade 2 et 3 de KL
  - Douleur quotidienne moyenne (DQM) comprise entre 5 et 9 (0 à 10)
- À 24 semaines, les patients ayant reçu le PBO et le TLC599 reçoivent le même traitement et les patients ayant reçu la DXM 4 mg reçoivent en aveugle une injection de TLC599



Membrane lipidique

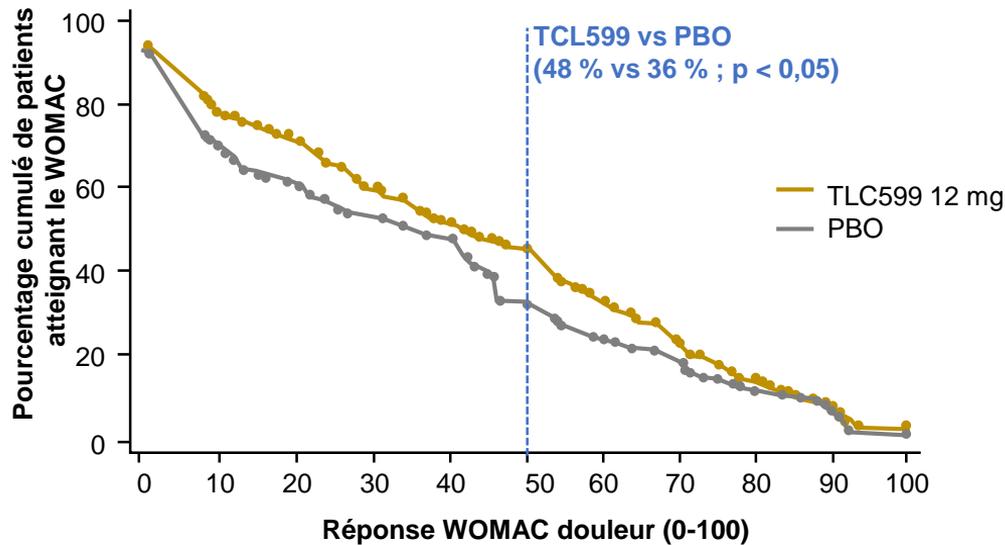


Résultat sur le critère principal : valeur moyenne de la douleur au cours de la journée à S12

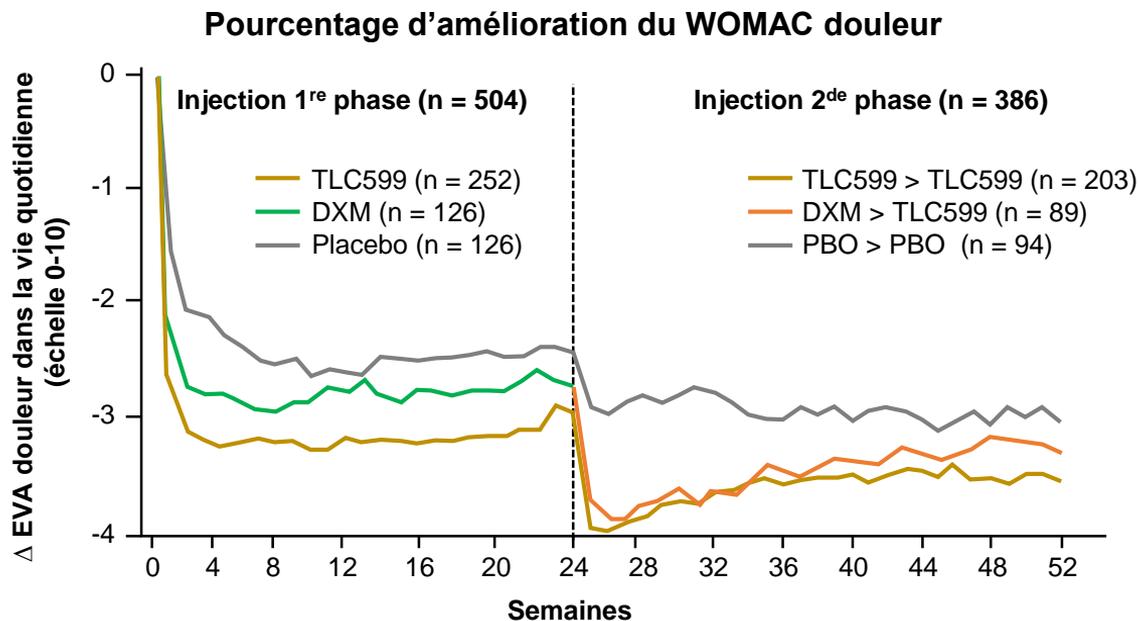


▶ À 12 semaines TLC 599 > DXM et PBO et DXM > PBO

## Pourcentage de patient atteignant le WOMAC 50 douleur à S12



- À S12, TLC599 > PBO mais absence de supériorité à la DXM



- ▶ À 52 semaines, supériorité du TLC599 vs PBO sur l'EVA douleur moyenne quotidienne, mais absence de supériorité de la DXM (efficacité remarquablement prolongée), avec un gain modeste non cliniquement pertinent de la forme retard
- ▶ Tolérance comparable à celle du PBO, sans effet délétère sur l'articulation rapportée



## Question 71

**Quelle est la tolérance glycémique d'une forme retard de triamcinolone intra-articulaire par rapport à une forme classique ?**

**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

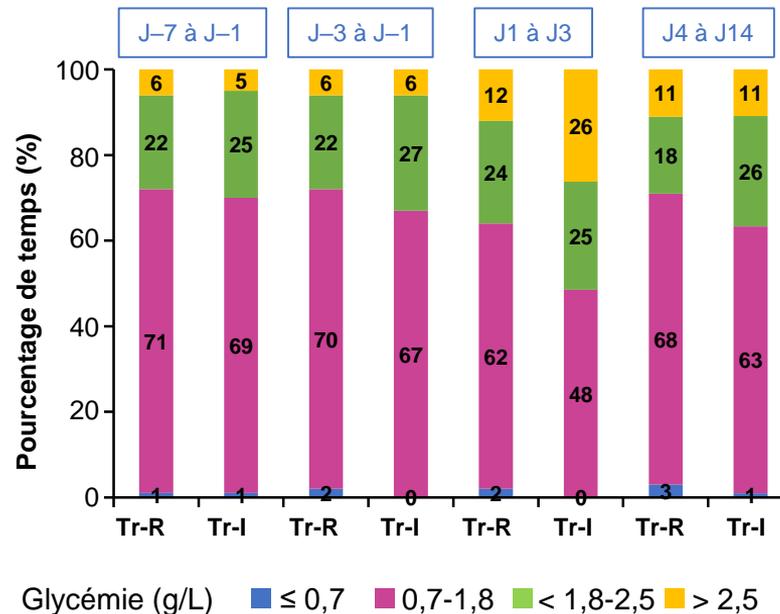
**Rédaction**

Pr Damien Loeuille (*Nancy*)

## Étude de phase II

- 33 sujets atteints de gonarthrose répondant aux critères diagnostiques
  - Groupe triamcinolone retard (Tr-R) (n = 18)
  - Groupe triamcinolone immédiate (Tr-I)
- Mesure de la glycémie quotidienne les 7 jours précédant et les 14 jours suivant l'injection
- Temps de passage avec une glycémie normale ou anormale pendant les 21 jours de suivi
  1. Glycémie dans les normes thérapeutiques : 0,7-1,8 g/L
  2. Glycémie > 2,5 g/L

Pourcentage de temps écoulé à différents niveaux de glycémie en fonction des groupes



## Chapitre II

# Stratégie thérapeutique et nouveaux traitements

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Claire Daien (*Montpellier*)

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

Pr Christophe Richez (*Bordeaux*)

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

## Question 8

# L'abatacept peut-il prévenir le développement de la PR ?

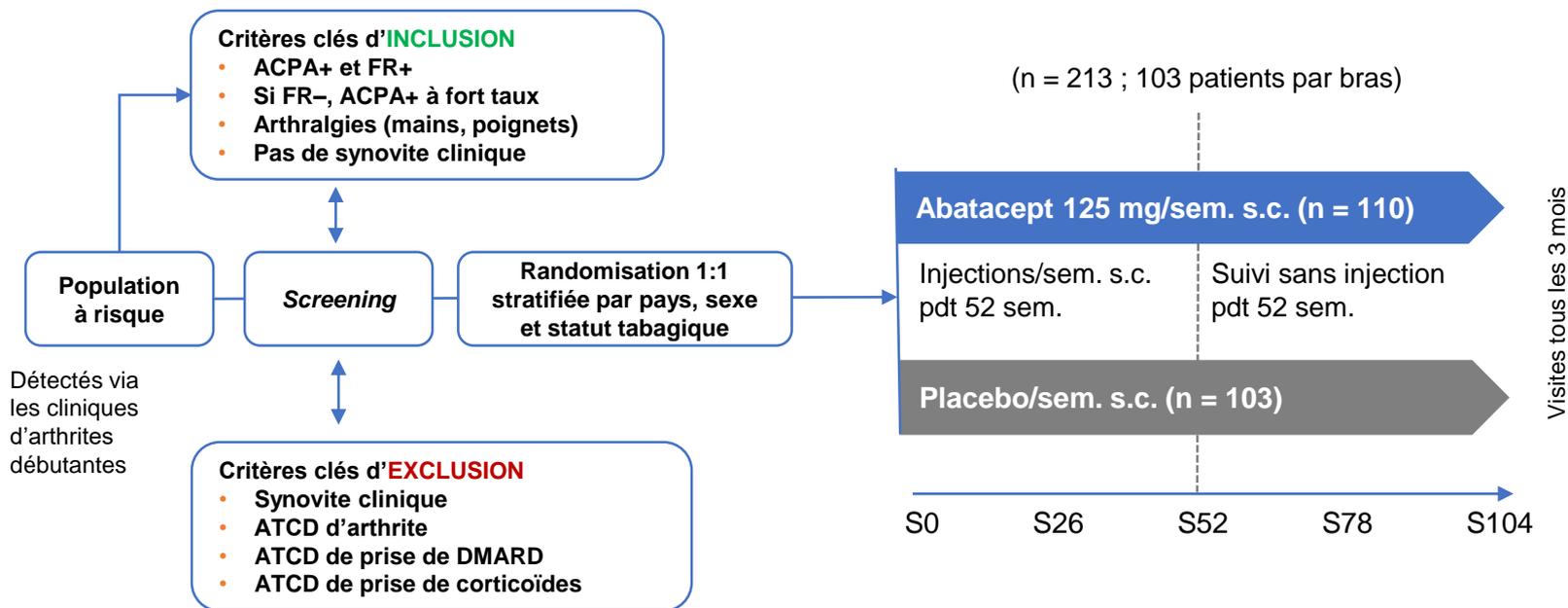
### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

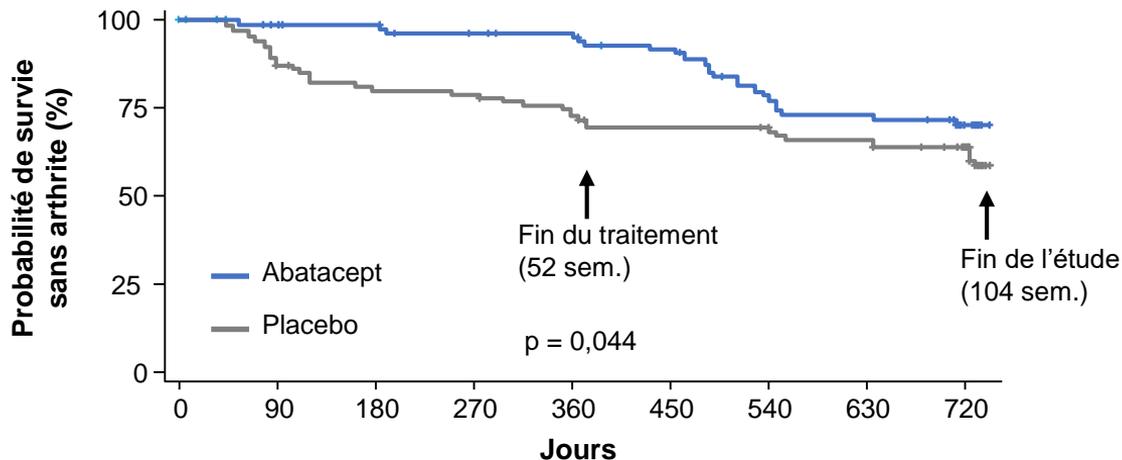
Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

## Étude APIPPRA



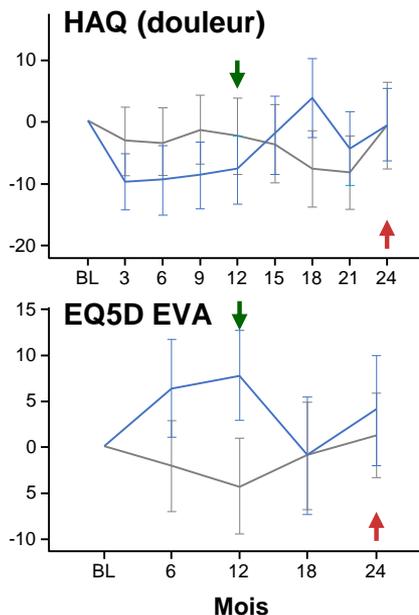
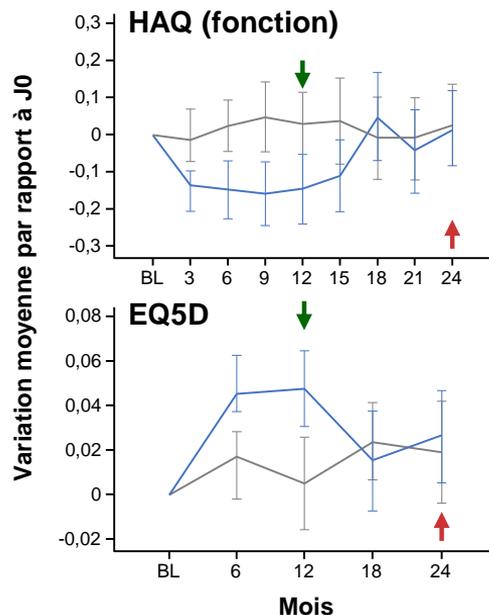
- Critère de jugement : délai avant l'apparition d'une arthrite  $\geq 3$  articulations ou d'une PR ACR/EULAR 2010, selon la première éventualité, pendant 24 mois. Confirmé par échographie

## Étude APIPPRA : critère de jugement principal



Patients, n	103	87	77	76	69	64	61	59	49
Évts cumulés		13	20	21	27	30	31	33	35
Observations censurées cumulées		3	6	6	7	9	11	11	19
Patients, n	110	100	97	92	89	84	69	65	54
Évts cumulés		2	2	4	5	8	21	25	27
Observations censurées cumulées		8	11	14	16	18	20	20	29

## Étude APIPPRA : critères de jugement secondaires



— Placebo  
— Abatacept

↓ Fin du traitement  
↑ Fin de l'étude

- Supériorité de l'abatacept sur douleur, fonction, qualité de vie pendant la prise du traitement (M12)
- Aucune différence après l'arrêt de l'abatacept (M24)



Très bonne tolérance de l'abatacept

La différence de moyennes ajustée était significative à 12 mois, mais pas à 24 mois (population en intention de traiter)

- **L'abatacept diminue le risque de PR pendant la prise du traitement avec ensuite une convergence des courbes dans l'année qui suit l'arrêt du traitement**



## Question 9



**Faut-il prendre le méthotrexate en 2 prises par jour  
une fois par semaine ?**

**Coordination**

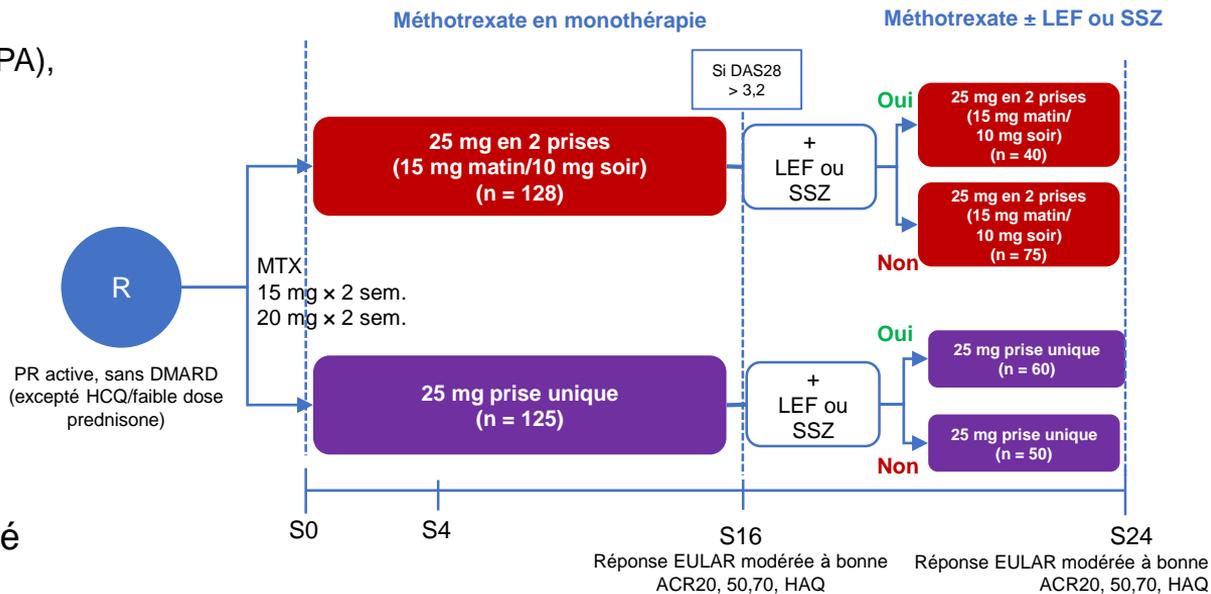
Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

**Rédaction**

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

## Essai contrôlé randomisé indien en ouvert avec un évaluateur en aveugle

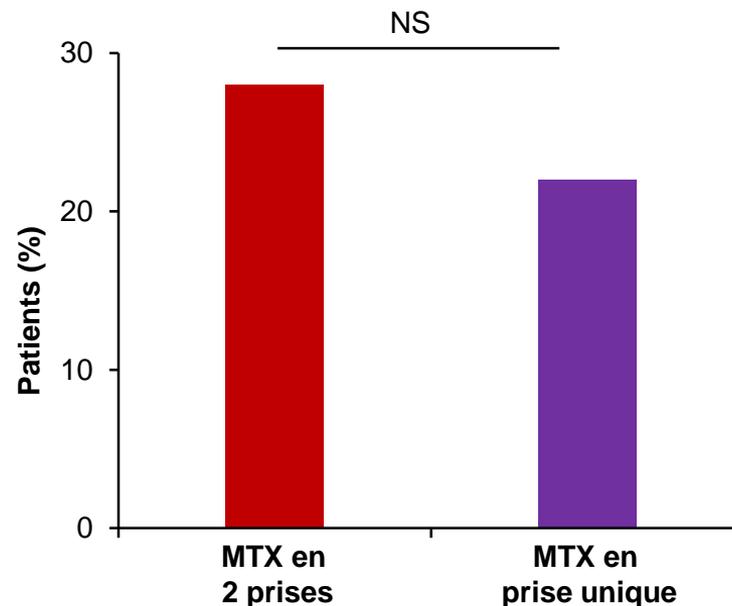
- 253 patients
  - PR immunopositives (FR et/ou ACPA), durée < 5 ans, active
    - Âge moyen ≈ 42 ans
    - 83 % de femmes
    - Durée de la PR ≈ 2,1 ans
    - DAS28 CRP ≈ 5,7
- Critère de jugement
  - Bonne réponse EULAR à S24
- Si à S16, DAS28 > 3,2, possibilité d'ajouter LEF ou SSZ



### Essai contrôlé randomisé indien en ouvert avec un évaluateur en aveugle

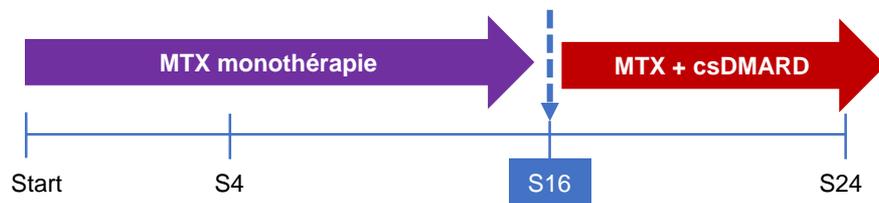
- Critère de jugement
  - Bonne réponse EULAR à S24

S24	2 prises (n = 128)	Prise unique (n = 125)	p
Bonne réponse EULAR, n (%)	37 (28,9)	28 (22,4)	0,236

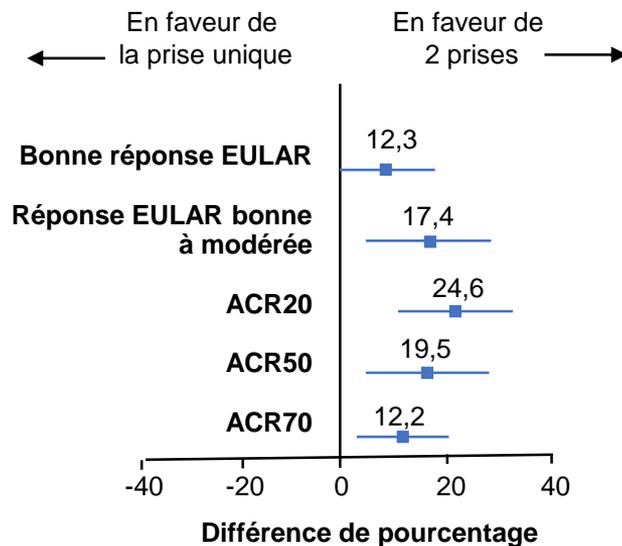


## Essai contrôlé randomisé indien en ouvert avec un évaluateur en aveugle

- Critères d'évaluation secondaires à S16



	2 prises (n = 128)	Prise unique (n = 125)	p
S16 bonne réponse EULAR, n (%)	28 (21,9)	12 (9,6)	0,007
S16 réponse EULAR bonne à modérée, n (%)	97 (75,8)	73 (58,4)	0,003
S16 ACR20, n (%)	97 (75,8)	65 (52,0)	< 0,001
S16 ACR50, n (%)	70 (54,7)	44 (35,2)	0,002
S16 ACR70, n (%)	32 (25)	17 (13,6)	0,022



### *Essai contrôlé randomisé indien en ouvert avec un évaluateur en aveugle*

- À partir de S16
    - 54,5 % ont eu, en plus du MTX, du léflunomide ou de la sulfasalazine dans le groupe prise unique vs 35 % dans le groupe en 2 prises
  - Bien que le critère de jugement principal à S24 ne soit pas atteint du fait du schéma de l'étude (ajout d'un csDMARD si nécessaire à partir de la semaine 16), tous les résultats à S16 sont significativement supérieurs dans le groupe MTX en 2 prises vs 1 prise unique
  - Pas de différence de tolérance
- **Meilleure efficacité du MTX en 2 prises/jour, une fois par semaine, avec une tolérance similaire**

## Question 10

**Faut-il suspendre le méthotrexate pendant les 2 semaines qui suivent la vaccination anti-Covid-19 ?**

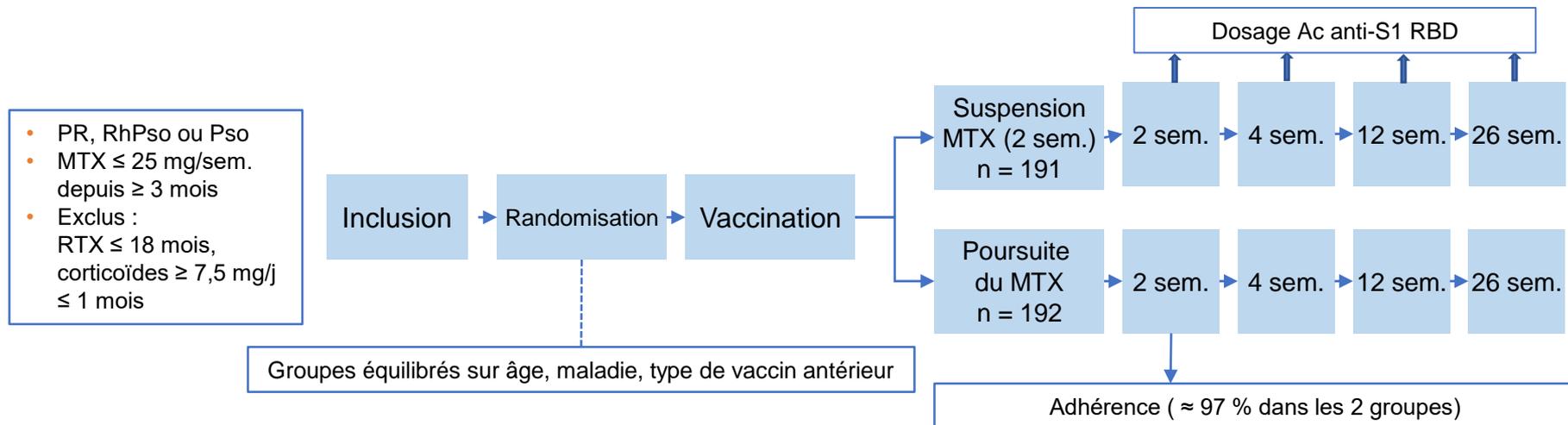
**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

**Rédaction**

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

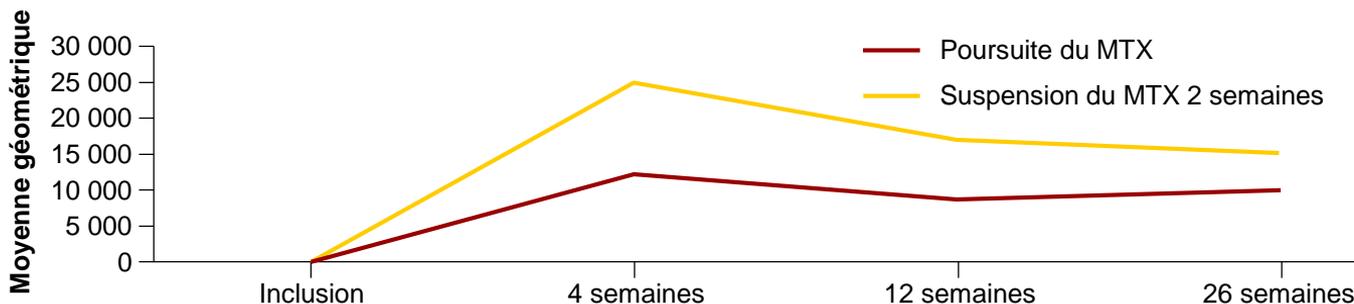
## Essai contrôlé randomisé en ouvert de 26 semaines au Royaume-Uni



- Critère de jugement = taux d'Ac anti-S1 RBD à 4 semaines

- Critère de jugement = taux d'Ac anti-S1 RBD à 4 semaines

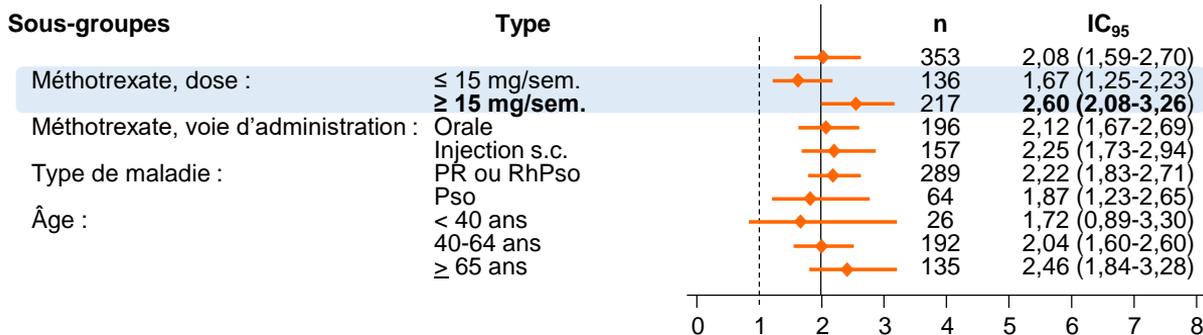
Population	Poursuite du MTX		Suspension du MTX		Modèle à effet mixte		p
	Moyenne géométrique	IC <sub>95</sub>	Moyenne géométrique	IC <sub>95</sub>	Ratio de moyenne géométrique	IC <sub>95</sub>	
Inclusion	948	711 - 1 263	890	677 - 1 169	1	-/-	-/-
4 semaines	12 326	10 538 - 14 418	25 413	22 227 - 29 056	2,08	1,59 - 2,70	< 0,001
12 semaines	8 972	7 500 - 10 733	17 131	14 882 - 19 721	1,88	1,44 - 2,46	< 0,001
26 semaines	9 971	8 050 - 12 350	15 318	12 430 - 18 878	1,50	1,12 - 2,01	0,006



⚠ Moyenne géométrique : type de moyenne statistique moins sensible que la moyenne arithmétique pour des valeurs élevées mais donnant une bonne estimation de la tendance médiane

- ▶ Taux d'Ac anti-S1 RBD 2 fois plus important à 1 mois si suspension temporaire du MTX 2 semaines après la vaccination anti-Covid-19

- Analyse en sous-groupes
  - Seul facteur significatif qui impacte le taux d'Ac anti-S1 RBD
    - la dose de MTX  $\geq 15$  mg/sem.



- Plus de poussées autodéclarées dans le groupe suspension MTX 2 semaines mais seulement 13 % d'appels de l'infirmière dans les 12 semaines (identique dans les 2 groupes)

Participants avec $\geq 1$ poussée	Poursuite du MTX, n (%)	Suspension du MTX, n (%)	Effet du traitement (IC <sub>95</sub> )	p
0-4 semaines	63 (32,8)	102 (53,4)	2,28 (1,72-3,66)	< 0,0001
0-12 semaines	89 (46,4)	124 (64,9)	1,98 (1,33-2,90)	0,0031
0-26 semaines	117 (60,9)	132 (69,1)	1,37 (0,72-2,17)	0,14

- ▶ La suspension du MTX 2 semaines après la vaccination augmente la réponse vaccinale avec un risque de poussées de faible intensité multiplié par 2 dans les 3 mois
- ▶ L'arrêt du MTX est à envisager selon le profil des patients (tenir compte de l'activité de la PR)

## Question 14

# Peut-on diminuer les csDMARD chez les patients en rémission ?

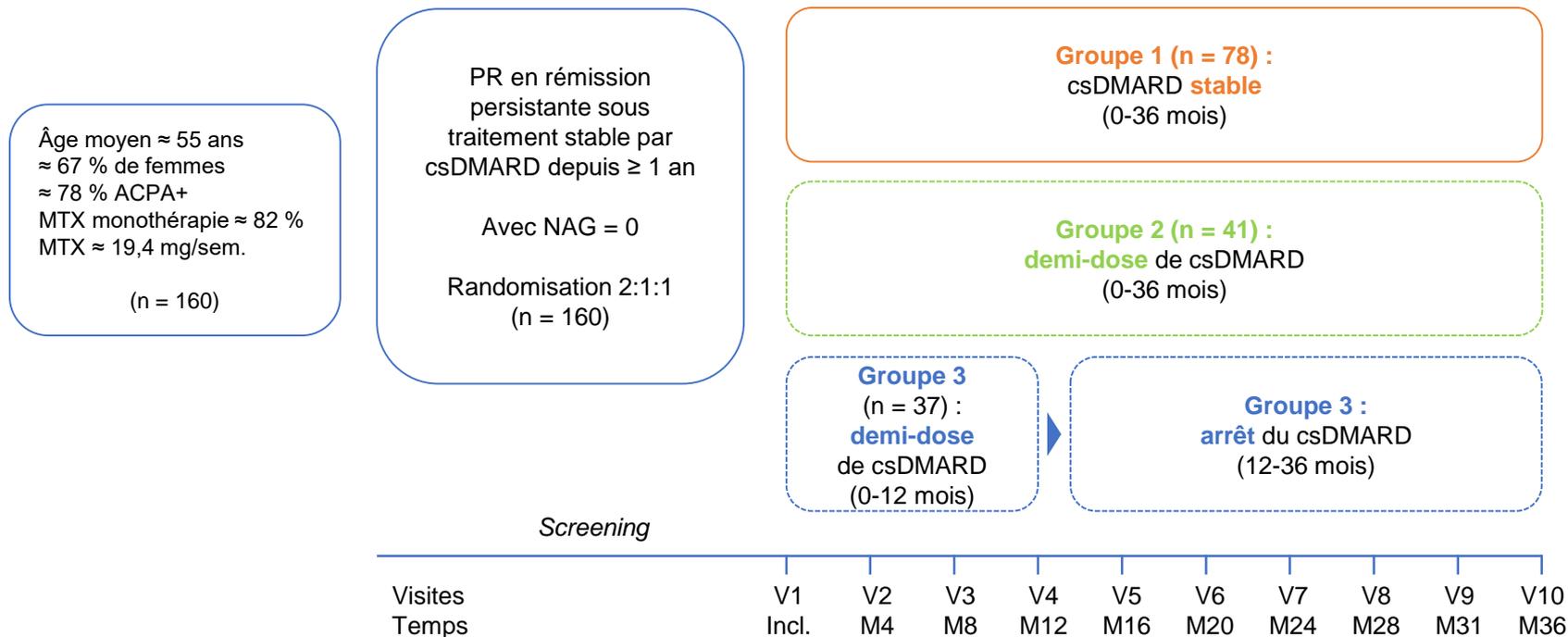
### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

## Essai contrôlé (ARCTIC REWIND) randomisé de non-infériorité en ouvert, multicentrique norvégien



## Essai contrôlé (ARCTIC REWIND) randomisé de non-infériorité en ouvert, multicentrique, norvégien

- Survie sans poussée à M36

Hazard ratio de poussée\* (IC<sub>95</sub>)

Demi-dose vs **dose stable**  
HRa : 2,9 (1,5-5,9)

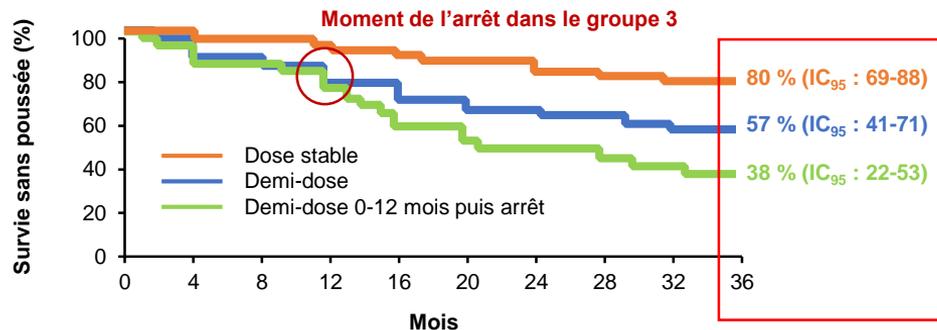
**Arrêt**# vs **dose stable**  
aHRa : 4,2 (2,2-8,2)

**Arrêt**# vs demi-dose  
HRa : 1,4 (0,8-2,7)

\* Analysé par régression de Cox, ajusté sur le centre

# Demi-dose 0-12 mois, puis arrêt

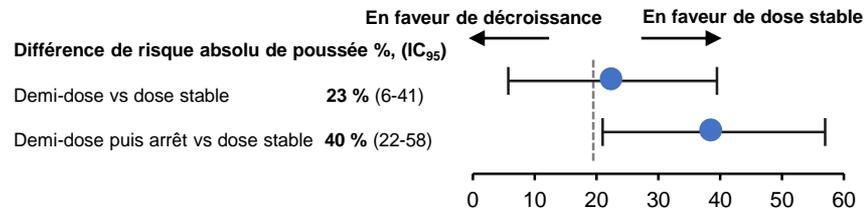
- ▶ **Le critère de non-infériorité n'est pas atteint donc pas de conclusion possible**



Patients, (n)

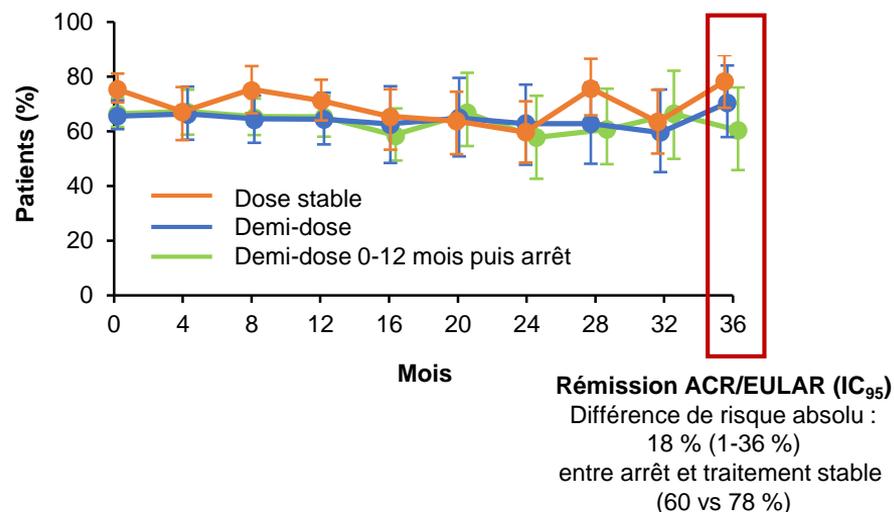
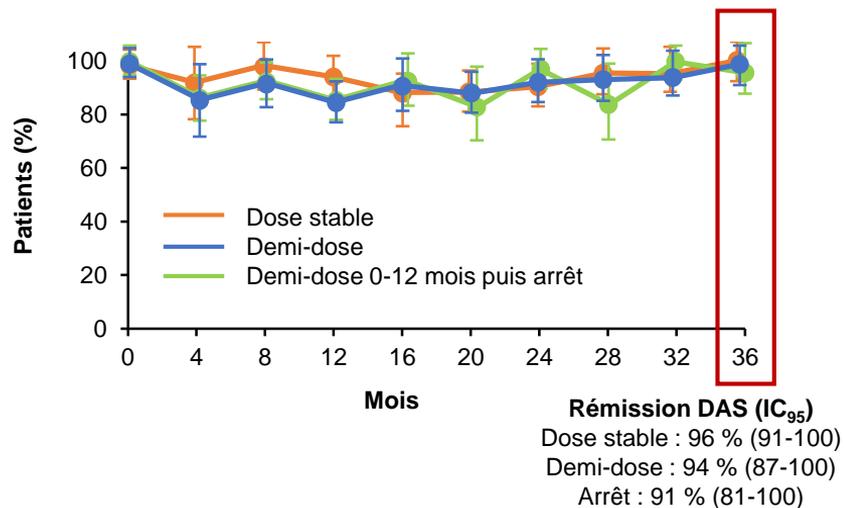
—	78	78	76	74	72	66	64	59	56	53
—	40	39	35	33	29	26	25	24	23	21
—	37	35	32	31	21	20	16	16	14	13

La marge de non-infériorité de 20 % de différence du risque de poussée n'a pas été atteinte



## Essai contrôlé (ARCTIC REWIND) randomisé de non-infériorité en ouvert, multicentrique, norvégien

- Rémission à 3 ans



- **Significativement moins de rémissions ACR/EULAR à 3 ans si arrêt du csDMARD par rapport à poursuite du traitement**

## Essai contrôlé (ARCTIC REWIND) randomisé de non-infériorité en ouvert, multicentrique, norvégien

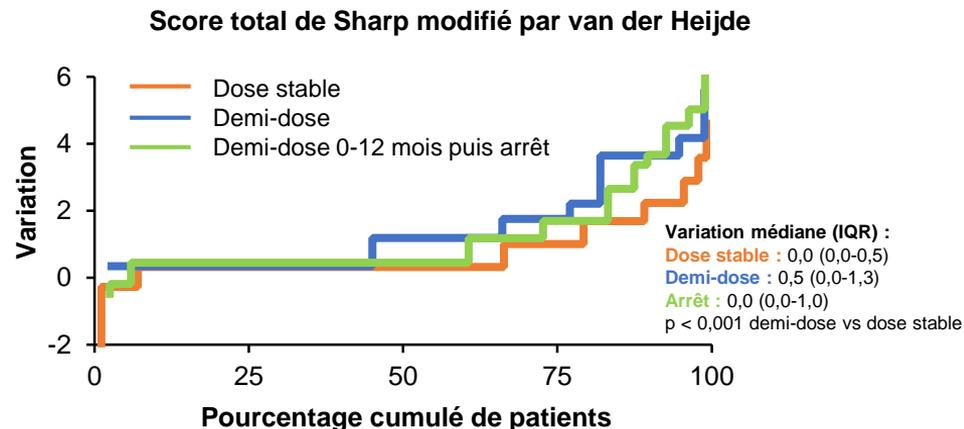
- Progression structurale

Progression :  $\geq 3$  unités sur le score total de Sharp modifié par van der Heijde

**Dose stable : 1 %** (IC<sub>95</sub> : -1 ; 4)

**Demi-dose : 19 %** (IC<sub>95</sub> : 7-32)

**Arrêt : 11 %** (IC<sub>95</sub> : 1-22)



- Dans le groupe arrêt :
  - Plus de corticoïdes : 17/37 vs 12/78 dans le groupe stable et 7/40 dans le groupe demi-dose
  - Plus de bDMARD : 6/37 vs 3/78 dans le groupe stable et 1/40 dans le groupe demi-dose
- ▶ La décroissance des csDMARD est significativement associée à plus de poussées et plus de progression structurale à 3 ans

## Question 15

# Quelles nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de la PR ?

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

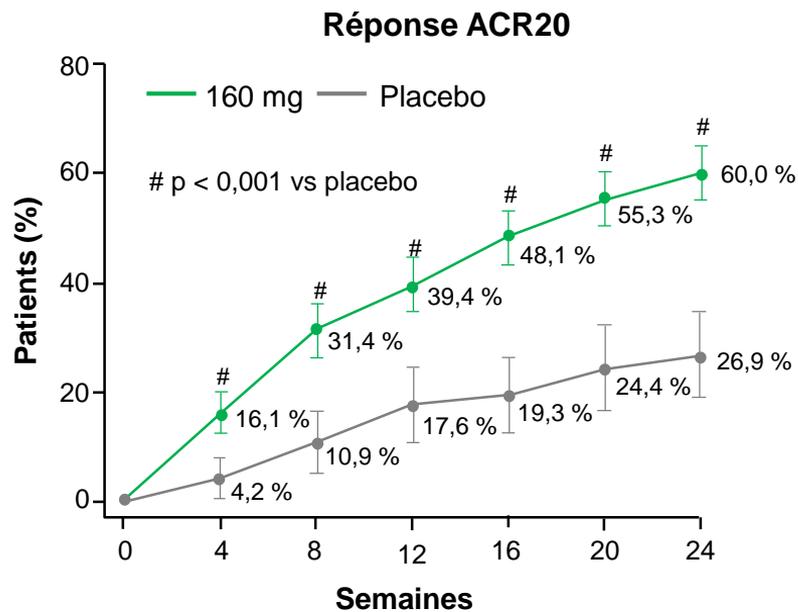
### Rédaction

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

- Télitacicept : protéine de fusion ciblant et neutralisant BLys (BAFF) (stimulateur des lymphocytes B) et APRIL (ligand inducteur de prolifération)
- PR, MTX-IR
- Étude randomisée, en double aveugle, phase III, 24 semaines, puis ouvert de S25 à S48
- ⚠ Randomisation 3:1, 160 mg télitacicept (n = 360) ou placebo (n = 119) toutes les 4 semaines, après semaine 24 : placebo → télitacicept durant 24 semaines
- Critère principal : % de répondeurs ACR20 à S24
- Critères secondaires : ACR50, ACR70, DAS28 et structural (mTSS à S24)
- Patients chinois : âge : 49 ans, 85 % femmes, ancienneté : 8 ans, 87 % ACPA+, DAS28 : 6,1

## Résultats

- Critère principal à S24



- Critères secondaires à S24
  - ACR50 : 21,4 vs 5,9 % ; p < 0,001
  - Non-progressEUR mTSS : 90 vs 66 % ; p < 0,001
  - Variation mTSS à 6 mois : 0,16 vs 0,64 ; p < 0,001
- Incidence des EI et EIG : identique dans les 2 groupes



**Efficacité démontrée pour le critère principal et les critères secondaires**

## Question 16

# Où en est-on de la stimulation vagale dans le traitement de la PR ?

### Coordination

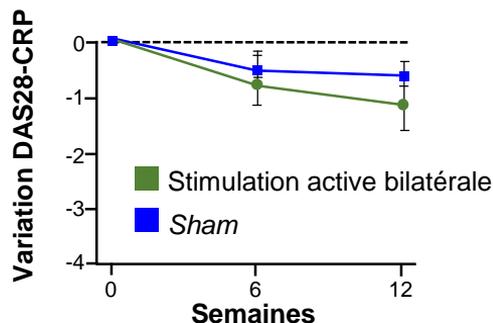
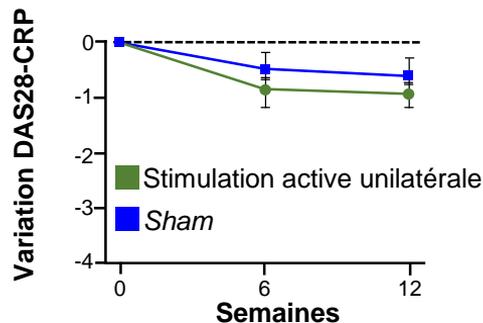
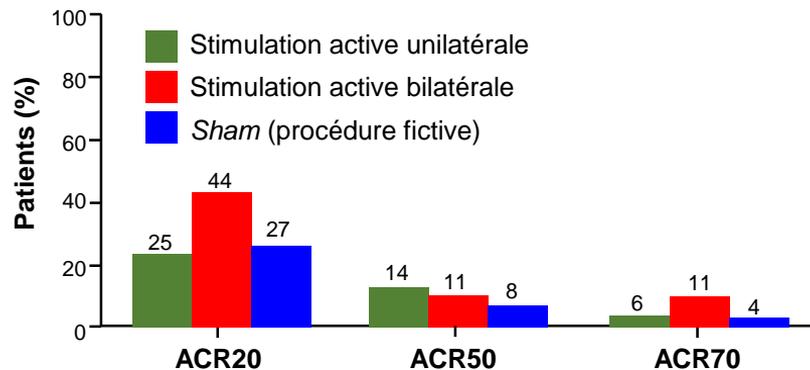
Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

- Étude randomisée en double aveugle et procédure simulée
- Stimulation auriculaire nerf vague (SNV)
- PR active, échec csDMARD et naïfs de tDMARD et bDMARD, 113 patients randomisés, 101 évalués à S12
- Âge : 54 ans, femmes : 82 %, durée : 6,8 ans, ACPA+ : 86 % ; DAS28-CRP : 5,0
- Randomisation 1:1 stimulation active/stimulation fictive
- Critère de jugement principal : réponse ACR20 à S12
- Critères secondaires : variation DAS28-CRP et HAQ-DI à S12

## Résultats à S12 : réponses ACR et variation DAS28-CRP



Pas de différence entre stimulation active et stimulation simulée

- Tolérance : aucun EIG

- ▶ Cette étude contrôlée évaluant la SNV auriculaire est négative



## Question 18

**Que recommande l'ACR pour la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses dans les maladies auto-immunes systémiques ?**

**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

**Rédaction**

Pr Claire Daien (*Montpellier*)

## Recommandations pour le dépistage et le suivi de la PID

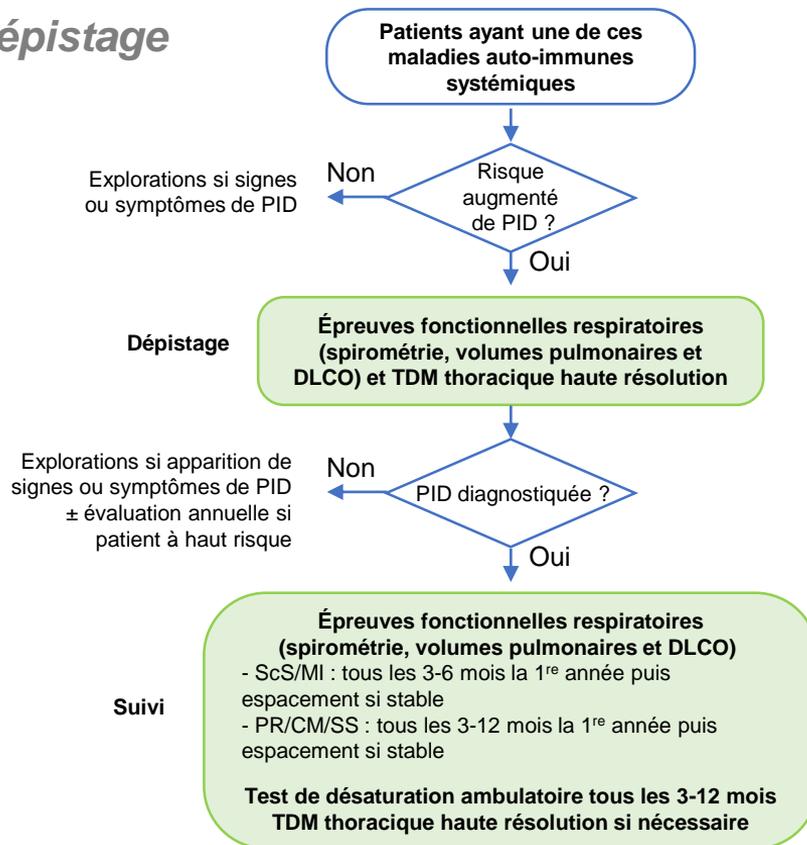
- Les recommandations ACR concernent uniquement les patients atteints de sclérodémie, PR, myopathie inflammatoire, connectivite mixte ou syndrome de Sjögren

 Sont considérés comme à risque les patients ayant 1 ou plusieurs des facteurs suivants :

Maladie	Facteurs de risque
Sclérodémie systémique (ScS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scl-70, AAN d'aspect nucléolaire</li> <li>• Diffuse, sexe masculin, origine afro-américaine</li> <li>• Maladie récente (5-7 ans depuis l'apparition)</li> <li>• Syndrome inflammatoire biologique</li> </ul>
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Titres élevés de FR et d'ACPA</li> <li>• Tabagisme, âge élevé au diagnostic, forte activité de la maladie</li> </ul>
Myopathies inflammatoires (MI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo, Ku, Pm/Scl, Ro52</li> <li>• Anti-MDA5</li> <li>• Mains de mécanicien, arthralgies/arthritis, lésions ulcéreuses</li> </ul>
Connectivite mixte (CM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie, syndrome de Raynaud</li> <li>• Autres éléments cliniques ou biologiques de ScS</li> </ul>
Syndrome de Sjögren (SS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Ro52, AAN</li> <li>• Syndrome de Raynaud, lymphopénie</li> </ul>

 **Attention ! La présence d'un seul facteur de risque dans des maladies comme la PR ou le SS ne justifie probablement pas la réalisation systématique d'une TDM thoracique (avis d'expert à discuter)**

## Recommandations pour le dépistage et le suivi de la PID



## Recommandations pour la prise en charge thérapeutique en 1<sup>re</sup> intention des PID

- La stratégie thérapeutique correspond à une **hiérarchisation** des experts après une analyse systématique de la littérature



Le **niveau de preuve** reste **faible, voire très faible**

	Sclérodermie systémique	Myosite	Connectivite mixte	PR	Sjögren
De préférence	Mycophénolate Tocilizumab Rituximab	Mycophénolate Azathioprine Rituximab Inhibiteur de la calcineurine	Mycophénolate Azathioprine Rituximab	Mycophénolate Azathioprine Rituximab	Mycophénolate Azathioprine Rituximab
<b>Traitement de 1<sup>re</sup> ligne</b>	Cyclophosphamide Nintédanib Azathioprine	JAKi Cyclophosphamide	Tocilizumab Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide
Autres options					
+					
<b>Glucocorticoïdes</b>	<b>Forte recommandation contre l'utilisation de corticoïdes</b>	Corticoïdes sur une durée courte	Corticoïdes sur une durée courte	Corticoïdes sur une durée courte	Corticoïdes sur une durée courte



Ces propositions ne prennent en compte que la PID et non l'activité sous-jacente de la maladie, qui pourra influencer le choix thérapeutique du médecin. Ainsi, en cas de PID chez une PR active, le rituximab sera bien sûr à privilégier



Pas de corticoïde (fortes doses) dans la ScS, car efficacité non démontrée dans la PID et risque de crise rénale sclérodermique

## Recommandations pour la prise en charge thérapeutique en 2<sup>e</sup> intention des PID

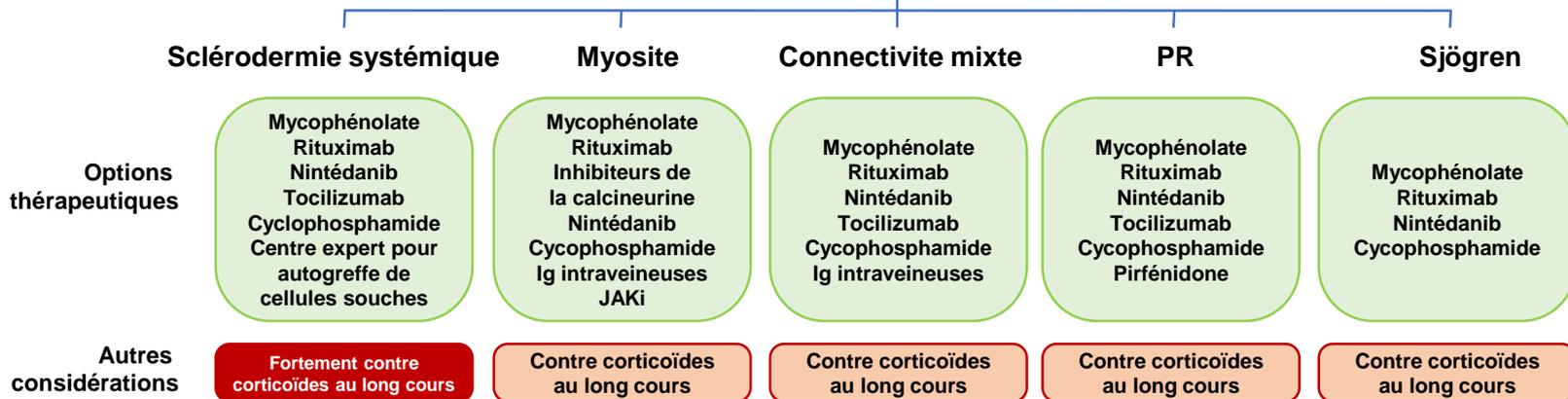
- Recommandation fortement contre
- ▢ Recommandation conditionnelle contre
- ▢ Recommandation conditionnelle pour

Progression de la PID malgré le traitement de 1<sup>re</sup> intention

Addition ou changement de traitement

Progression si, en 24 mois :

- ↓ CVF ≥ 10 % de la valeur prédite
- ↓ CVF entre 5 et 10 % + aggravation symptômes resp. ou ↑ fibrose TDM
- ↑ symptômes resp. + ↑ fibrose TDM



► Ces recommandations seront à mettre en perspective avec l'actualisation des recommandations SFR 2024 sur la prise en charge de la PR et les futures recommandations EULAR sur les PID

## Question 20

# Quel est l'effet des traitements de la PR sur la pneumopathie interstitielle diffuse ?

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

### Rédaction

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

## Comparaison TNFi vs autres traitements ciblés dans la PID rhumatoïde

- Patients avec une PID rhumatoïde
  - 1 046 vétérans de l'armée entre 2006 et 2018 (âge moyen : 68 ans, 92 % d'hommes)
    - Début de traitement par TNFi ou non-TNFi/JAKi
    - Appariement 1:1 selon score de propension
  - Critère principal : composite du temps écoulé avant l'hospitalisation pour cause respiratoire ou le décès
  - Modèles de régression de Cox (suivi de 3 ans)
    - Critères secondaires : hospitalisation pour cause respiratoire et décès (toutes causes confondues) (suivi de 1 an)
- Parmi les 1 046 patients atteints de PID rhumatoïde répondant aux critères d'éligibilité (n = 704 TNFi), 237 initiateurs de bDMARD TNFi ont été appariés à 237 initiateurs de b et sDMARD non TNFi/JAKi dans les analyses primaires

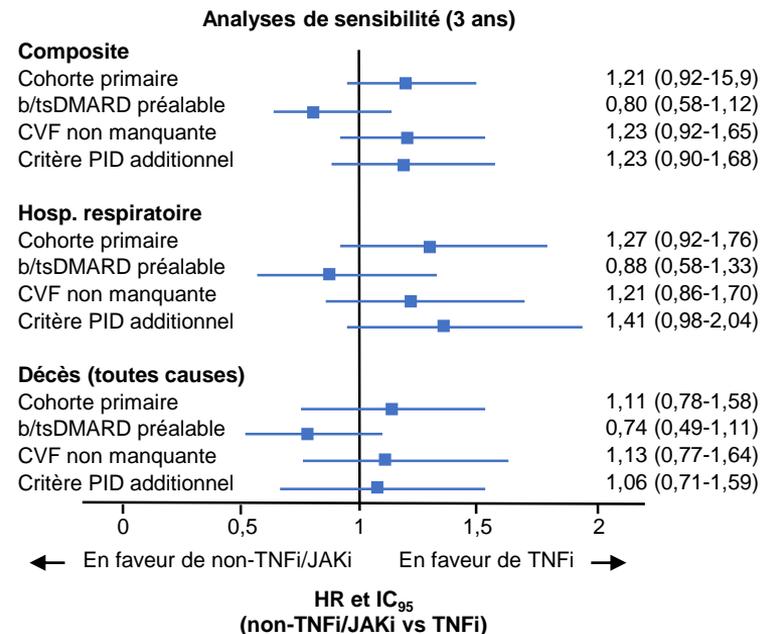


## Résultats : critère principal

### Risque comparatif des TNFi vs autres traitements ciblés

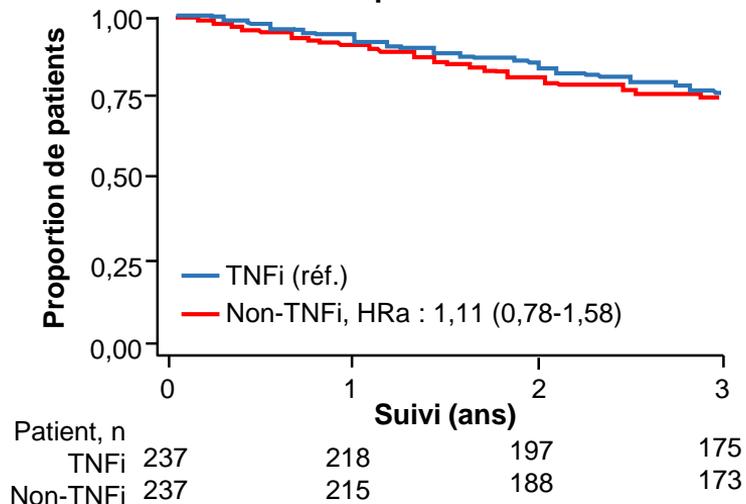
	Évé.	p-a	IR (IC <sub>95</sub> )/100 p-a	HR (IC <sub>95</sub> )	aHR (IC <sub>95</sub> )
<b>Composite d'hospitalisation pour problème respiratoire ou décès (toutes causes), 3 ans</b>					
<b>TNFi (n = 237)</b>	98	550,6	17,8 (14,6-21,7)	Réf.	Réf.
<b>Non-TNFi/JAKi (n = 237)</b>	108	508,4	21,2 (17,6-25,7)	1,19 (0,91-1,56)	1,22 (0,92-1,60)

### Analyses de sensibilité comparant non-TNFi/JAKi vs TNFi



## Résultats : critères secondaires

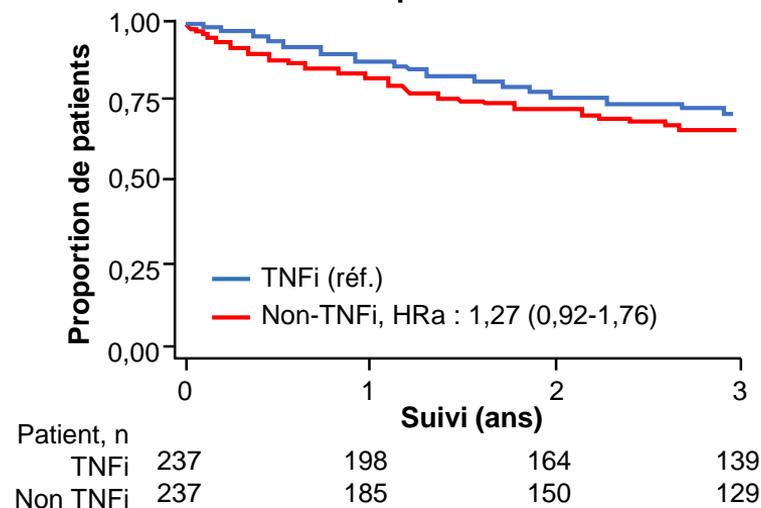
Décès (3 ans)  
Kaplan-Meier



36 % de décès d'origine respiratoire

Décès d'origine respiratoire : HRa = 1,36 (0,75-2,46)

Hospitalisation pour problème respiratoire (3 ans)  
Kaplan-Meier



- ▶ Pas de différences significatives pour le risque d'hospitalisation respiratoire ou de décès des patients atteints de PR-PID qui ont commencé à prendre des DMARD non TNFi/JAKi ou des TNFi



## Question 23



**L'incidence des cancers avec les JAKi est-elle plus élevée qu'avec les autres classes thérapeutiques dans la PR ?**

**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

**Rédaction**

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

## Évaluation de l'incidence des cancers dans la PR entre janvier 2017 et décembre 2020 dans le registre RABBIT (Allemagne)

⚠ 2020 : avant l'impact de l'annonce d'ORAL Surveillance et du PRAC

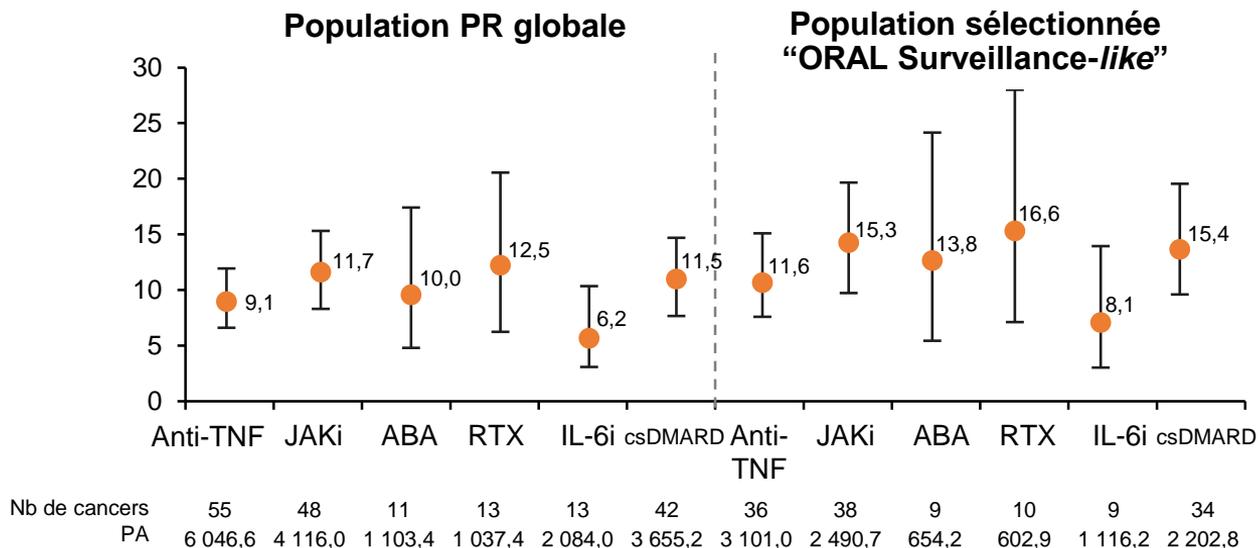
- Population totale et sélectionnée sur des critères proches d'ORAL Surveillance ( $\geq 50$  ans,  $\geq 1$  facteur de risque CV)
- 182 cancers incidents (hors cancers cutanés non mélanomes)

### Caractéristiques cliniques des patients PR à l'instauration du traitement

	Totalité des patients						Patients sélectionnés					
	JAKi (n = 1 976)	Anti-TNF (n = 2 856)	ABA (n = 659)	RTX (n = 858)	IL-6i (n = 1 011)	csDMARD (n = 2 277)	JAKi (n = 1 156)	Anti-TNF (n = 1 464)	ABA (n = 384)	RTX (n = 469)	IL-6i (n = 557)	csDMARD (n = 1 304)
Âge (années)	60,5	58,1	60,1	62,4	59,2	61,5	64,3	63,6	64,9	66,5	63,7	65,6
Hommes (%)	23	25	25	28	24	25	28	26	29	28	32	27
Durée PR (ans)	13,0	10,0	12,2	16,0	11,9	11,0	13,6	10,6	13,2	16,4	12,6	11,4
FR+/ACPA+ (%)	79	76	81	93	80	73	77	79	75	81	91	79
DAS28 VS	3,6	3,5	3,7	3,5	3,1	3,3	3,8	3,7	3,9	3,7	3,4	3,5
Nbre de comorbidités	2,7	2,1	2,9	3,0	2,4	2,4	3,4	2,9	3,7	3,9	3,2	3
A déjà fumé (%)	60	59	63	64	60	60	65	65	66	68	65	66
Nbre b/tsDMARD antérieurs	5,3	3,8	5,2	5,6	5,0	3,6	5,3	3,9	5,3	5,7	5,1	3,6

- ▶ Par rapport aux anti-TNF, les patients traités par JAKi sont plus âgés, ont une durée d'évolution de la PR plus longue, plus de comorbidités, et ils ont eu plus d'immunothérapies ciblées antérieures

## Comparaison des taux d'incidence (pour 1 000 p-a) des cancers pour chaque classe thérapeutique



- ▶ Les taux d'incidence des cancers étaient plus élevés dans la population sélectionnée (PR ≥ 50 ans et ≥ 1 FR CV)
- ▶ Taux d'incidence brut des cancers pour la population sélectionnée proche de celle d'ORAL Surveillance
  - Anti-TNF : 11,6 (8,1-16,1) vs 7,7 (5,5-10,4) dans ORAL
  - JAKi : 15,3 (10,8-20,9) vs 11,3 (8,7-14,5) dans ORAL

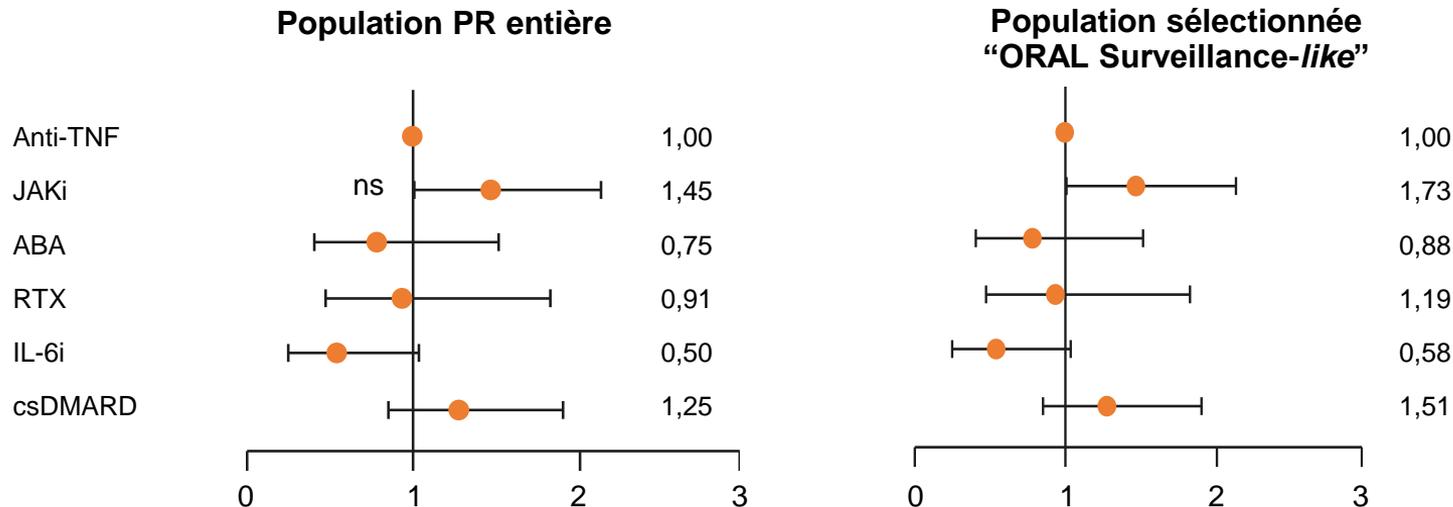
### Description des cancers pour chaque classe thérapeutique

	Anti-TNF (n = 75)	JAKi (n = 58)	ABA (n = 19)	RTX (n = 17)	Anti-IL-6 (n = 20)	csDMARD (n = 58)
Cancer du poumon	21 % (16)	16 % (9)	26 % (5)	24 % (4)	30 % (6)	21 % (12)
Cancer du sein	19 % (14)	12 % (7)	11 % (2)	18 % (3)	20 % (4)	10 % (6)
Cancer de la prostate	5 % (4)	7 % (4)	16 % (3)	6 % (1)	0	17 % (10)
Cancer du rein	5 % (4)	5 % (3)	5 % (1)	0	10 % (2)	5 % (3)
Leucémie	1 % (1)	3 % (2)	0	6 % (1)	0	2 % (1)
Cancer de vessie	4 % (3)	7 % (4)	0	6 % (1)	5 % (1)	2 % (1)
Cancer du côlon	4 % (3)	2 % (1)	0	0	0	2 % (1)
Cancer du pancréas	4 % (3)	7 % (4)	5 % (1)	6 % (1)	10 % (2)	5 % (3)
Autres	36 % (27)	41 % (24)	37 % (7)	35 % (6)	25 % (5)	36 % (21)

► Les cancers les plus fréquents sont le cancer du poumon, le cancer du sein et le cancer de la prostate, sans spécificité liée à une classe thérapeutique

 Le délai d'apparition des cancers après l'instauration des différents traitements n'était pas précisé

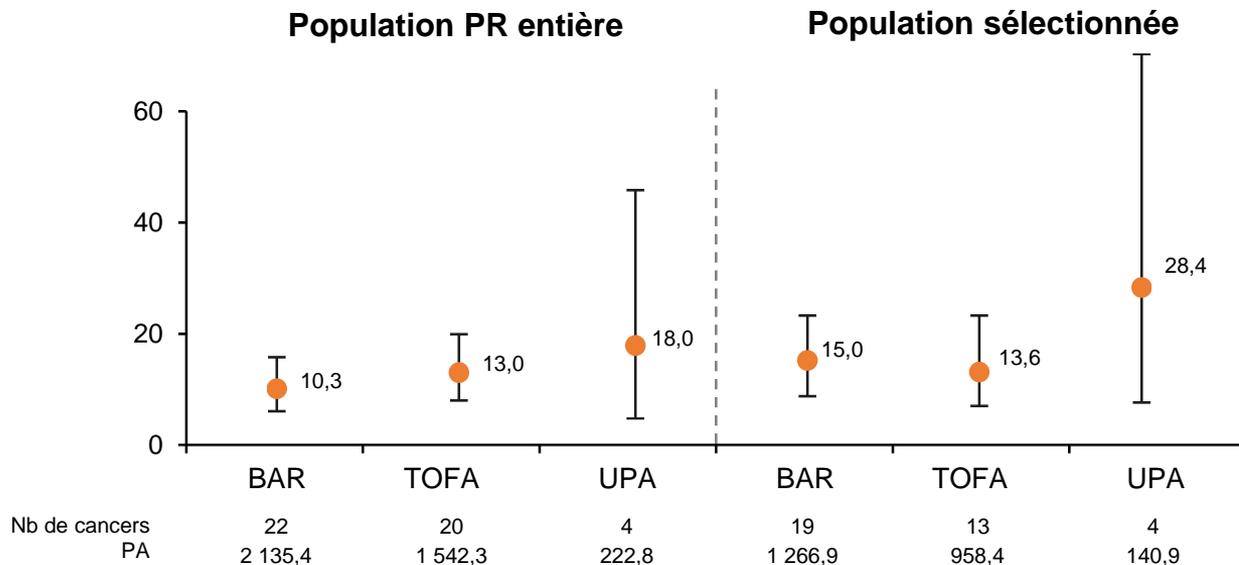
**Comparaison des taux d'incidence ajustés\* des cancers pour chaque classe thérapeutique par rapport aux anti-TNF**



- ▶ **Risque de cancer pour la population sélectionnée proche de celle d'ORAL Surveillance (JAKi vs anti-TNF) : 1,73 (1,1-2,73) vs 1,47 (1,00-2,18) dans ORAL Surveillance**
- ▶ **Dans la population PR  $\geq 50$  ans et  $\geq 1$  FR CV, le risque de survenue d'un cancer était augmenté sous JAKi par rapport aux anti-TNF**

\* Ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'activité de la maladie, le nombre de traitements antérieurs, le nombre de comorbidités, le site de recrutement (hôpital vs clinique)

### Comparaison des taux d'incidence (pour 1 000 p-a) des cancers pour chaque JAKi



**! Il est difficile de conclure sur des différences entre JAKi en raison d'effectifs exposés faibles (UPA) et du nombre limité d'événements (cancer)**

## Question 25

**Quel est l'impact d'un traitement par anti-TNF  
au cours de l'année suivant le diagnostic  
d'un cancer du sein ?**

**Coordination**

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

**Rédaction**

Pr Cécile Gaujoux-Viala (*Nîmes*)

## Étude rétrospective de 2 bases de données administratives américaines

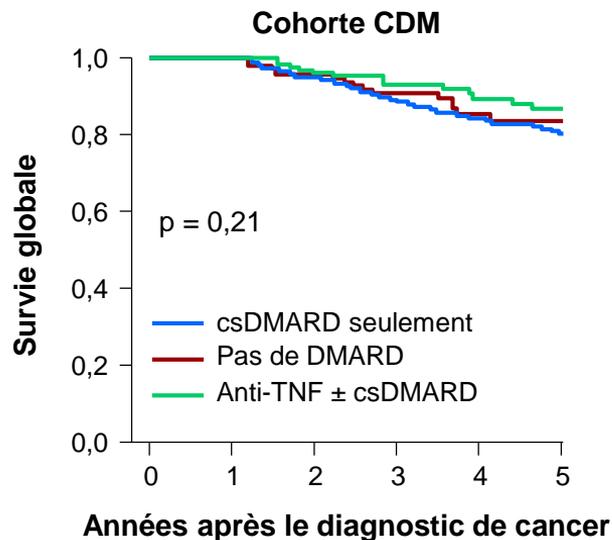
1. Cohorte CDM (2008-2022) : 970 PR avec diagnostic de cancer du sein
  - Âge moyen : 67 ans
  
2. Cohorte SEER/TCR Medicare (2008-2017) : 1 246 PR avec diagnostic de cancer du sein
  - Âge moyen : 74 ans
  
- Constitution de 3 groupes selon le traitement instauré l'année suivant le diagnostic de cancer du sein : anti-TNF, csDMARD ou pas de DMARD
  - Critère de jugement : survie globale
  - Modèle de Cox
    - Ajustement sur un score de propension
      - Variables sociodémographiques, comorbidités, corticoïdes et, pour la cohorte SEER, traitement antérieur par anti-TNF (avant le cancer), traitement et caractéristiques du cancer

## Étude rétrospective de 2 bases de données administratives américaines

**Anti-TNF et csDMARD après le diagnostic de cancer du sein (% de patientes traitées)**

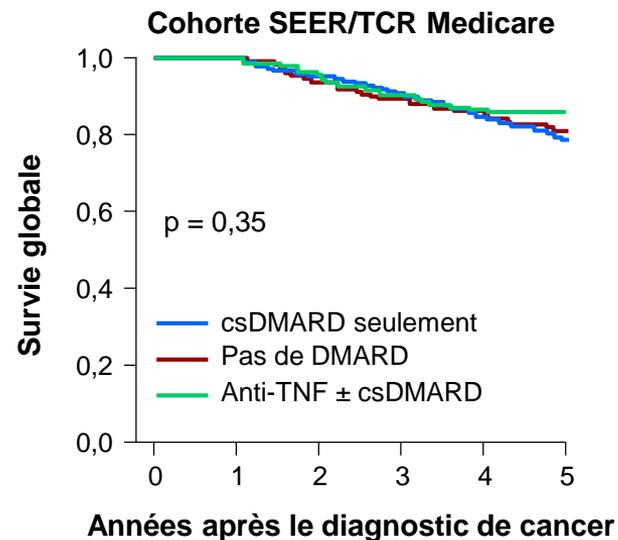
CDM	Année 1 (n = 970)	Année 2 (n = 699)
Anti-TNF	17 %	17 %
csDMARD	69 %	72 %
Pas de DMARD	14 %	11 %
SEER/TCR Medicare	Année 1 (n = 1 246)	Année 2 (n = 1 205)
Anti-TNF	16 %	17 %
csDMARD	66 %	71 %
Pas de DMARD	18 %	12 %

## Étude rétrospective de 2 bases de données administratives américaines



**N à risque**

csDMARD seulement	669	669	518	400	315	253
Pas de DMARD	136	136	107	81	56	44
Anti-TNF ± csDMARD	165	165	123	95	74	58



**N à risque**

csDMARD seulement	848	843	794	637	498	377
Pas de DMARD	197	195	177	148	121	96
Anti-TNF ± csDMARD	201	199	186	155	126	103

## Étude rétrospective de 2 bases de données administratives américaines

- Survie globale selon le traitement utilisé dans l'année suivant le diagnostic

### Cohorte CDM

Covariable (référence)		HR	IC <sub>95</sub>	p
Type de DMARD (csDMARD seulement)	Anti-TNF ± csDMARD	0,75	0,41-1,37	0,35
	Pas de DMARD	1,96	0,66-5,86	0,23
Corticothérapie dans l'année (non)	0,1-7,5 mg/j	1,05	0,70-1,57	0,82
	≥ 7,5 mg/j	2,51	1,32-4,76	0,005

### Cohorte SEER/TCR Medicare

Covariable (référence)		HR	IC <sub>95</sub>	p
Type of DMARD (csDMARD seulement)	Anti-TNF ± csDMARD	0,86	0,55-1,34	0,5
	Pas de DMARD	1,16	0,58-2,34	0,67
Corticothérapie dans l'année (non)	0,1-7,5 mg/j	1,32	0,98-1,79	0,07
	≥ 7,5 mg/j	1,63	0,93-2,87	0,09

- Résultats identiques en termes de survie pour la comparaison anti-TNF vs csDMARD ou pas de DMARD dans les 2 ans suivant le diagnostic de cancer du sein

- ▶ **L'utilisation d'un anti-TNF dans les 2 ans suivant le diagnostic d'un cancer du sein n'est pas associée à une moins bonne survie**



**La corticothérapie ≥ 7,5 mg/j est significativement associée à une moins bonne survie, sans précision suffisante pour déterminer ce qui influence cette réduction de la survie**

## Question 26

# Quel risque de cancer en cas de traitement ciblé dans la PR ?

### Coordination

Pr Jean Sibilia (*Strasbourg*)

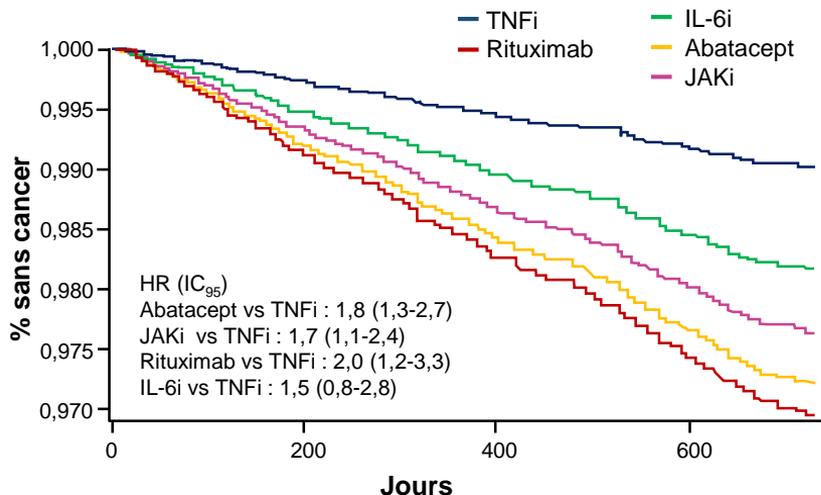
### Rédaction

Pr Daniel Wendling (*Besançon*)

- Étude comparative des différentes classes de traitements ciblés pour le risque de cancer incident chez les patients atteints de PR
- Bases de données Merative MarketScan (2012-2021) de patients atteints de PR identifiés à l'aide de  $\geq 1$  code CIM9/10, âgés de 18 à 64 ans, ayant commencé un traitement par TNFi, non-TNFi (rituximab, abatacept, tocilizumab et sarilumab), ou JAKi (tofacitinib, baricitinib) en novembre 2012 ou après cette date
- 34 889 patients (78 % de femmes)
- Âge moyen :  $47,6 \pm 10,3$  ans
- 73 % ont reçu un TNFi, 10 % un JAKi, 8 % de l'abatacept ; 4 % du rituximab, 4 % un IL-6i
- Modèles de risques proportionnels de Cox pour estimer les rapports de risque (HR)

## Résultats

### Délai de survenue de cancer, stratifié par traitement



Courbes de Kaplan-Meier montrant le rapport de risque ajusté pour le cancer incident par exposition aux médicaments

- **Risque de cancer incident plus faible sous TNFi comparativement aux autres classes, mais risque de confusion (biais d'indication et faible nombre de cas de cancers)**

	Médiane (IQR) jours au diagnostic de cancer	Nbre (%) cancers diagnostiqués	Nbre cancers diagnostiqués/ 10 000 p-a (IC <sub>95</sub> )
TNFi	173 (85-372)	219 (0,9 %)	101 (88-115)
Rituximab	174 (101-281)	18 (1,3 %)	214 (127-336)
IL-6i	209 (75-280)	11 (0,7 %)	110 (55-197)
Abatacept	240 (115-364)	35 (1,2 %)	157 (110-218)
JAKi	155 (58-305)	36 (1,0 %)	144 (101-198)

- Nombre de cas de cancer (IC<sub>95</sub>) dans les 2 ans suivant le début de la prise d'un traitement ciblé pour 10 000 personnes-années à risque, stratifié en fonction de la catégorie de médicaments utilisée par le patient