

# Les rhumatismes inflammatoires: vraiment du neuf ?

---

Soirée scientifique

Société de Médecine de l'Arrondissement de Verviers  
27 avril 2017

Frédéric A. Houssiau

Service de Rhumatologie

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Université catholique de Louvain

# Rhumatismes inflammatoires

---

Pathologies sévères mais RARES

Handicap fonctionnel

Qualité de vie

Survie réduite

Coût soins de santé

Coûts indirects (ITT, etc.)

Madame A. C., née le 30/05/1940

Juin 2014

Douleurs articulaires inflammatoires

Epaules, cuisses et coudes

Raideur prolongée des ceintures

Survenues brutalement

± soulagées par AINS

Pas de fièvres, d'altération de l'EG, de perte poids

Pas de céphalées, pas de claudication de la mâchoire

Pas d'amaurose

Madame A. C., née le 30/05/1940

Juin 2014

Examen clinique

165 cm

69 kgs

ACP normale

Pas HSM

Pas adénopathies

Mobilité normale des ceintures

Pas arthrite périphérique

CRP: 6,9 mg/dl

Diagnostic ?

Pseudo-polyarthrite rhizomélique  
Polymyalgia rheumatica

Personnes âgées

Raideur douloureuses des ceintures

Altération de l'état général

Sub-fébrilité/fièvres

Début brutal

Syndrome inflammatoire biologique

Réponse dramatique à 12mg de Médrol

Pseudo-polyarthrite rhizomélique

Optionnel

Céphalées temporales/occipitales

Nocturnes

Non-soulagées par antalgiques banals

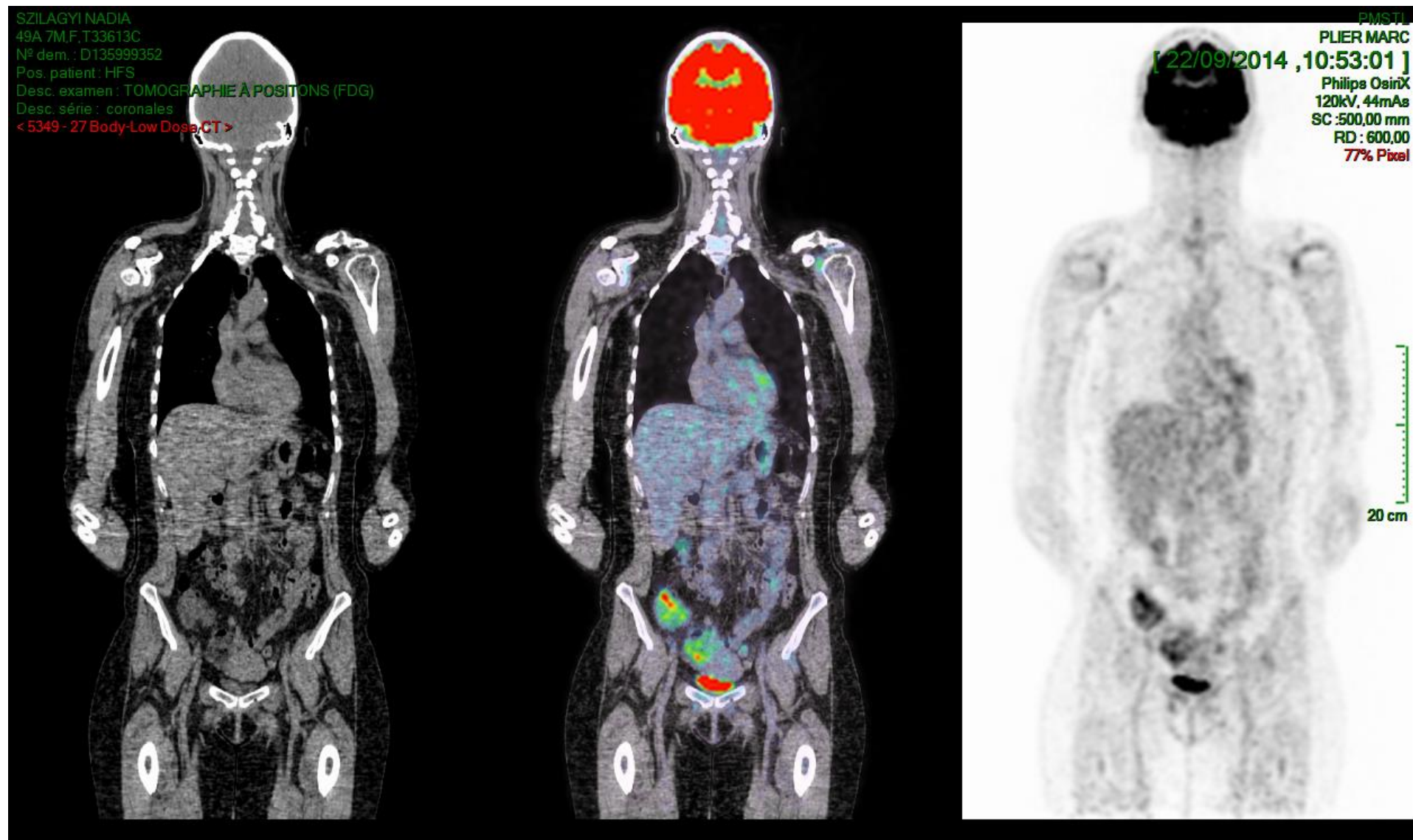
Claudication mâchoire

Sensibilité ATS

Amaurose/Cécité

# Pseudo-polyarthrite rhizomélique

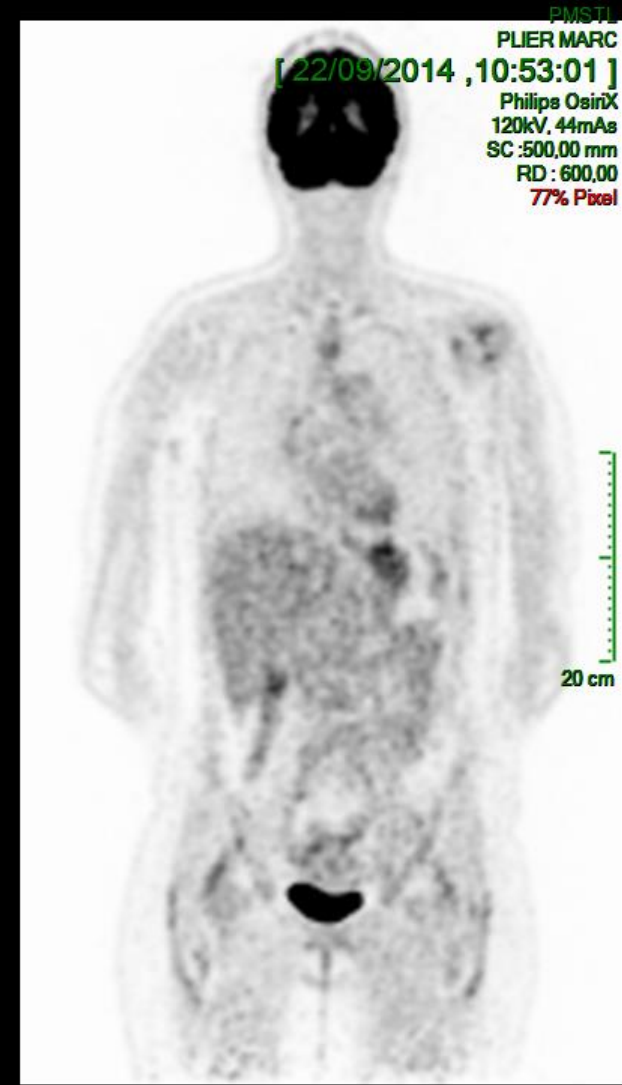
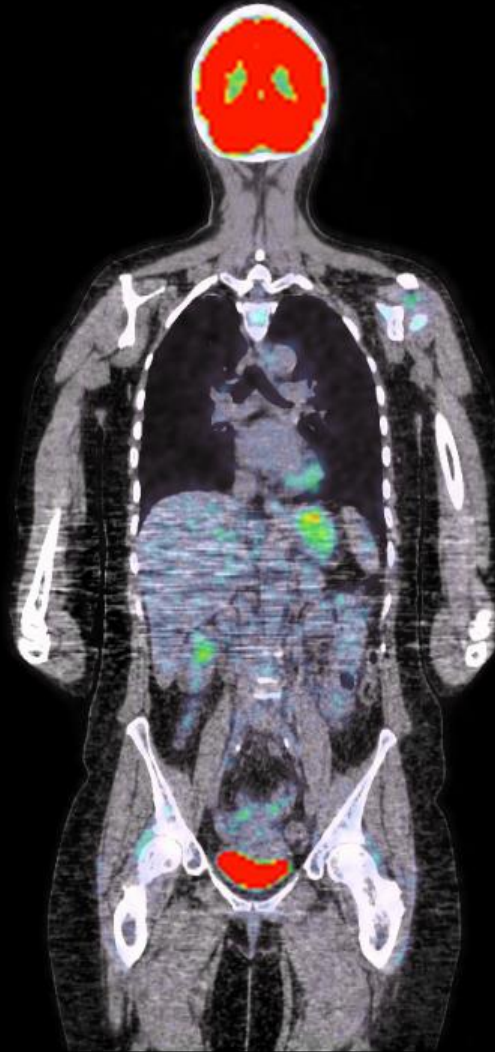
## Où est l'inflammation ?



# Pseudo-polyarthrite rhizomélique

## Où est l'inflammation ?

SZILAGYI NADIA  
49A 7M.F.T33613C  
N° dem. : D135999352  
Pos. patient: HFS  
Desc. examen : TOMOGRAPHIE À POSITIONS (FDG)  
Desc. série : coronales  
< 5349 - 32 Body-Low Dose CT >

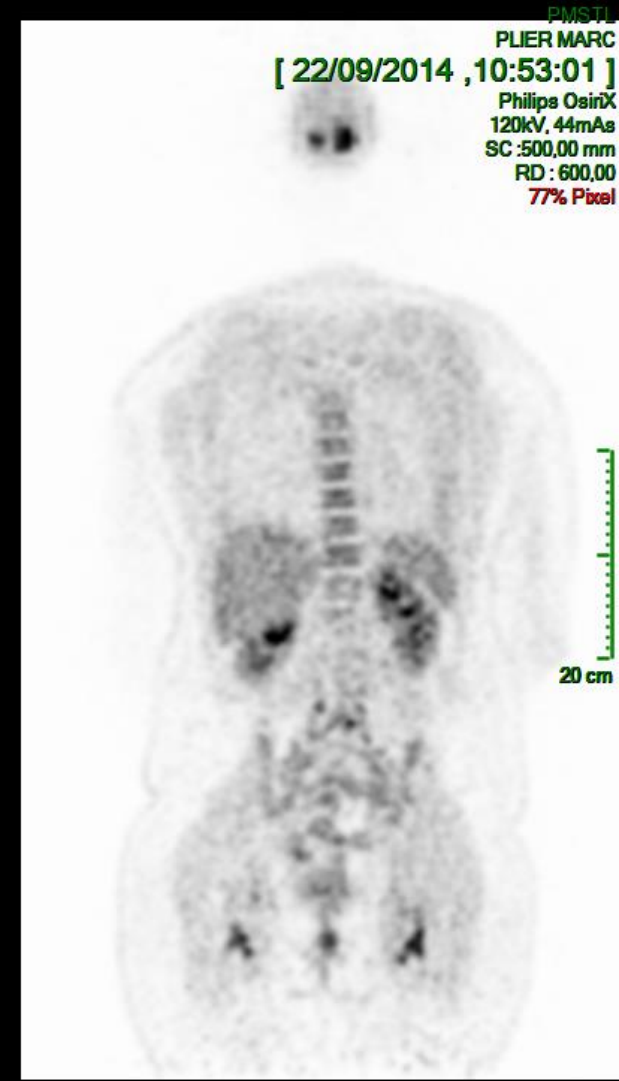
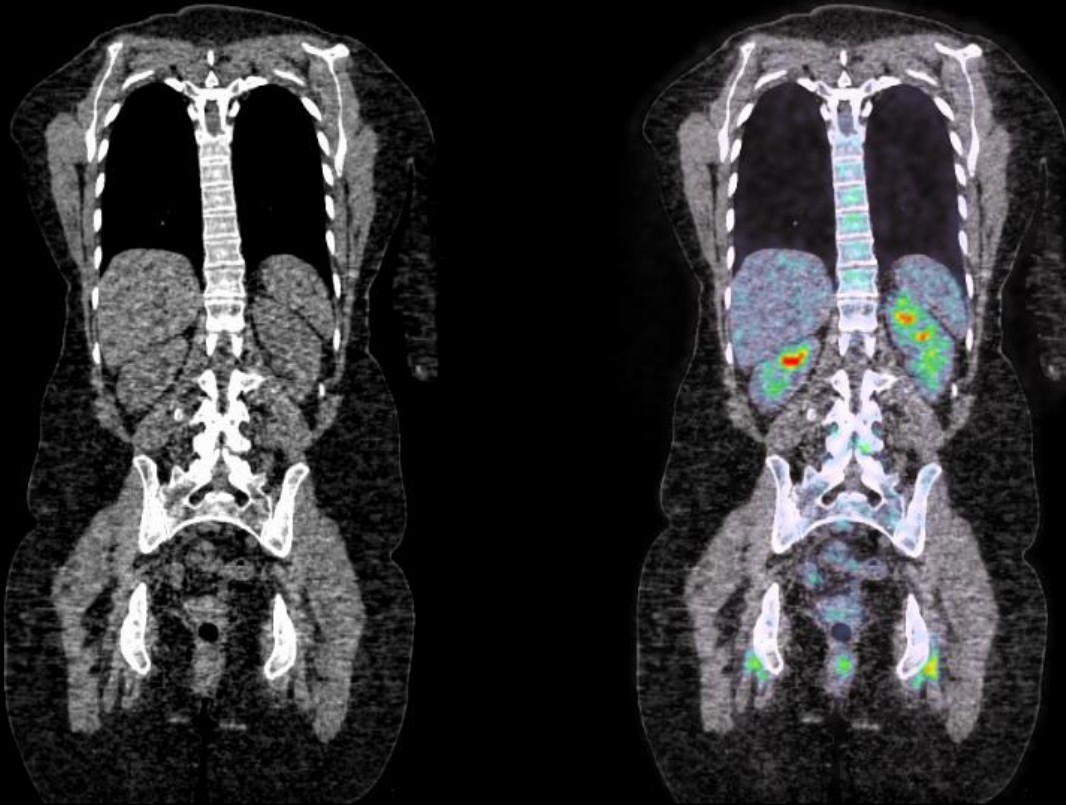




# Pseudo-polyarthrite rhizomélique

## Où est l'inflammation ?

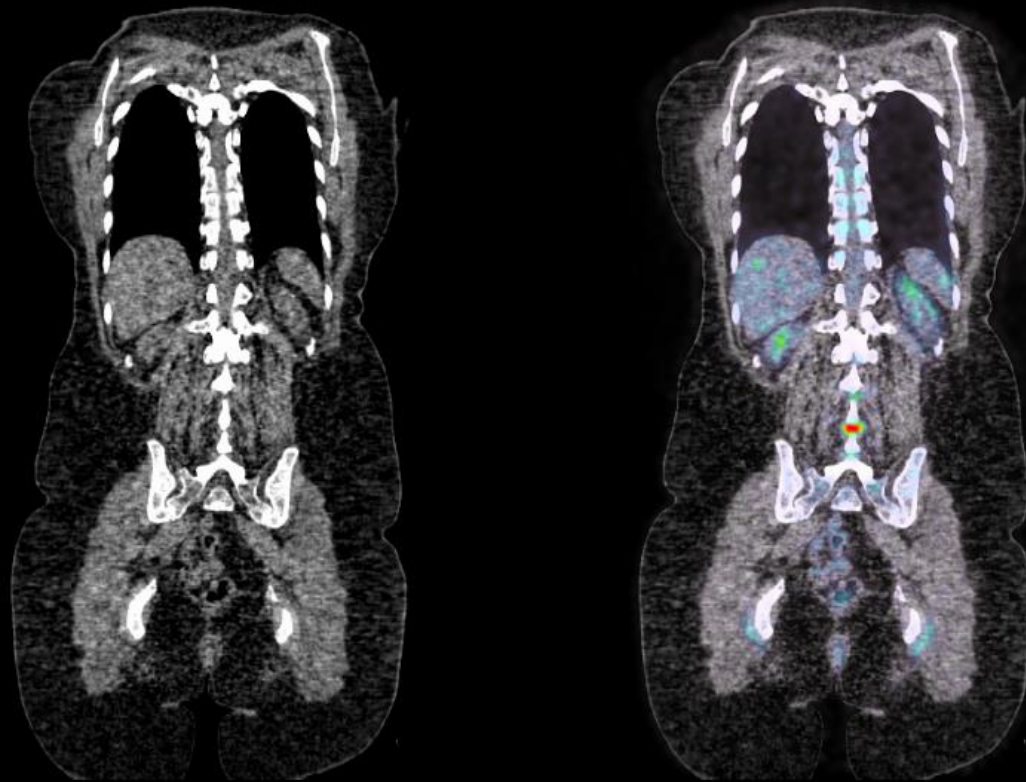
SZILAGYI NADIA  
49A 7M,F,T33613C  
N° dem. : D135999352  
Pos. patient : HFS  
Desc. examen : TOMOGRAPHIE A POSITONS (FDG)  
Desc. série : coronales  
< 5349 - 42 Body-Low Dose CT >



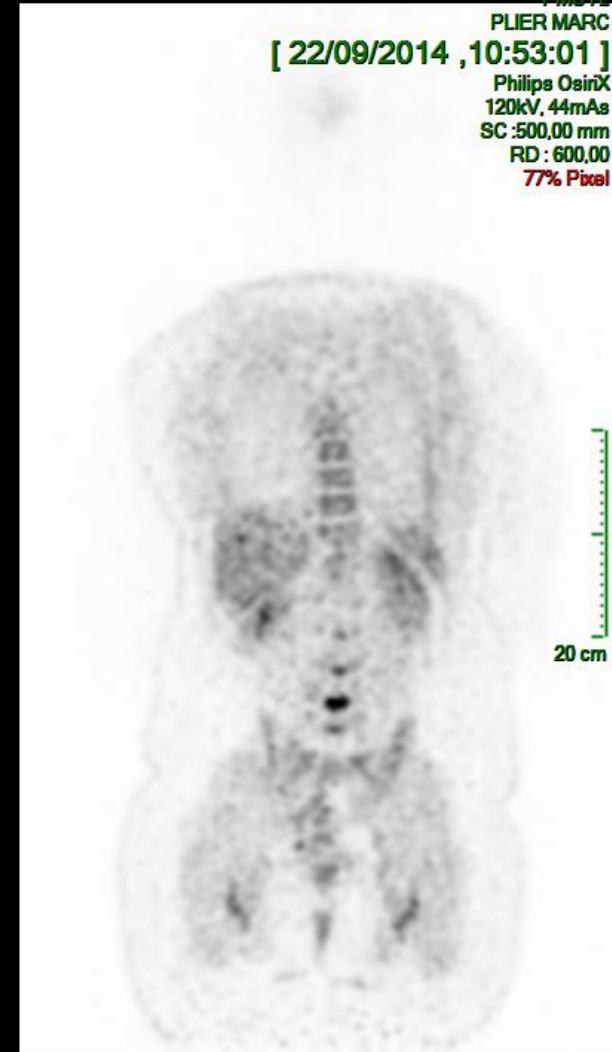
# Pseudo-polyarthrite rhizomélique

## Où est l'inflammation ?

SZILAGYI NADIA  
49A 7M.F.T33613C  
N° dem. : D135999352  
Pos. patient: HFS  
Desc. examen : TOMOGRAPHIE À POSITIONS (FDG)  
Desc. série : coronales  
< 5349 - 45 Body-Low Dose CT >



PMSTL  
PLIER MARC  
[ 22/09/2014 ,10:53:01 ]  
Philips OsiriX  
120kV, 44mAs  
SC : 500,00 mm  
RD : 600,00  
77% Pixel



# Pseudo-polyarthrite rhizomélique

## Où est l'inflammation ?

GUERASSIMOVA AZA VASSILIEVNA

74A 6M.F.U00921F

N° dem. : D134537362

Pos. patient : HFS

Desc. examen : TOMOGRAPHIE À POSITIONS (FDG)

Desc. série : Coronales

< 5337 - 18 Body-Low Dose CT >

CLINIQUE Saint LUC

GUISCHER NATHALIE

[ 7/02/2014 , 15:08:41 ]

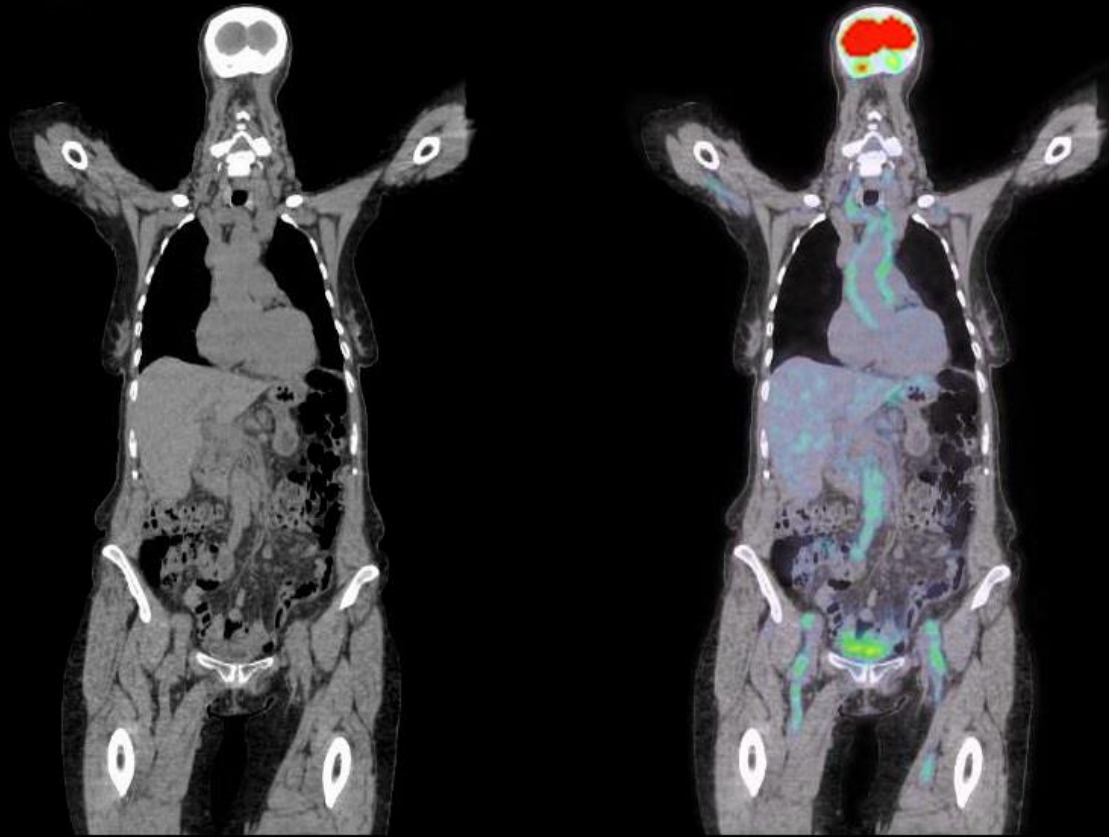
Philips OsiriX

120kV, 155mAs

SC : 500,00 mm

RD : 60,00

66% Pixel



Ceci n'est pas une PPR mais une PPPR!

CHARLES AGNÈS  
74A.2M.F.C95517B  
N° dem. : D135850202  
Pos. patient : HFS  
Desc. examen : TOMOGRAPHIE À POSITONS (FDG)  
Desc. série : wb coronale  
< 5000 - 2 Body-Low Dose CT >

<Cliniques Universitaires Saint-Luc>  
PLIER MARC  
[ 26/08/2014 , 11:10:32 ]  
Philips OsiriX  
120kV, 66mAs  
SC : 500,00 mm  
RD : 600,00  
49% Pixel



Lymphome B diffus à grandes cellules

## Traitement de la PPR

12 mg de Médrol pendant 1 mois

Diminuer de 1 mg/mois

Suppléments sels de calcium/D3

Vaccination anti-pneumococcique

Prévenar 13 suivi du Pneumo 23

Vaccination annuelle anti-influenza

Exercices physiques (myopathie cortisonique)

50% cas sevrage est impossible ( $\pm$  2-4mg)

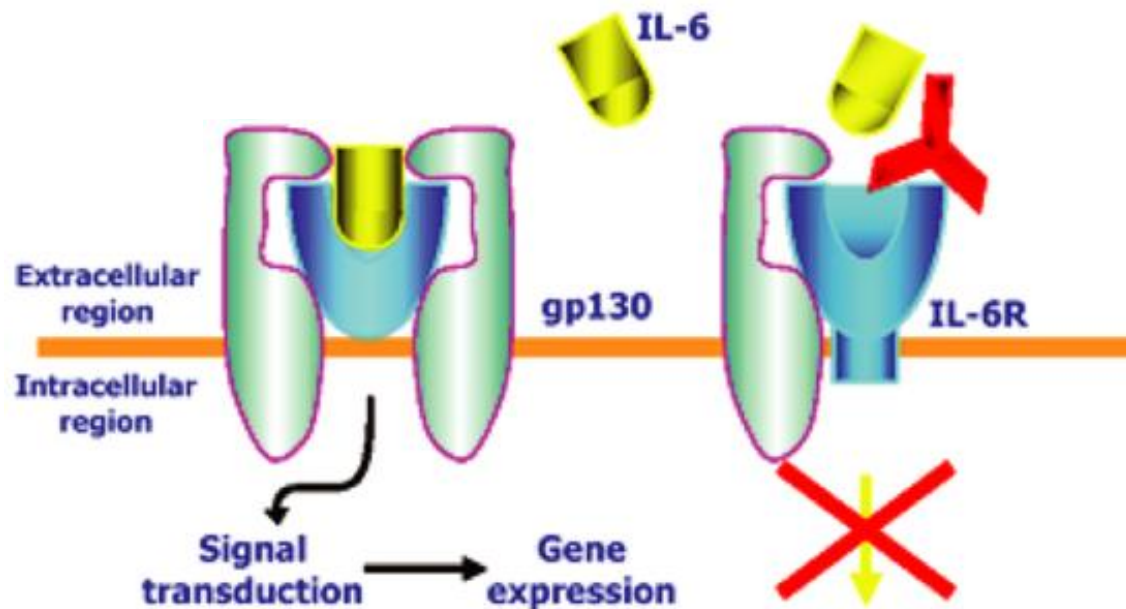
Intérêt du MTX (formes cortico-accrochées)



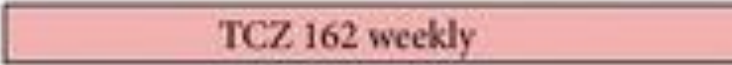





# Traitement de la PPR en 2025 ?

Rp tocilizumab (Ro-Actemra<sup>R</sup>)  
anti-IL6R

blocking IL-6 signaling by Tocilizumab

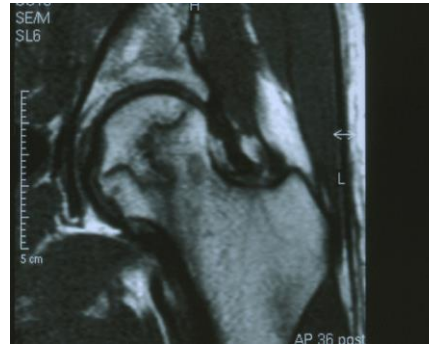


# GIACTA study

	Sustained remission at w52 (%)	Cumulative CS (mg) median
 TCZ 162 weekly  Prednisone <i>n</i> = 100	56.0%	1,862
 TCZ 162 mg every 2 weeks  Prednisone <i>n</i> = 50	53.1%	1,862
 Prednisone <i>n</i> = 50	14.0%	3,296
 Prednisone <i>n</i> = 50	17.6%	3,817

# Eviter ceci...

---





# Qu'en pensez à la PR ?

---

Douleurs articulaires

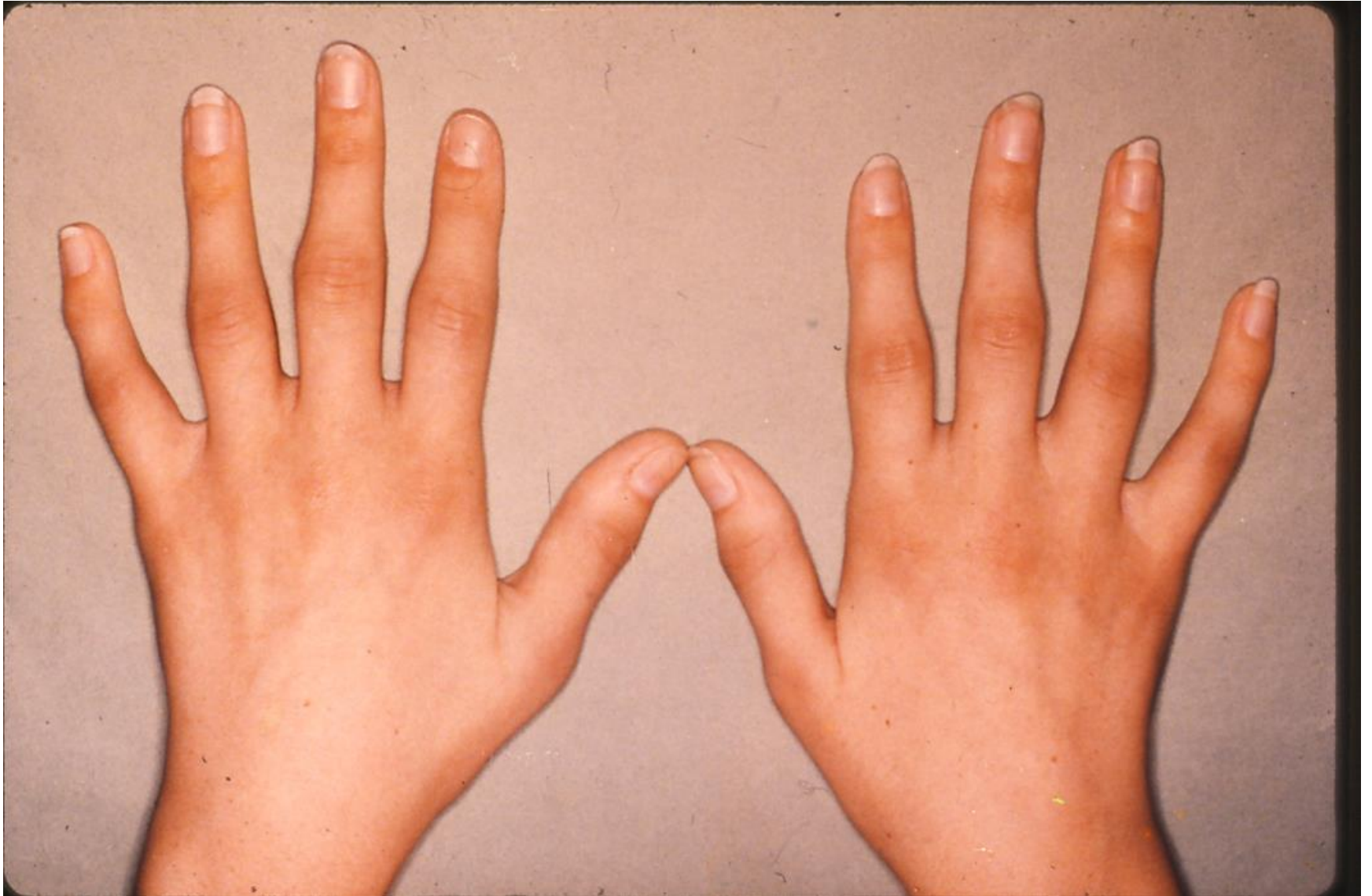
Rythme inflammatoire

Associées à de l'arthrite clinique

Syndrome inflammatoire

! Risque= *overdiagnosis*

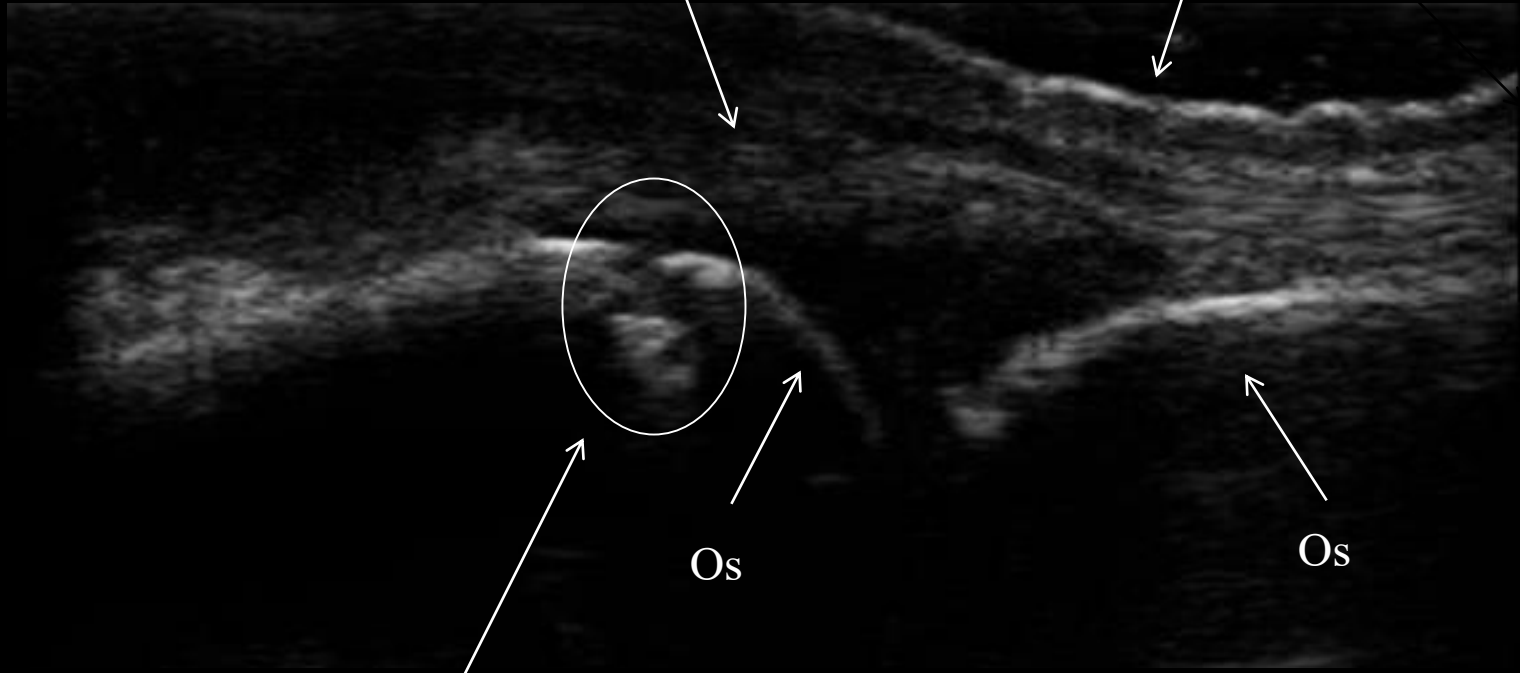
Il faut voir de l'arthrite pour évoquer la PR!



Attention le diagnostic précoce est essentiel

Liquide articulaire

Peau

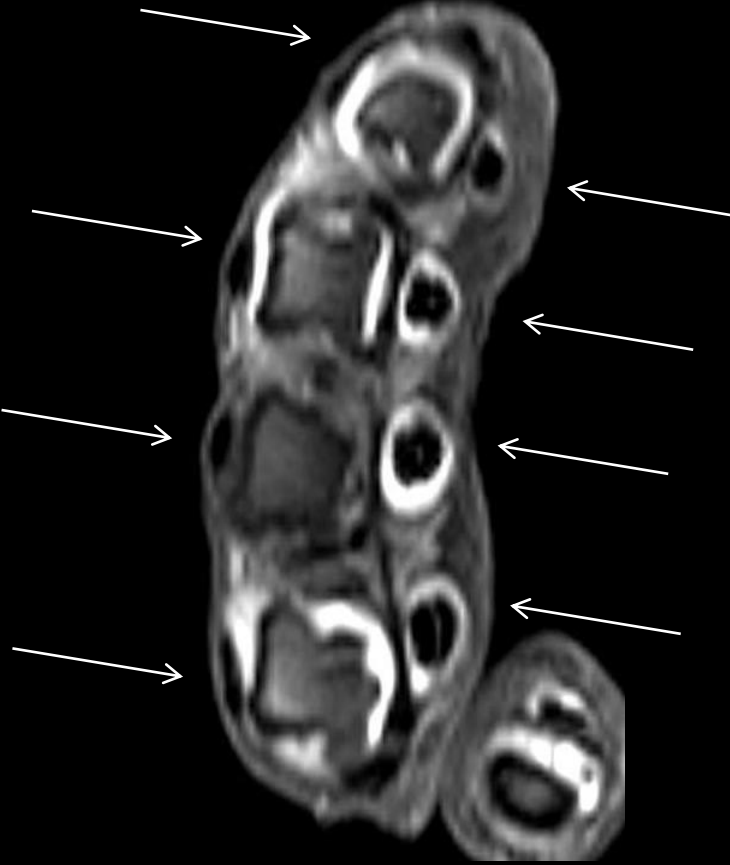


Os

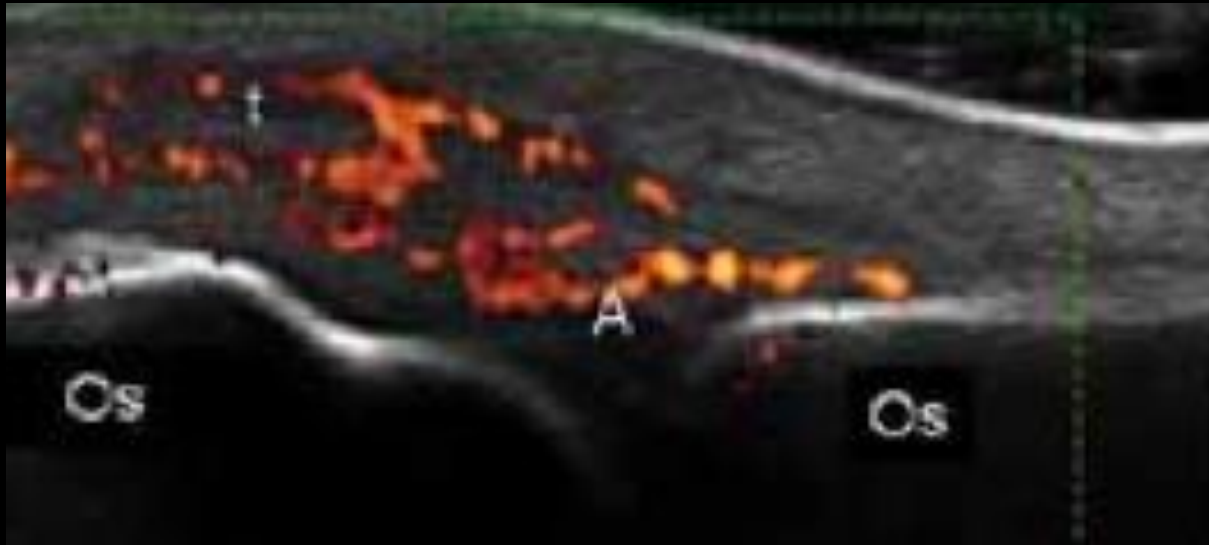
Os

Erosion

Tendons extenseurs

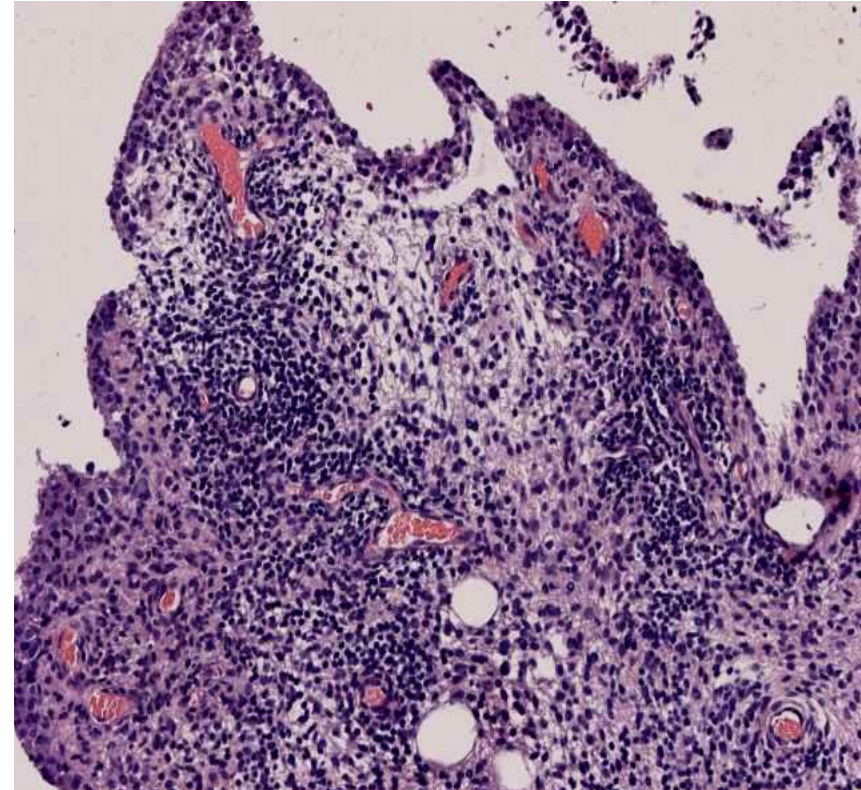
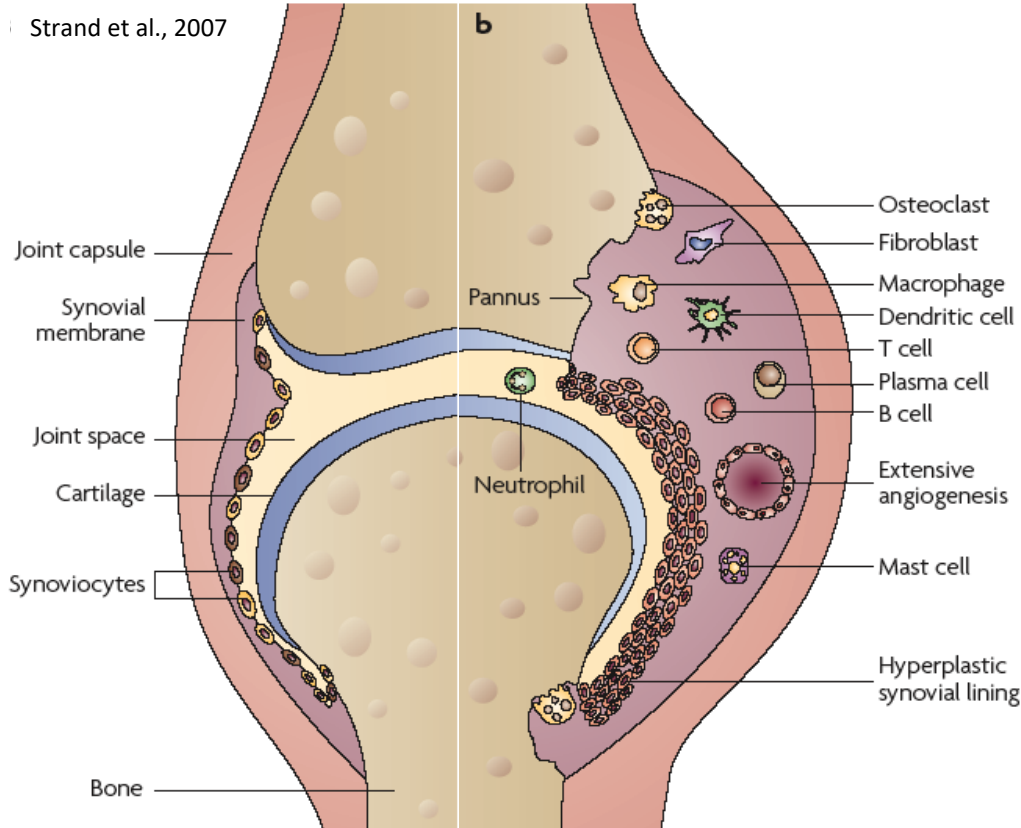


Tendons fléchisseurs



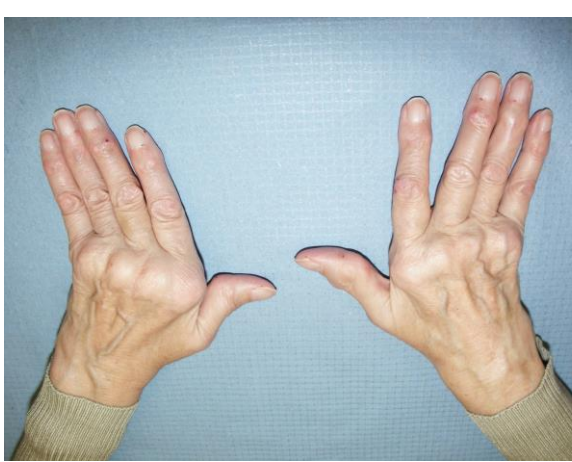
Echographie/Doppler

# Synovite dans la PR



Synoviocyte hyperplasia (MLS/FLS)  
Increased vascularity  
Inflammatory infiltrates

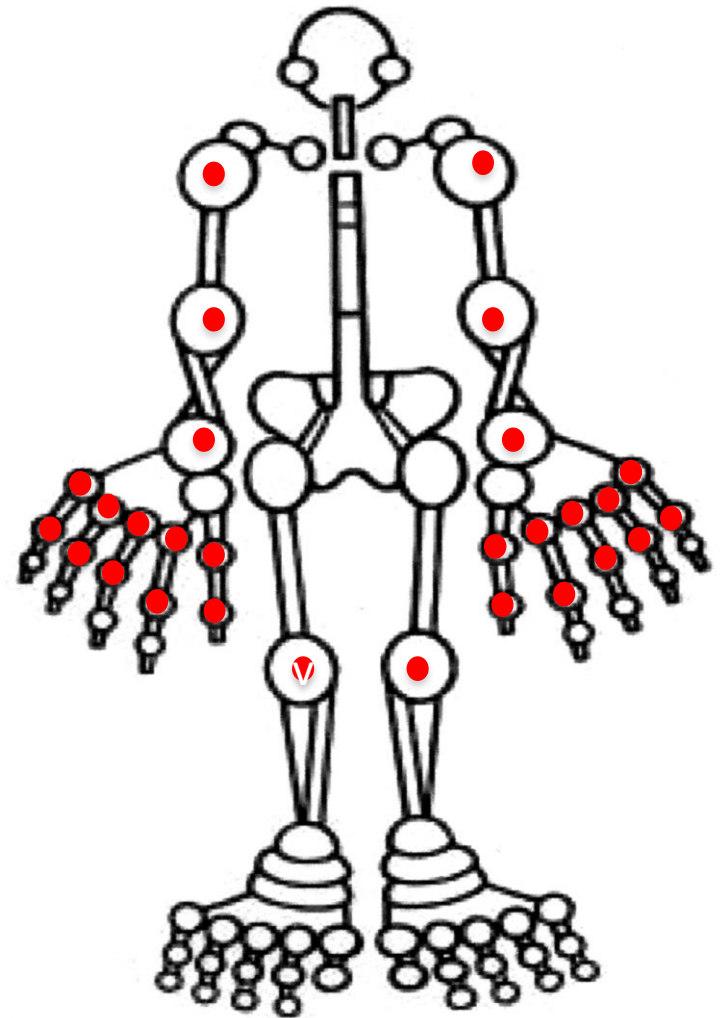




# « Métrique » de la PR – DAS28 CRP

---

Articulations douloureuses  
Articulations gonflées  
Activité maladie d'après patient  
CRP





# www.das-score.nl

Enter clinical data to calculate the Disease Activity Score

**DAS28-CRP Calculator**  
for the DAS28-CRP with 4 variables  
by M. Flendrie and J. Fransen

Clinical variable	Value
tender joint count (0-28)	8
swollen joint count (0-28)	15
CRP (mg/L)	20
VAS general health patient (mm)	40

DAS28 5,28

Formula  $DAS28-4(crp) = 0.56 \cdot \sqrt{TJC28} + 0.28 \sqrt{SJC28} + 0.36 \cdot \ln(CRP+1) + 0.014 \cdot GH + 0.96$

- < 2.6: remission
- 2.6 - 3.2: low disease activity
- 3.2 - 5.1: moderate disease activity
- > 5.1: high disease activity

# Diagnostic sérologique de la polyarthrite rhumatoïde

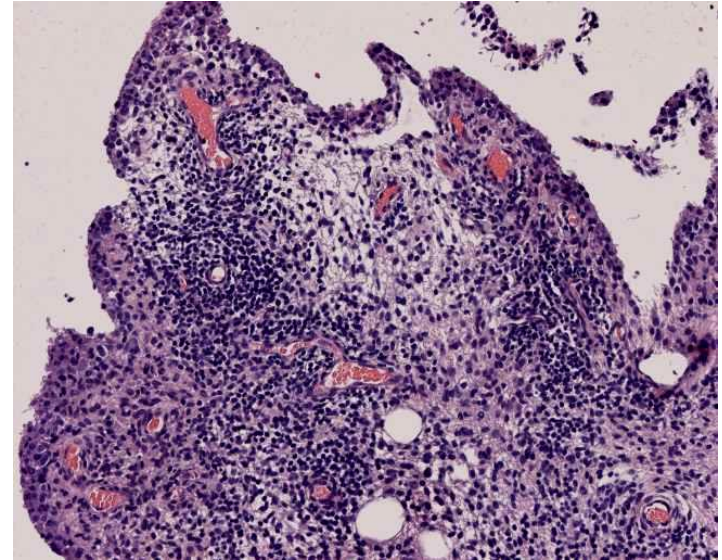
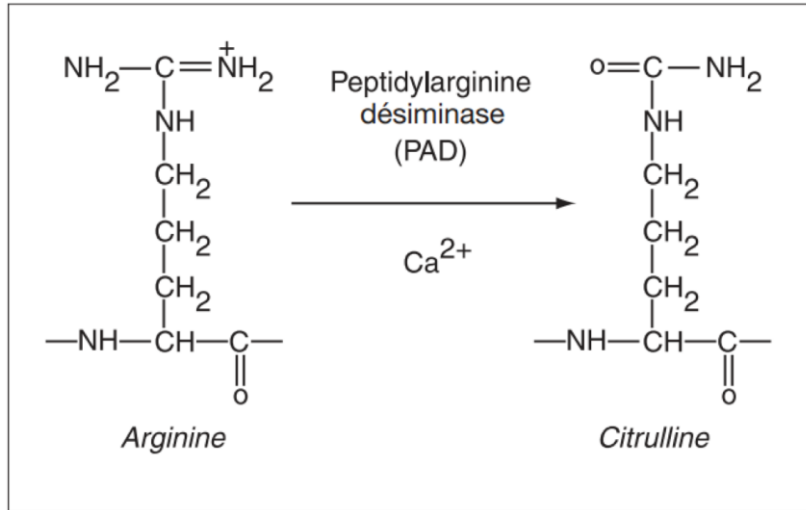
---

- **Facteur rhumatoïde**: Ig (IgM, IgG, IgA) anti-IgG (Fc) – Waaler-Rose, Latex, ELISA
- **Anti-CCP**: anti-citrullinated cyclic peptides - ELISA

	Sensibilité	Spécificité
FR IgM (Waaler-Rose)	70%	80%
Anti-CCP	70%	>95%

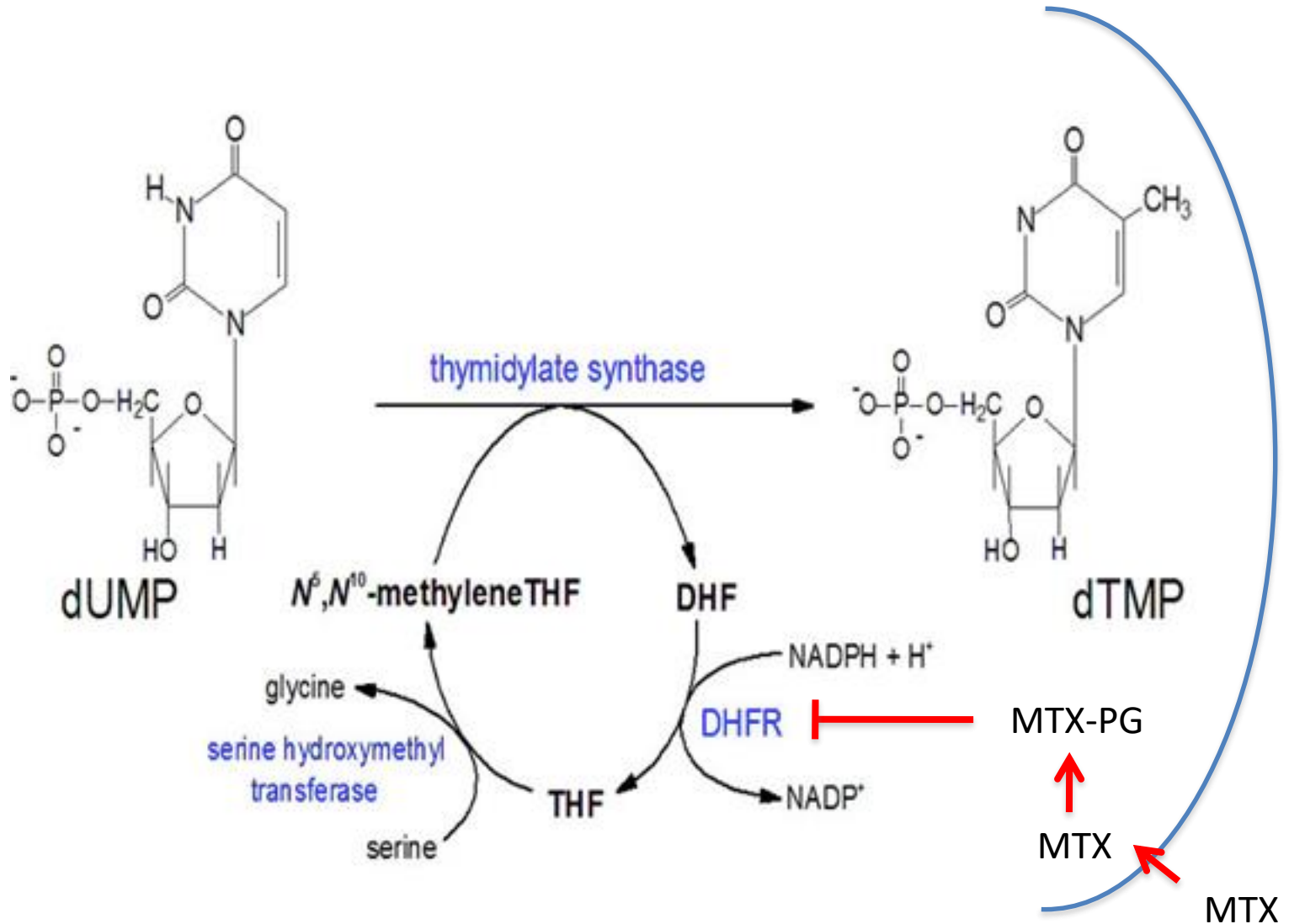
# Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)

## Marqueurs très spécifiques de la PR

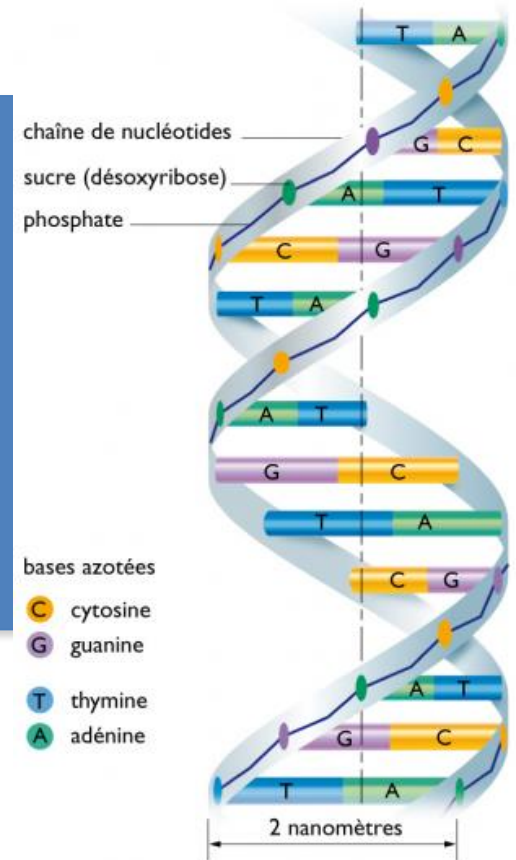
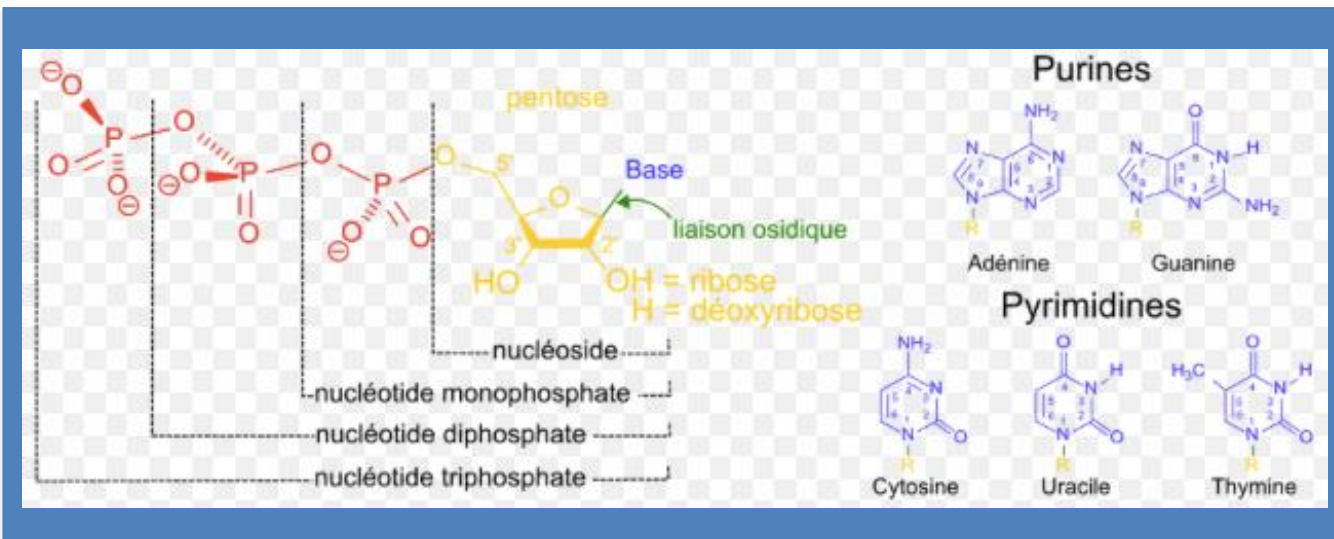


- Protéines synoviales (fibrine, fillagrine) subissent des modifications post-traductionnelles sous l'influence de la réaction inflammatoire
- « Désimination » des résidus arginyl en citrullyl
- Citrullination génère des épitopes « non-self »
- Citrullination n'est pas spécifique de la PR (aussi dans d'autres arthrites)
- Production d'anticorps anti-CCP est « spécifique » (HLA-DR1/DR4)

# Retour en candidatures...



# Retour en candidatures...







# Méthotrexate – En pratique

---

- Malaise général rythmé par la prise
  - Diviser la dose sur 24 h
  - Voie parentérale
- Prescrire de l'acide folique
- Tenir compte de la filtration glomérulaire
- Eviter le co-trimoxazole
- Prescrire une contraception chez femme ( $\neq$  homme)
- Déconseiller  $C_2H_5OH$
- Vérifier GPT, PhAlc et hémogramme/3 mois
- Ne pas l'interrompre pour la chirurgie

# Biothérapies et rhumatismes inflammatoires

## Anti-TNF

- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab
- Certolizumab
- Golimumab

## Autres anti- cytokines

- Anakinra
- Tocilizumab

## Anti- lymphocytes B

- Rituximab
- ...

## Anti- lymphocytes T

- Abatacept
- ...



# Agents bloquant le TNF

---

LA révolution thérapeutique en rhumatologie

Infliximab

Etanercept

Adalimumab

Certolizumab

Golimumab

# Agents bloquant le TNF

---

## Le trou de la sécu...

1. Humira (antirhumatismal) : 395,2 millions d'euros
2. Crestor (anticholestérol) : 322,2 millions d'euros
3. Doliprane (antalgique) : 320,9 millions d'euros
4. Lucentis (traitement de la DMLA) : 318,3 millions d'euros
5. Enbrel (antirhumatismal) : 264,5 millions d'euros
6. Seretide (antiasthmatique) : 257,2 millions d'euros
7. Lantus (antidiabétique) : 236,8 millions d'euros
8. Glivec (anticancéreux) : 184,7 millions d'euros
9. Zytiga (anticancéreux) : 180,4 millions d'euros
10. Inegy (anticholestérol) : 173,4 millions d'euros

# La *success story* des anti-TNF dans la PR réfractaire au MTX

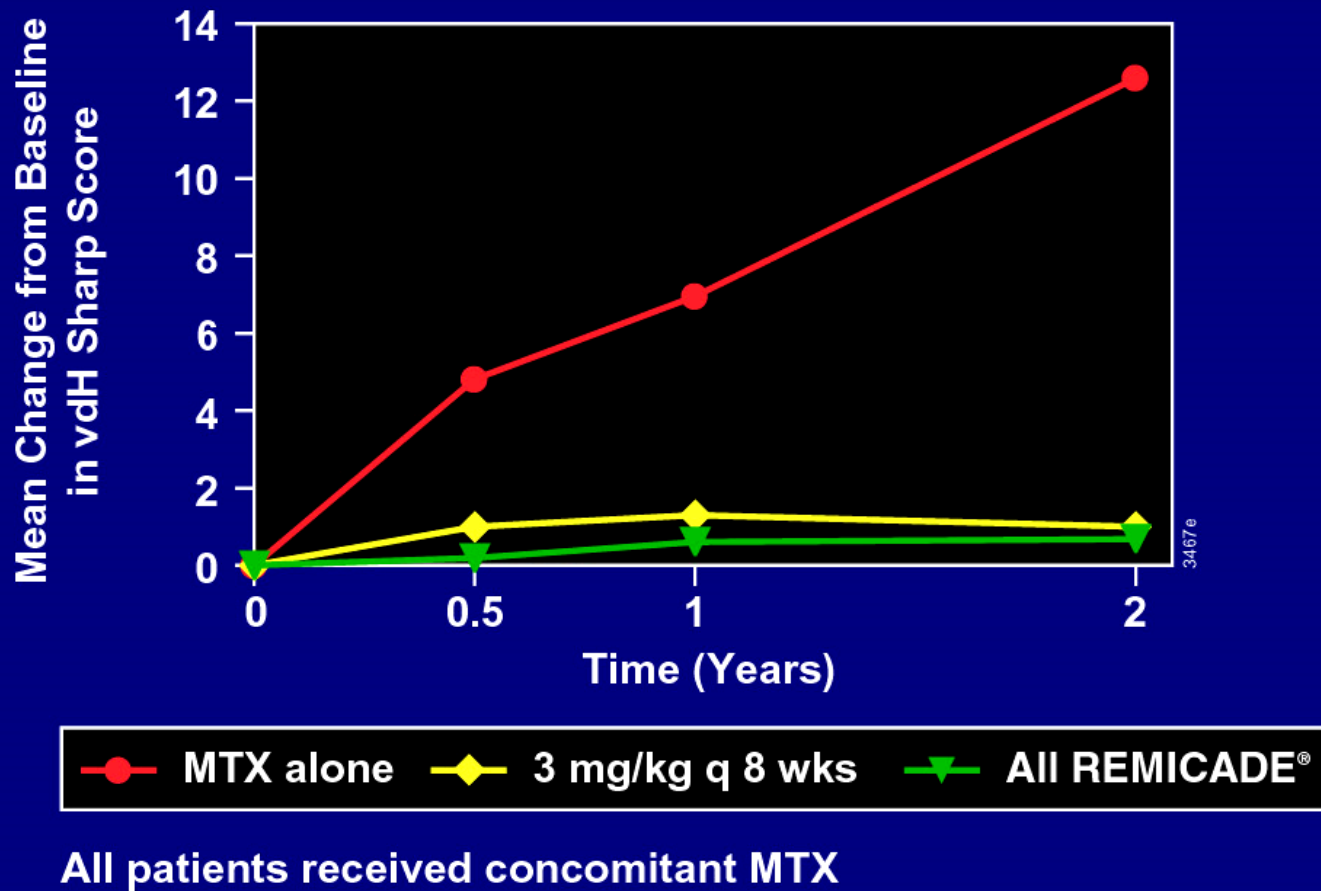
---

Clinical Response	>TNF	Plac
ACR 20	70	25
ACR 50	50	10
ACR 70	20	5

HAQ improvement  
QOL improvement  
Arrest of radiological damage

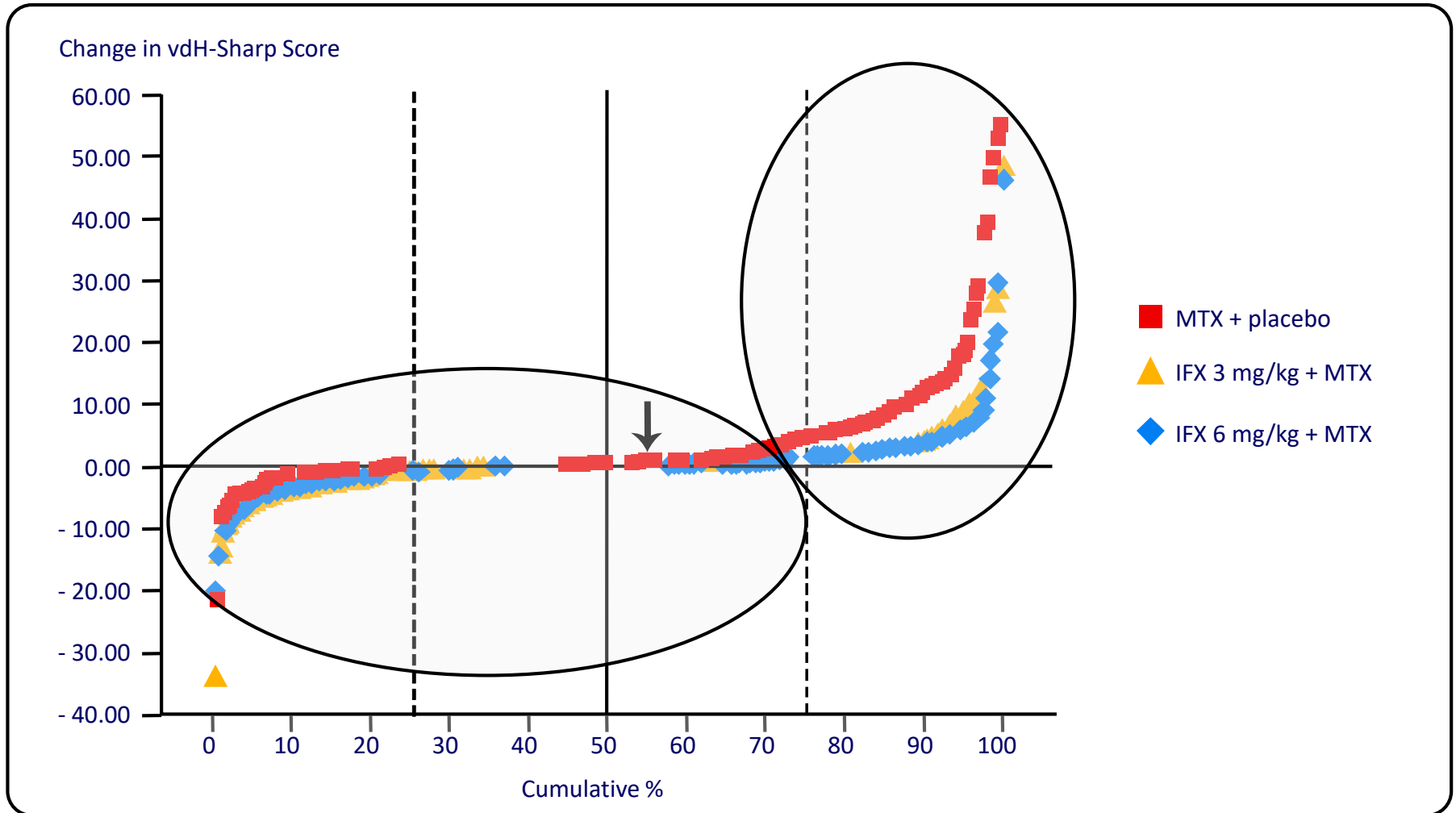
30% non-responders

# Arrêt de la progression radiologique



# Il ne faut pas traiter toutes les PR débutantes par des agents biologiques

## ASPIRE trial



# Biothérapies – Anti-TNF

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Nom	Remicade Inflectra Remzina	Enbrel	Humira	Cimzia	Simponi
Type	mAb	rec. sol.	mAb	mAb	mAb
Cible	TNF-a	TNF-a LT	TNF-a	TNF-a	TNF-a
Indications	PR RPSO SPA	PR RPSO SPA PJ	PR RPSO SPA	PR RPSO SPA	PR RPSO SPA
Voie	IV	SC	SC	SC	SC
Fréquence	8 sem	1 sem	2 sem	2 sem	1 mois

# Autres biothérapies

	Rituximab	Abatacept	Tocilizumab	Belimumab	Ustekinumab
Nom	MabThera	Orencia	RoActemra	Benlysta	Stelara
Type	mAb	rec .sol.	mAb	mAb	mAb
Cible	Ly B CD20	Ly T CD28	IL6-R	BLyS	p40 (IL-12/23)
Indications	PR GPA	PR PJ	PR PJ	LED	RPSO
Voie	IV	IV/SC	IV/SC	IV	SC
Fréquence	6 mois	1 mois 1 sem	1 mois 1 sem	1 mois	3 mois

# Agents biologiques - Bilan préthérapeutique

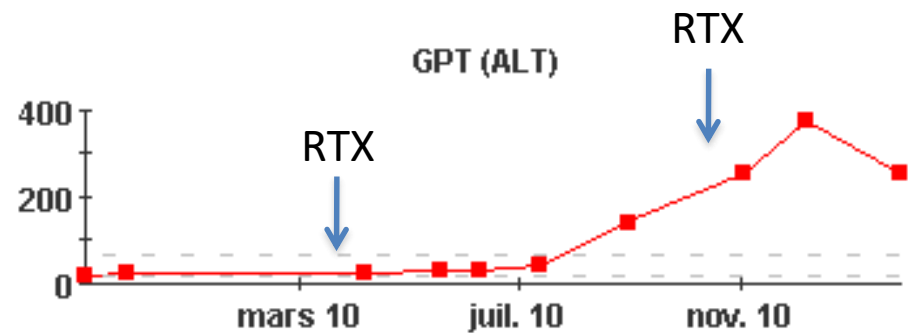
Anamnèse

IDR tuberculine

Radiographie du thorax

Quantiféron si IDR (-) mais  
contexte (+)

Sérologie HBV



Réactivation de HBV



# Effets secondaires communs biothérapies

---

- Réactions allergiques locales
- Réactions allergiques systémiques
- Infections germes banals
- Peau/Poumon/Articulation
- Infections opportunistes intracellulaires
- Psoriasis paradoxal avec les anti-TNF

# Biothérapies – En pratique

---

- En cas d'infection
  - Interrompre
  - Reprendre qd maîtrisée
- Grossesse
  - Interrompre en principe
  - Exceptions possibles
  - Pas fin de grossesse
  - Homme: aucun problème

# Biothérapies – En pratique

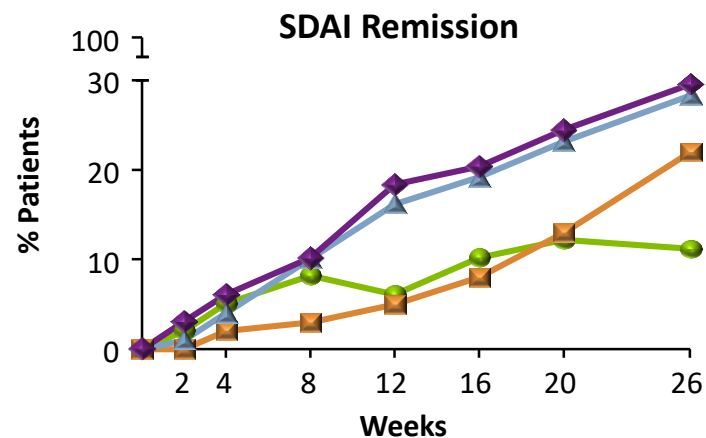
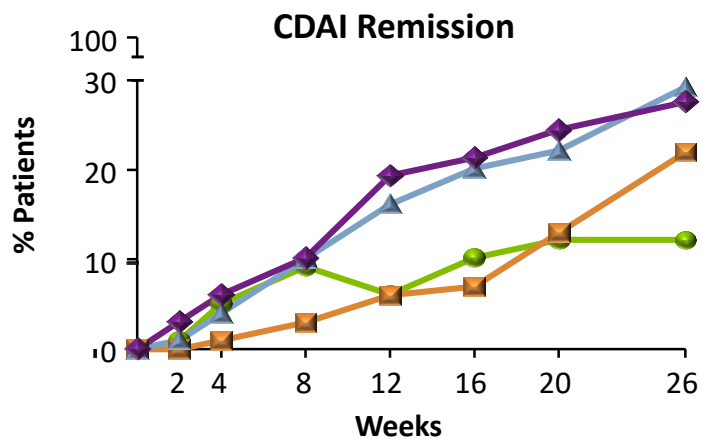
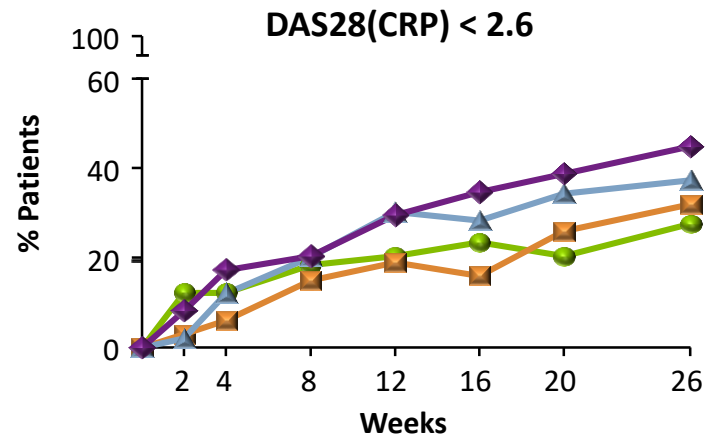
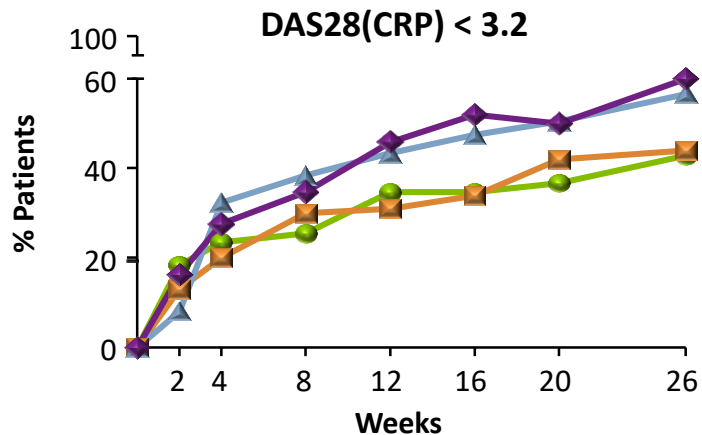
---

- Chirurgie
  - Passer une dose =  $\pm 2$  demi-vie
  - Reprendre le traitement quand la plaie est OK
  - Se méfier davantage des co-morbidités (diabète, obésité, tabagisme) et de la corticothérapie que des biologiques!
- ATCD cancer
  - Mélanome: jamais!
  - Autres cancers: acceptable si > 5 ans
  - Mais prudence...
- Vaccination: >pneumocoque et >influenza!
  - Pas de vivants atténués
    - Fièvre jaune (Stamaril<sup>R</sup>)
    - Varicelle (Provavirax<sup>R</sup>, Varilrix<sup>R</sup>)
    - ROR (Vaxpro<sup>R</sup>, Priorix<sup>R</sup>)
    - Typ oral (Vivotif<sup>R</sup>)

# Tous les DMARDs Biologiques devraient être utilisés en association au MTX

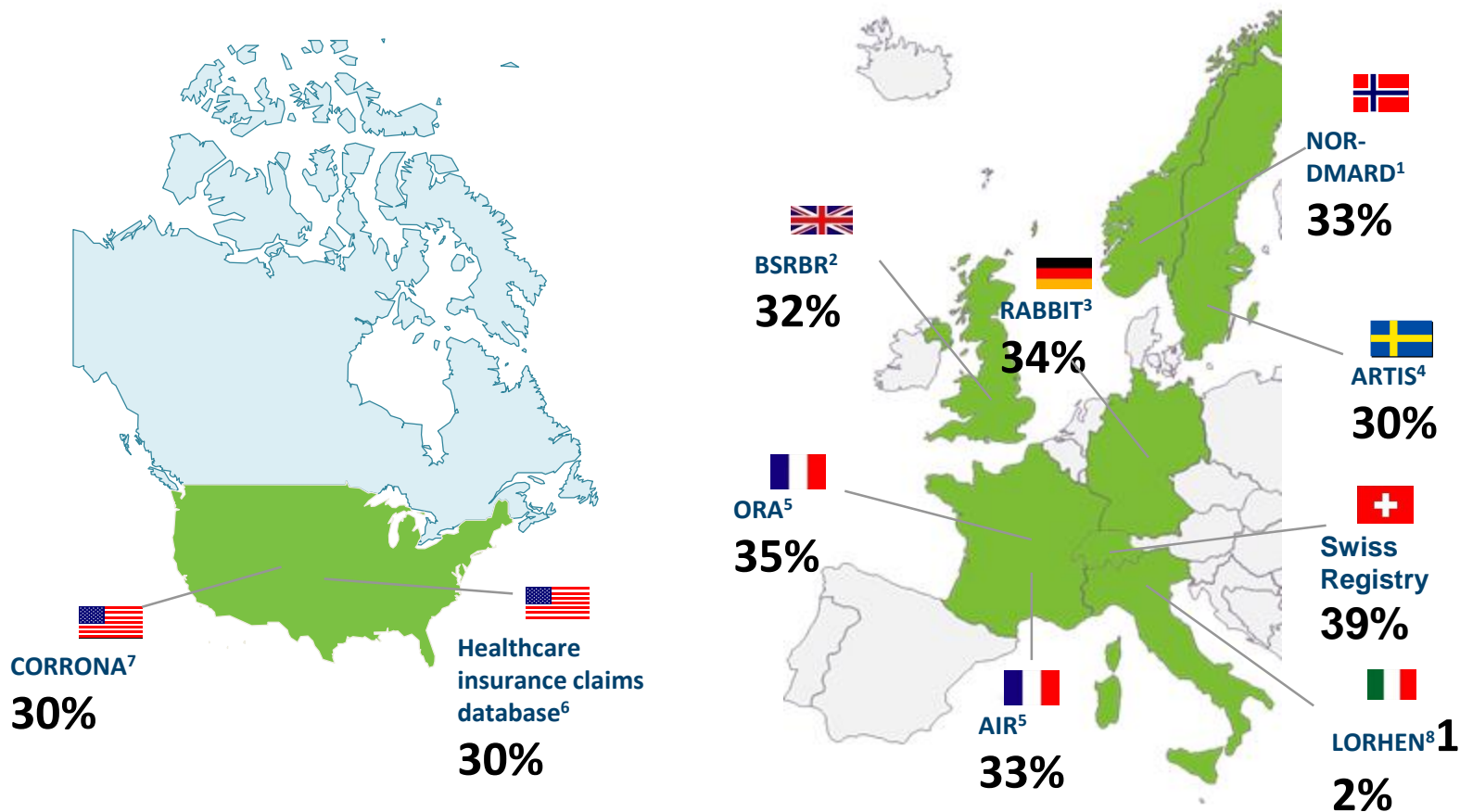
## CONCERTO TRIAL

● ADA + 2.5mg MTX    
 ■ ADA + 5mg MTX    
 ▲ ADA + 10mg MTX    
 ◆ ADA + 20mg MTX



# One-third of RA Patients on Biologics are on Monotherapy

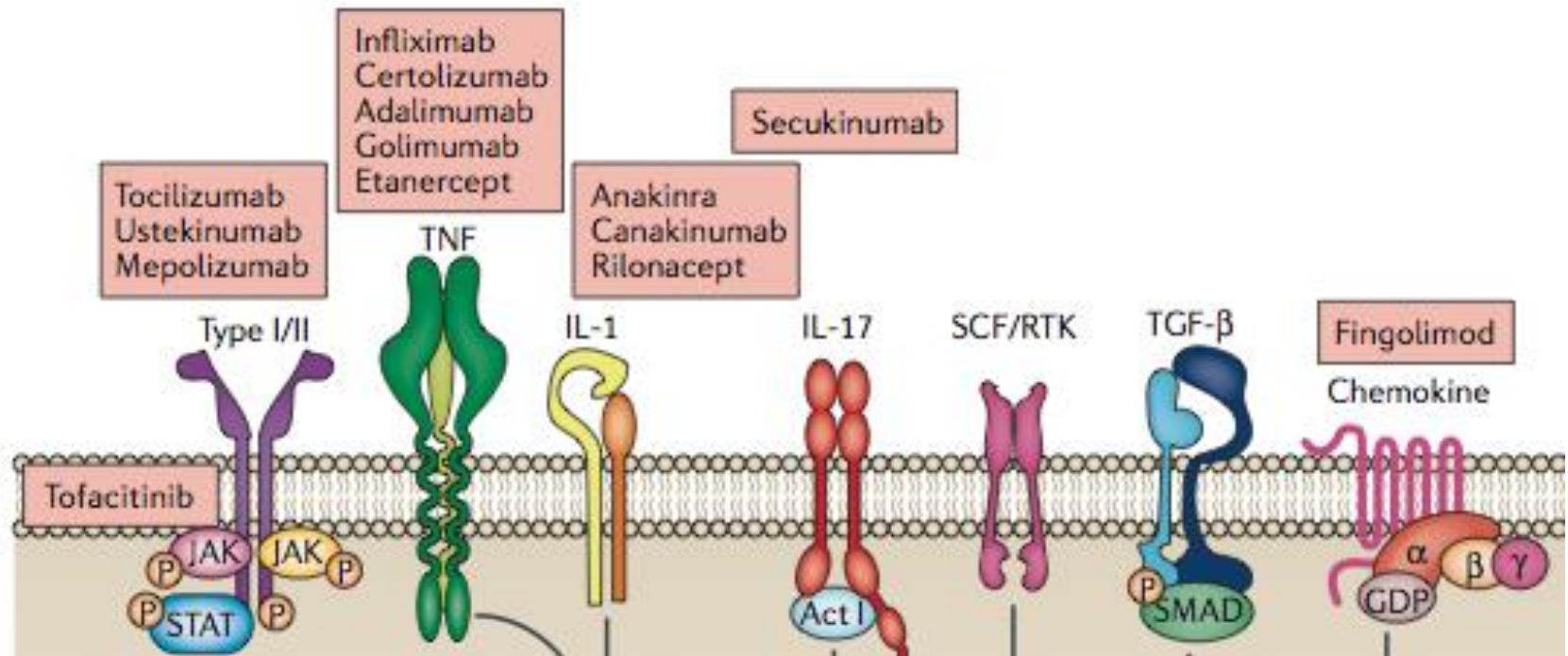
## Data From Biologics Registries and US Claims Database



All registries/studies are anti-TNF focused, other than ORA (abatacept), AIR (rituximab) and RABBIT (anti-TNFs and anakinra)

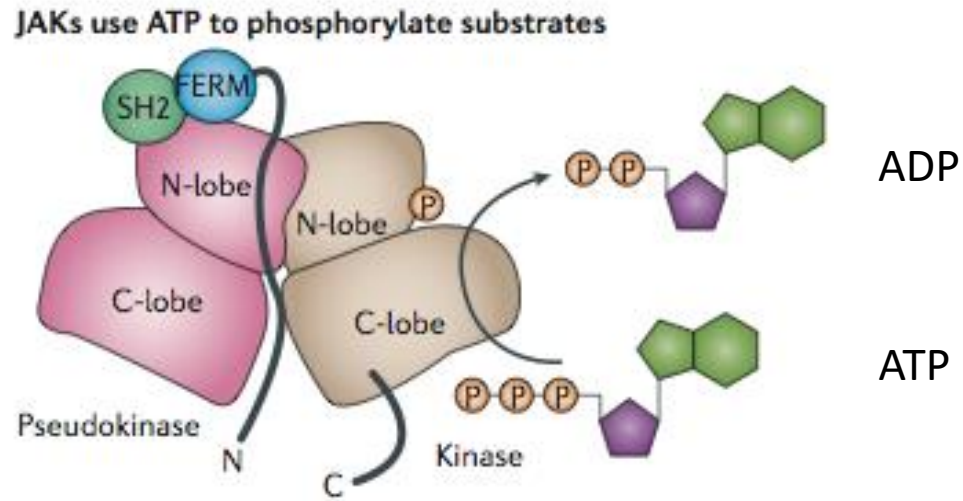
1. Heiberg MS *et al. Arthritis Rheum.* 2008 Feb 15; **59**:234-40; 2. Soliman MM, *et al. Ann Rheum Dis* 2011; **70**:583-589; 3. Listing J, *et al. Arthritis Res Ther* 2006; **8**:R66; 4. Askling J, *et al. Ann Rheum Dis* 2007; **66**:1339-1344; 5. Mariette X, *et al. Rheumatology* 2011; **50**:222-229; 6. Yazici Y, *et al. Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; **66**:77-85; 7. Lee SJ, *et al. J Rheumatol* 2009; **36**:1611-1617; 8. Sarzi-Puttini P, *et al. Reumatismo*, 2008; **60**:290-295.

# Bien d'autres cytokines que le TNF...



7 grandes familles de cytokines groupées par leur type de récepteur

# Janus kinases



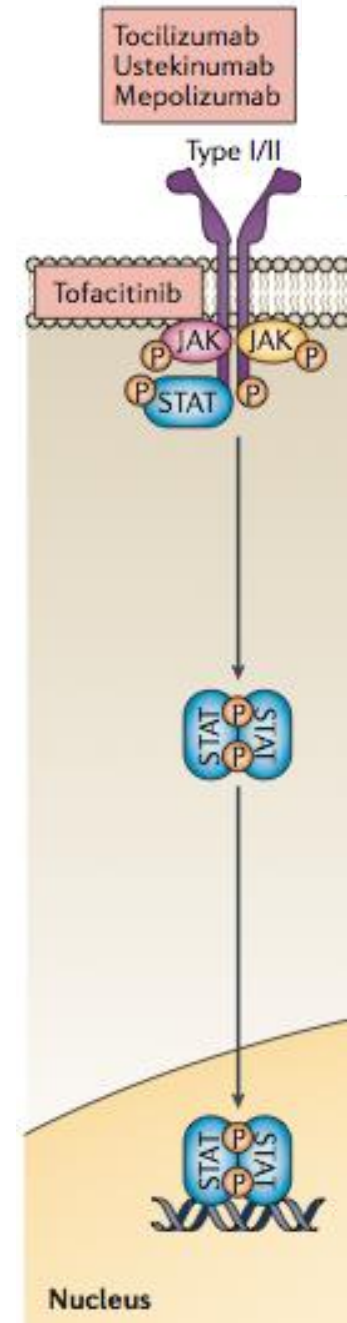


# Signalisation *via* les cytokines de Type I/II

---

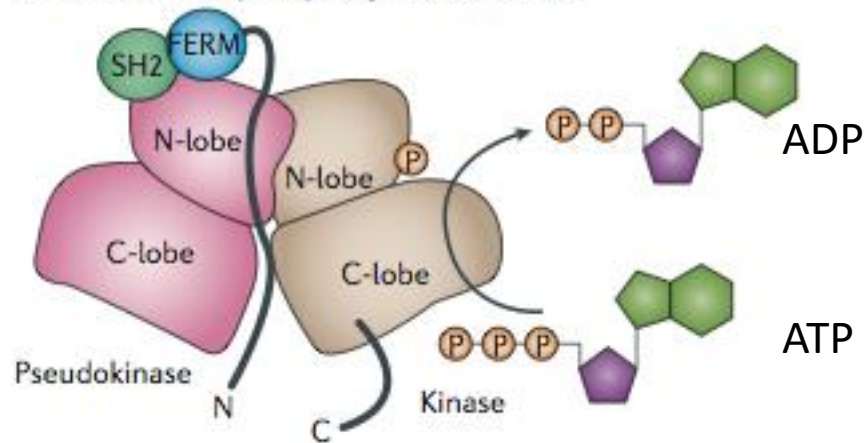
JAK: Janus kinase

STAT: Signal transducer and activator of transcription

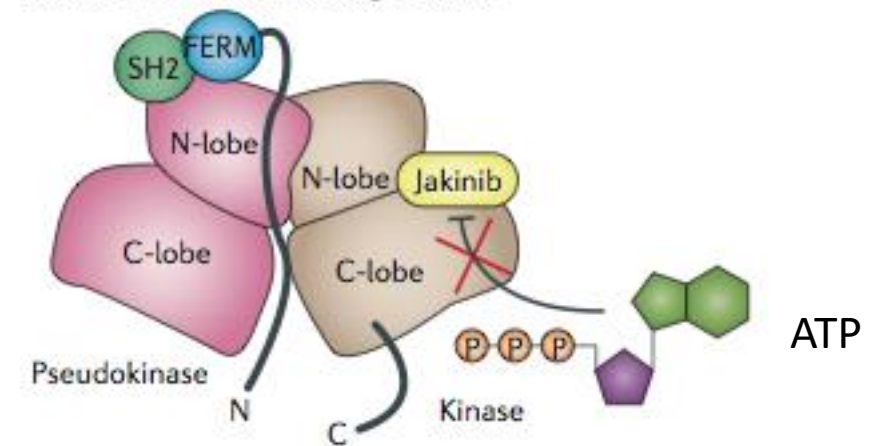


# Modes d'action des jakinibs

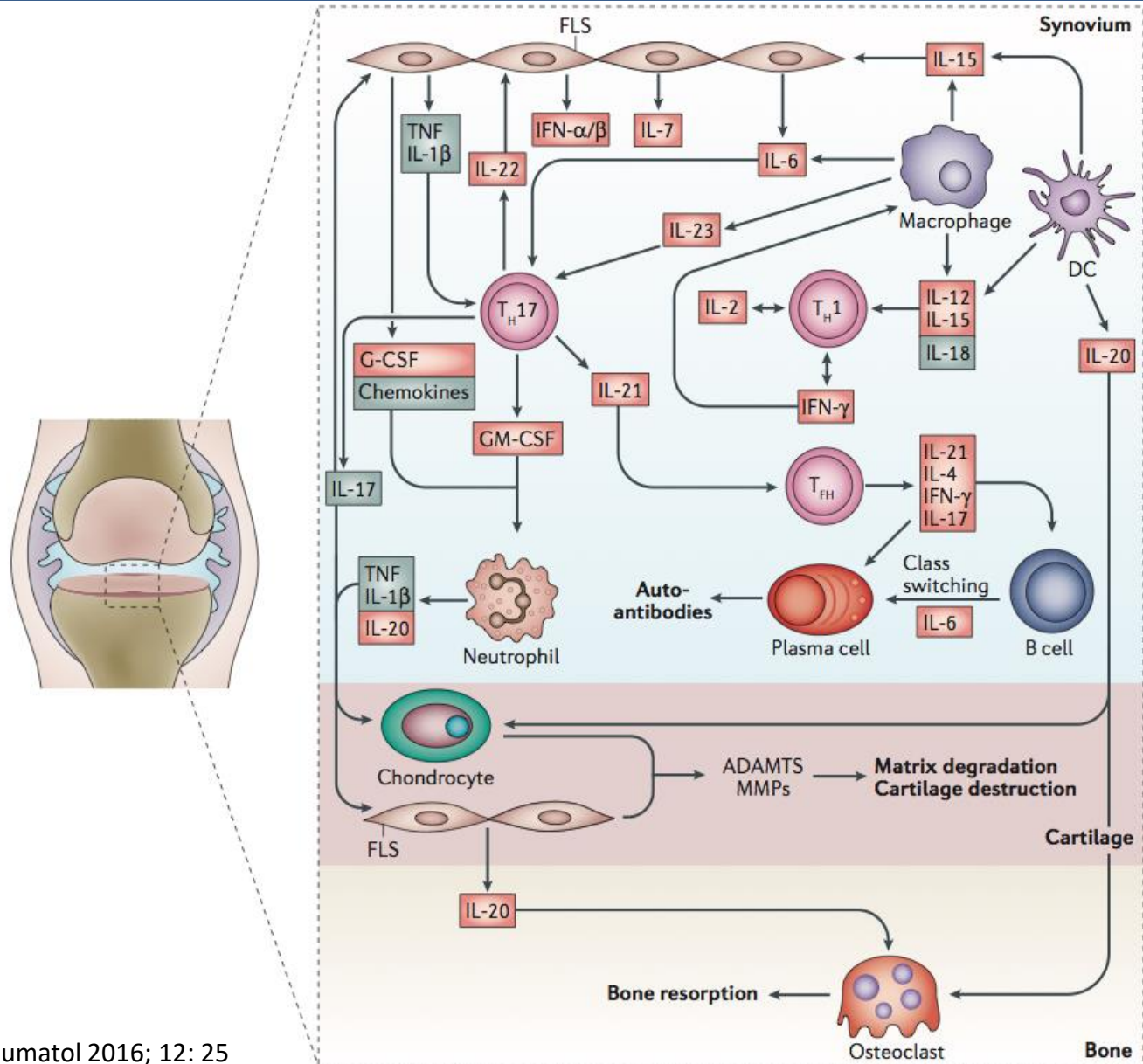
JAKs use ATP to phosphorylate substrates



Jakinibs block ATP binding to JAKs



# Cytokines bloquées par les jakinibs



# Jakinibs

---

Tofacitinib – >JAK1/3 – Pfizer – Xeljanz<sup>R</sup>

Baricitinib – >JAK 1/2 – Eli Lilly

## Effets secondaires

- Infectieux *cf.* autres biologiques sauf plus d'HZV (effet >IL15/NK)
- Moindre efficacité des vaccins
- Hypercholestérolémie (effet > IL6)
- Cytopénies (effet > EPO/TBP)

# Jakinibs

---

## Autres indications

- MICI
- Connectivites
- Interféronopathies monogéniques
- Alopécie en aires et totale
- Vitiligo
- Calvitie...

## Nouvelles molécules

- >JAK1 spécifique – Filgotinib
- >JAK3 spécifique – Decernotinib

# Au-delà des traitements spécifiques de l'arthrite

Prévention cardiovasculaire

Vaccinations

Prévention ostéoporose

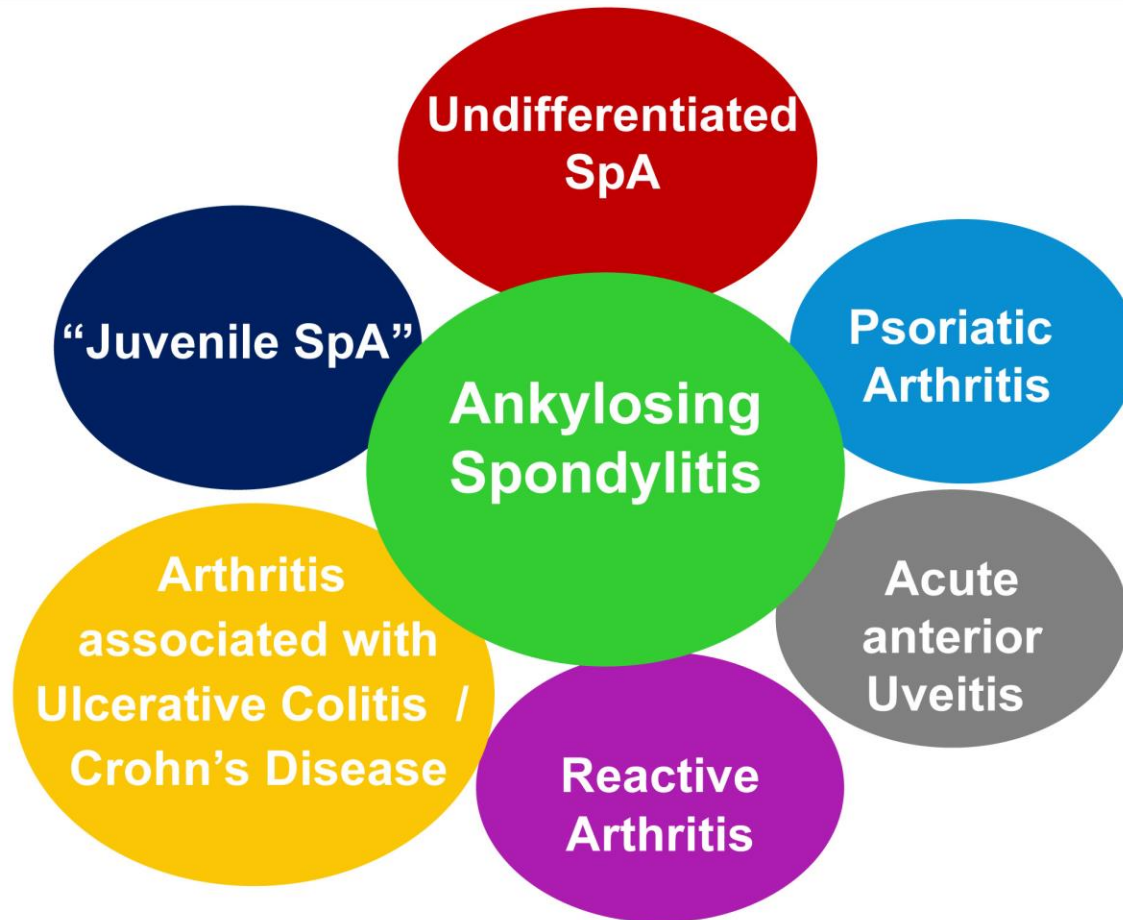
Autres comorbidités

Rôle essentiel de l'omnipraticien

Ceci fait la différence en termes de mortalité

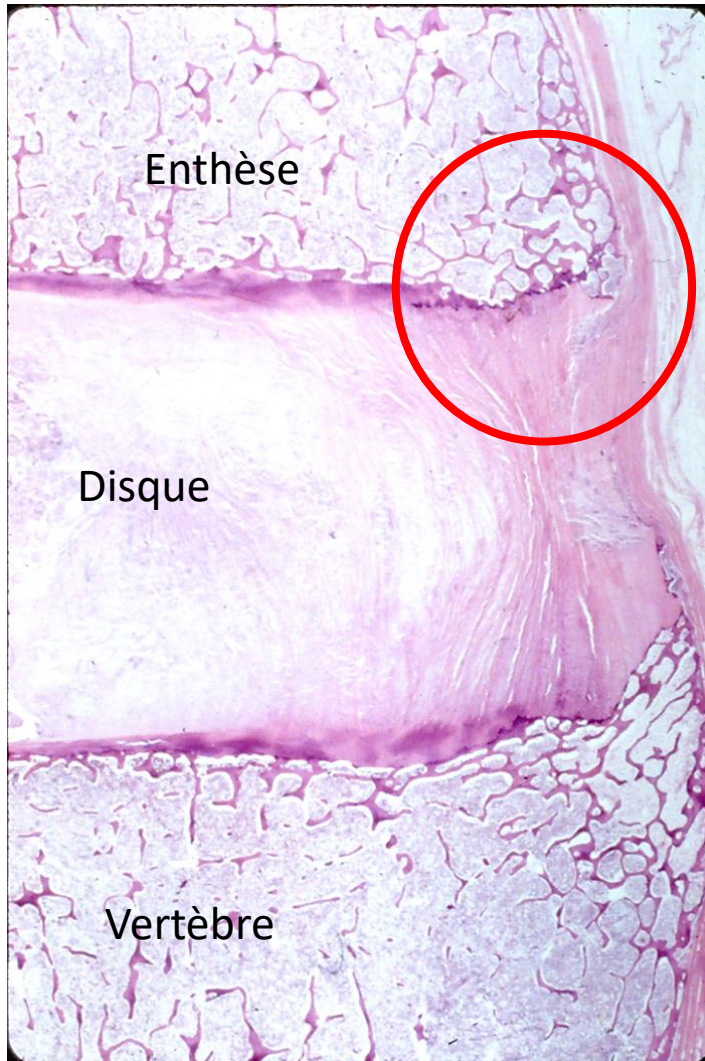
# Le concept des spondyloarthrites

---



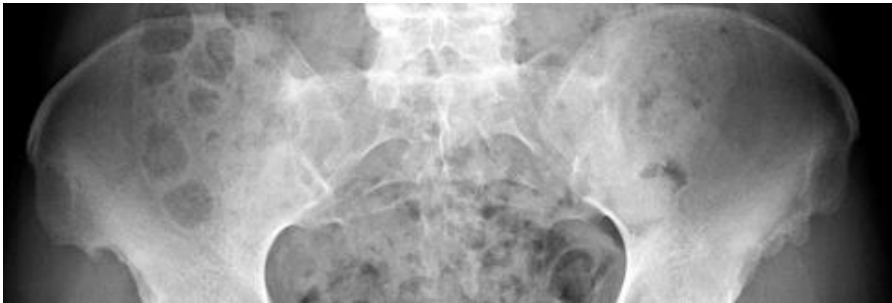
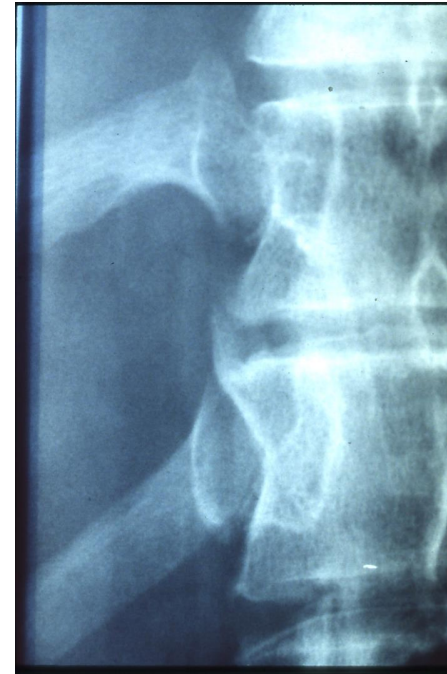


# Enthésite dans spondyloarthrites



Inflammation est suivie d'ossification

# Spondylarthrite ankylosante



# « Métrique » de la SPA – ASDAS

## Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

### 1. Total Back Pain

Based on your assessment, please indicate what is the amount of back pain at any time that you experienced **during the last week?**

No Pain  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Most Severe Pain

### 2. How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 hours  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 2 or more hours  
1 hour

### 3. Global Disease Activity

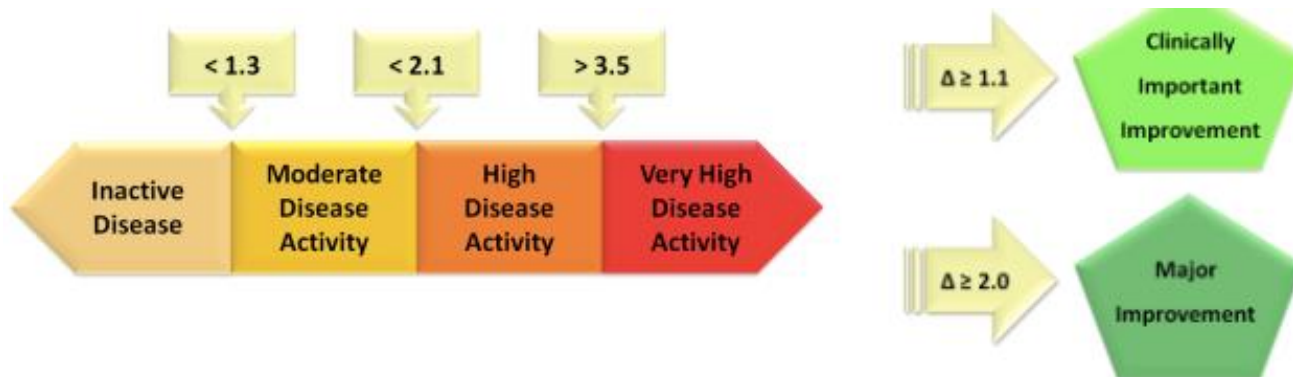
Please tick a box to indicate your overall assessment of your disease activity **during the last week.**

None  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Severe

### 4. How would you describe the overall level of pain/swelling in joints **other than** neck, back or hips you have had?

None  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Very Severe

### 5. C-Reactive Protein (mg/l):

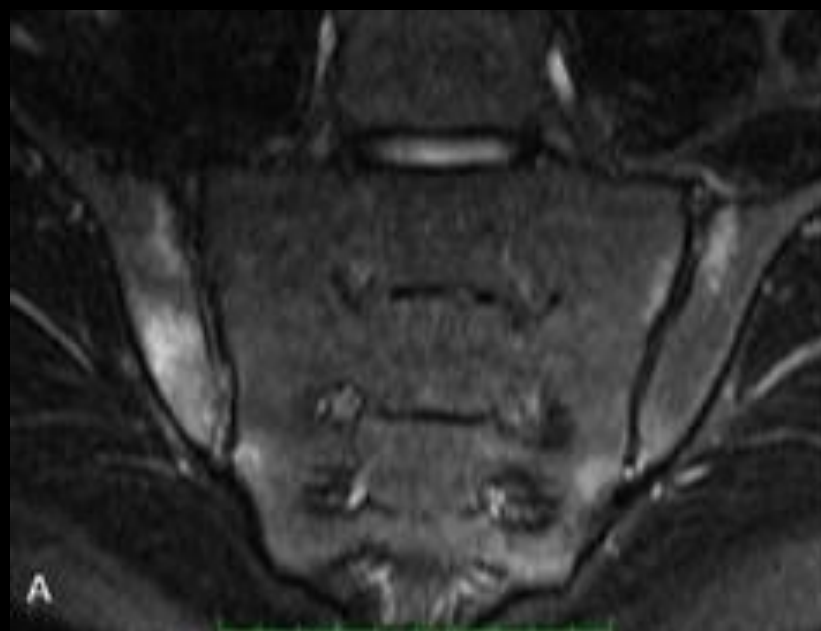






T2

Gado

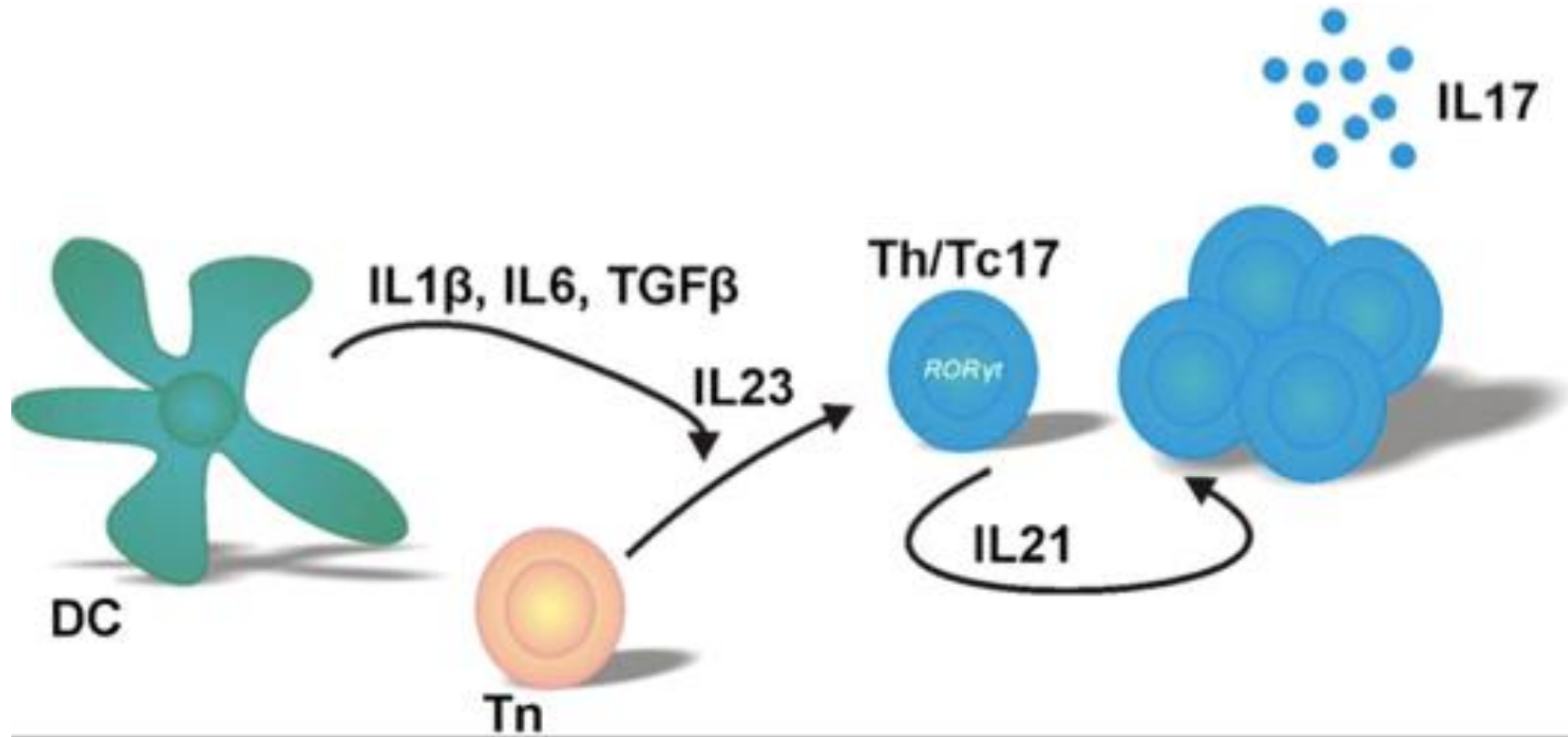


# Traitements de la SPA

---

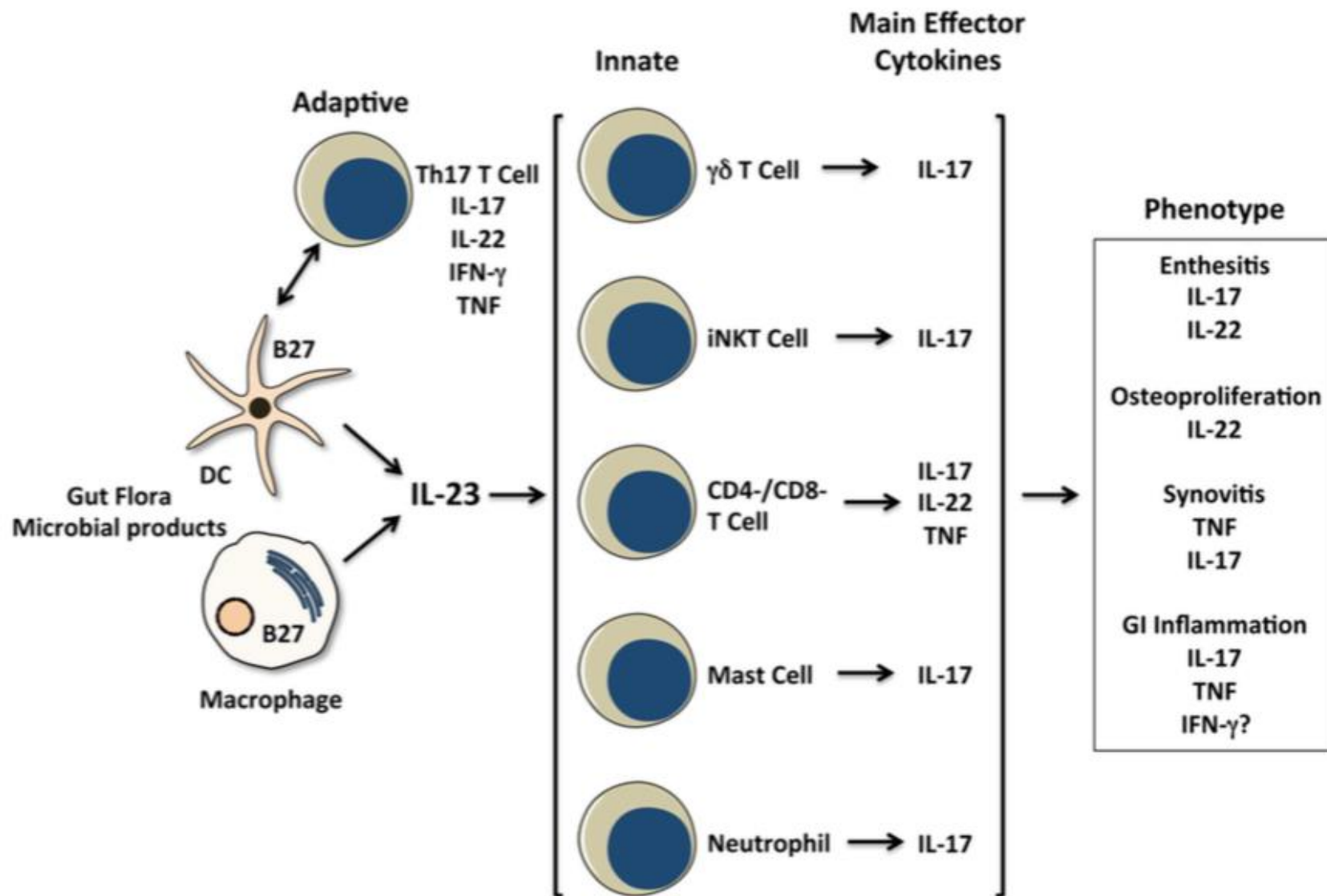
- AINS
- Exercices de postures
- Anti-TNF
- Anti-IL23/IL17

# Axe IL23 – IL17



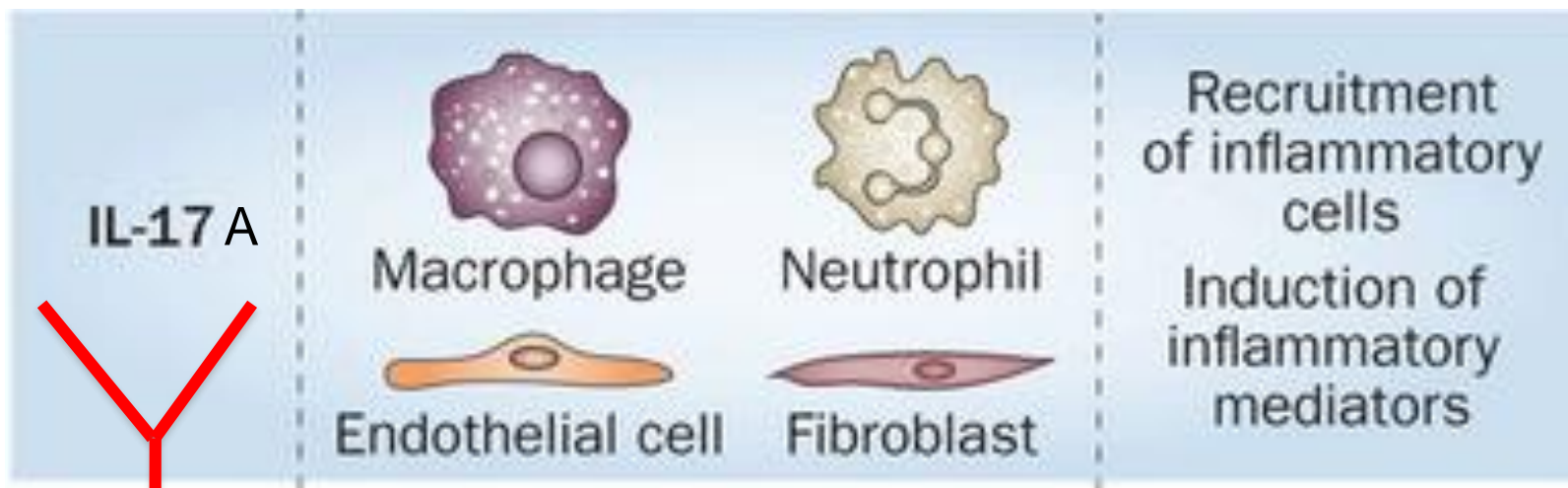


# Axe IL23 – IL17 dans les spondyloarthrites



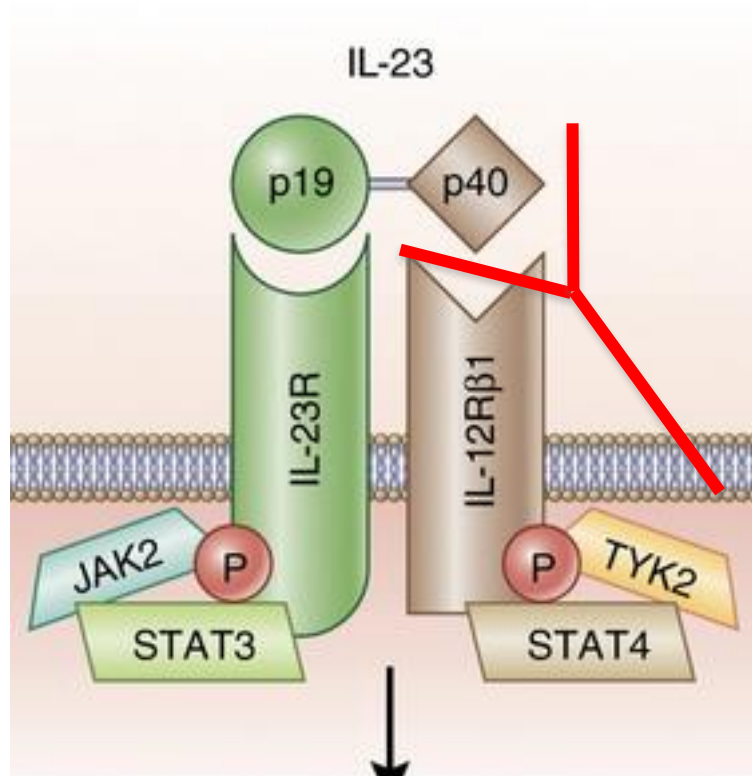
# Axe IL23 – IL17 dans les spondyloarthrites

---



**SECUKINUMAB (Cosentix<sup>R</sup>)**

# Axe IL23 – IL17 dans les spondyloarthrites



**USTEKINUMAB (Stelara<sup>R</sup>)**

IL-17A, IL-17F, IL-22  
T<sub>H</sub>17 stabilization

# Rhumatisme psoriasique

Monoarthrite/oligoarthrite

Asymétrique

Membres inférieurs

Ténosynovites

Dactylite





# Rhumatisme psoriasique

---

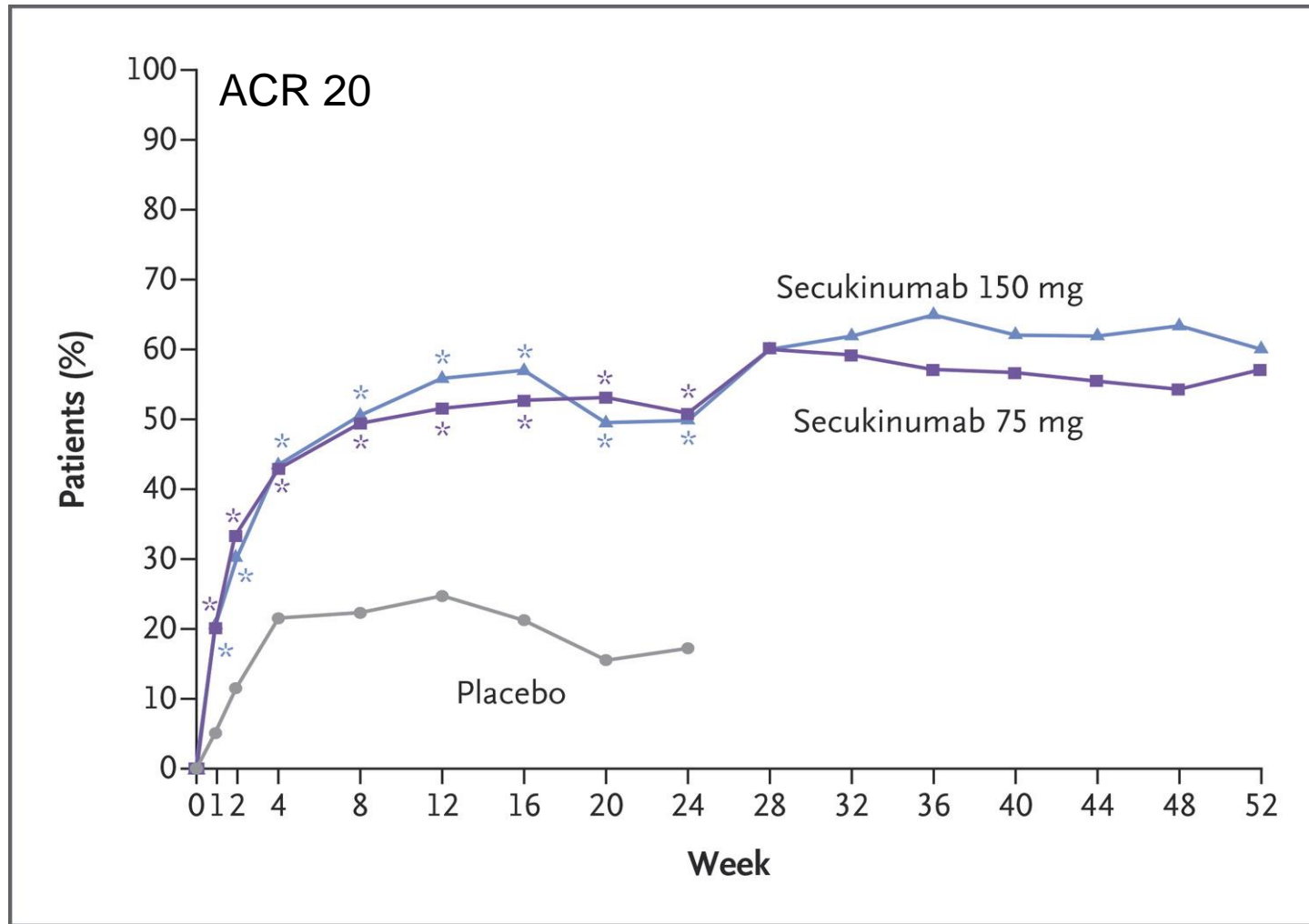


# Traitements du rhumatisme psoriasique

---

- AINS
- Méthotrexate
- Anti-TNF
- Anti-IL23/IL17
- Apremilast (anti-PDE4)
- Prise en charge des comorbidités

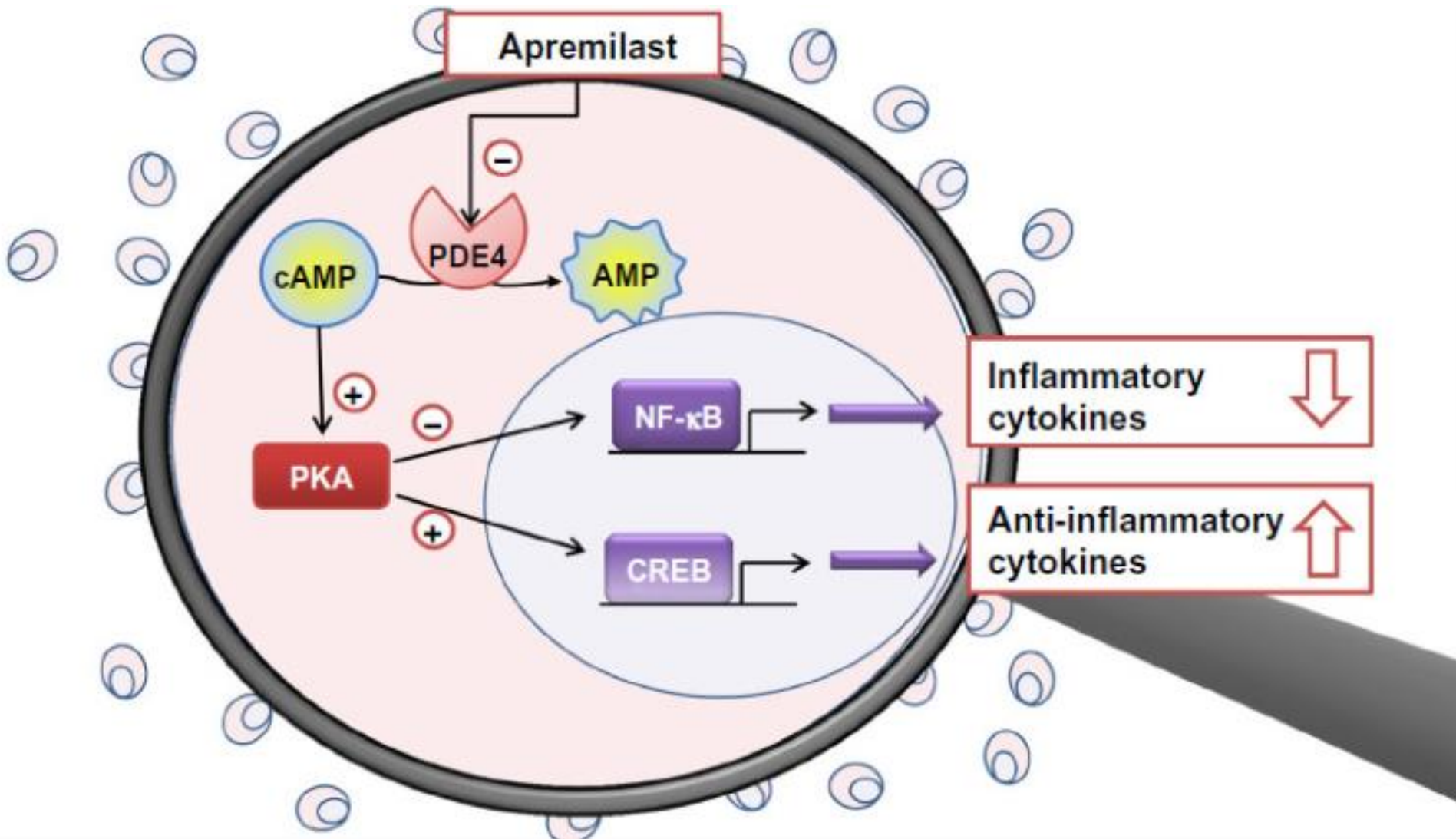
# Secukinumab dans le rhumatisme psoriasique



*Responses to Secukinumab at 24 Weeks and 52 Weeks.*



# Apremilast (Otezla<sup>R</sup>) dans le rhumatisme psoriasique



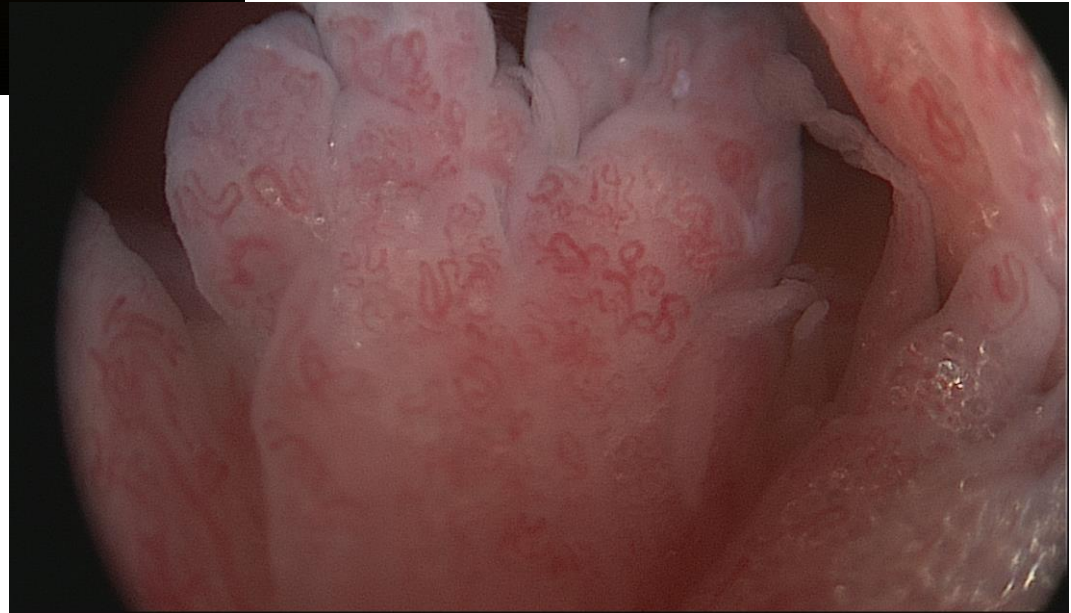
# Comment allons-nous choisir ?

---



# Arthrite en direct

---





# Signature moléculaire des arthrites

---

Gènes



ARN



Protéines

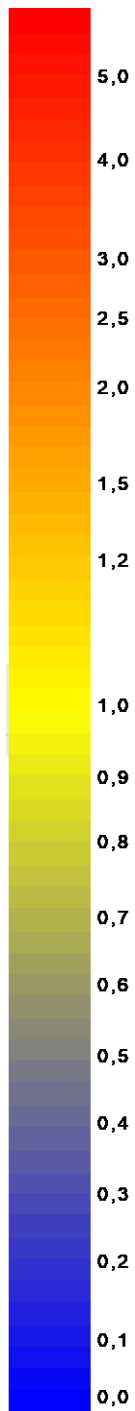


Inflammation  
Destruction

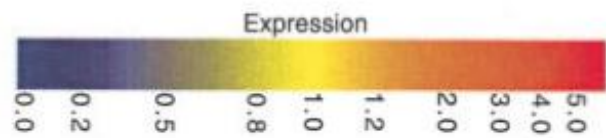
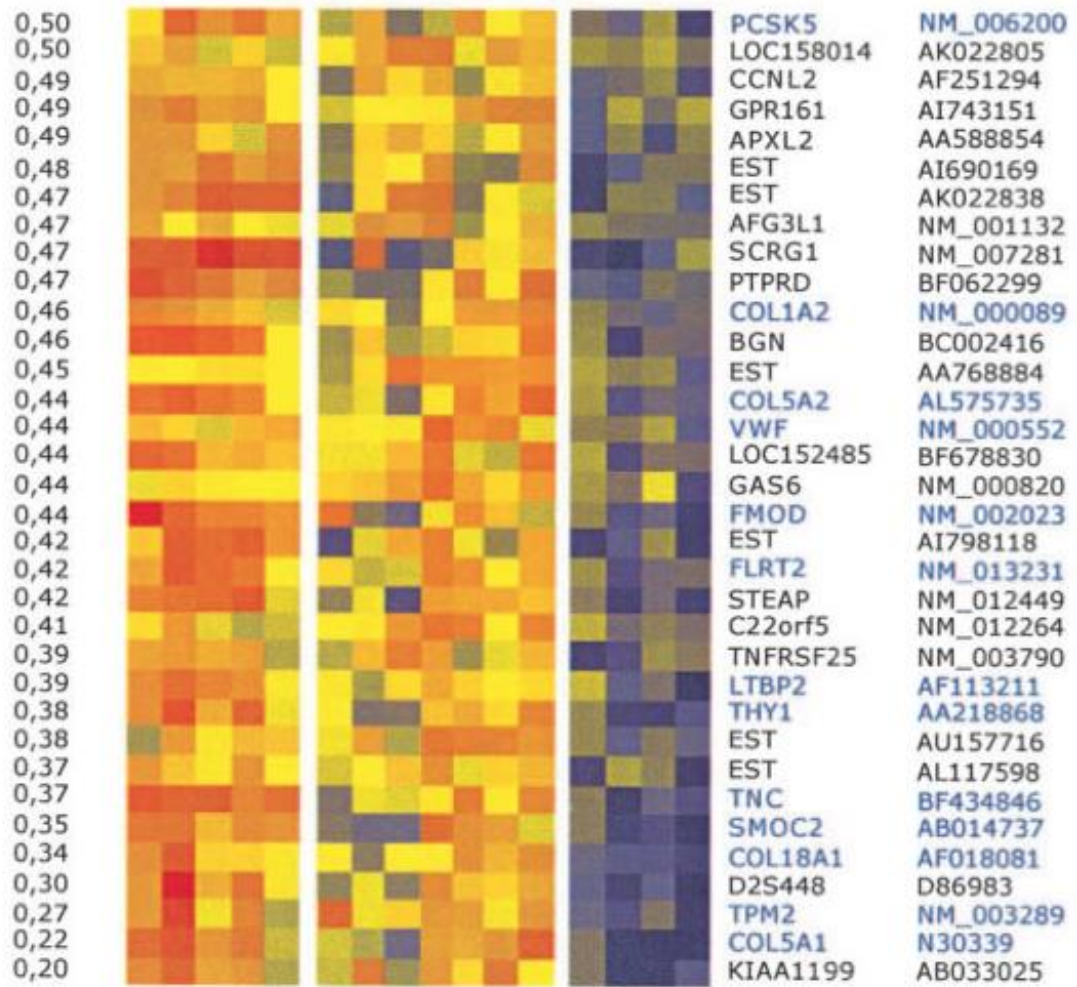
Profil d'expression de nos  
40.000 gènes peut être  
étudié sur... un cm<sup>2</sup>!







OA      RA      SLE



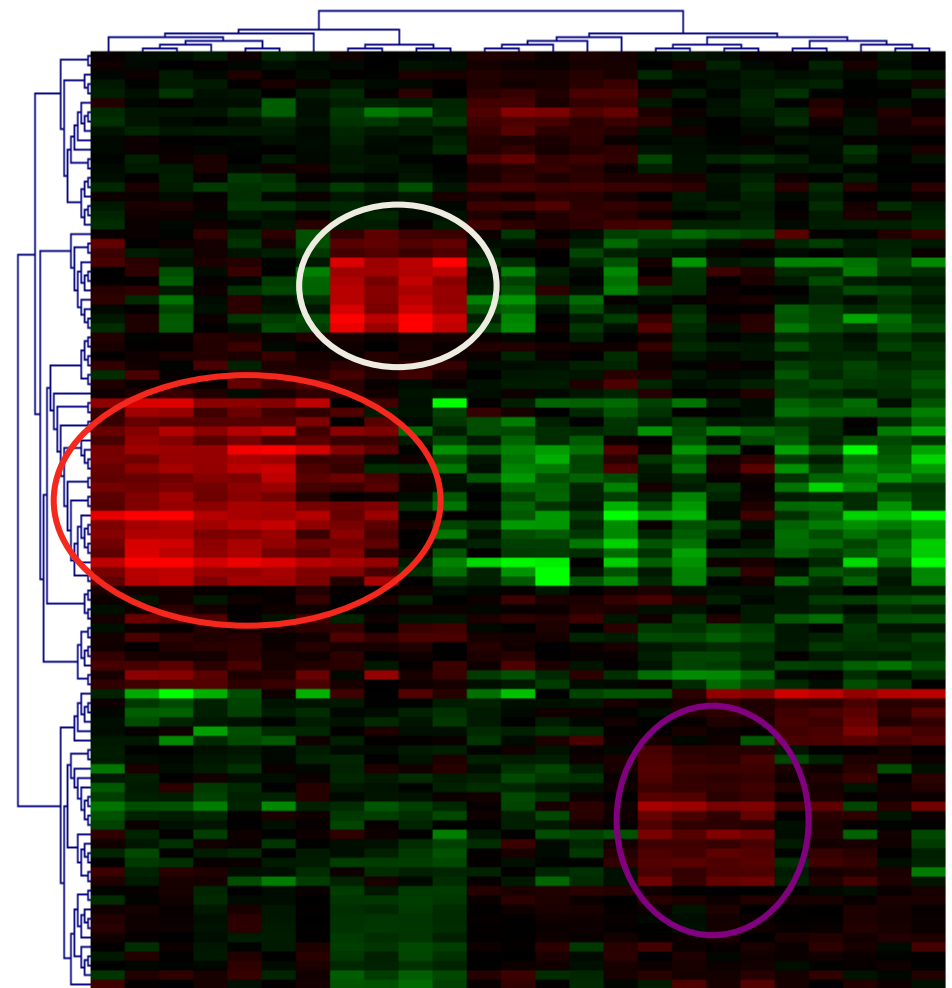


# Vers un « mini-chip » au lit du malade ?

Identification de 100 gènes « classifiants »



Polyarth	Lup	Arth	Pso	Gou
----------	-----	------	-----	-----



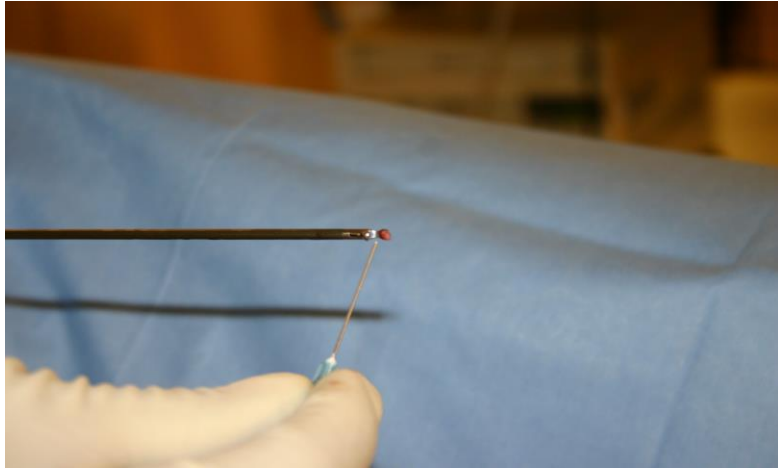
Type I IFN

T/B cell activation markers

Angiogenesis

# Projet Biowin - Rheumakit

Un nouveau test diagnostic de l'arthrite

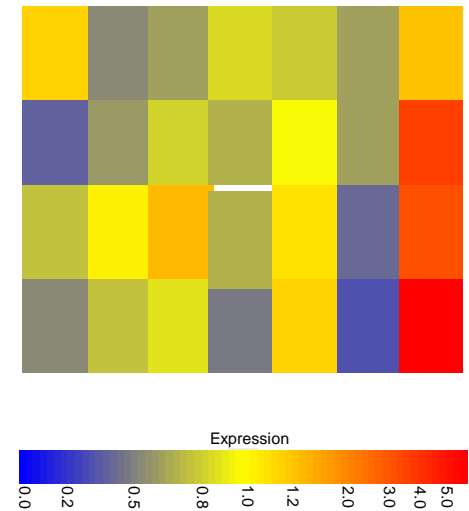


Coordinator: Bernard R. Lauwerys

# Comment allons-nous choisir ?



Identifier *a priori* des marqueurs de réponse à un agent biologique en fonction de la signature moléculaire!



# Les rhumatismes inflammatoires: vraiment du neuf ?

---

Oui !

Frédéric A. Houssiau

Service de Rhumatologie

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Université catholique de Louvain