

Polyarthrite rhumatoïde

Quels traitements pour quels patients?

Jérôme Avouac

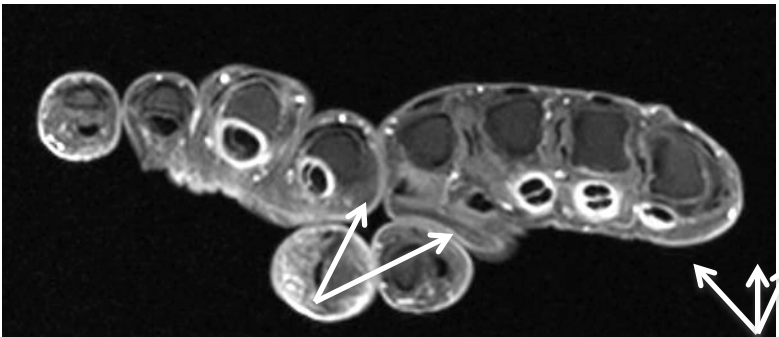
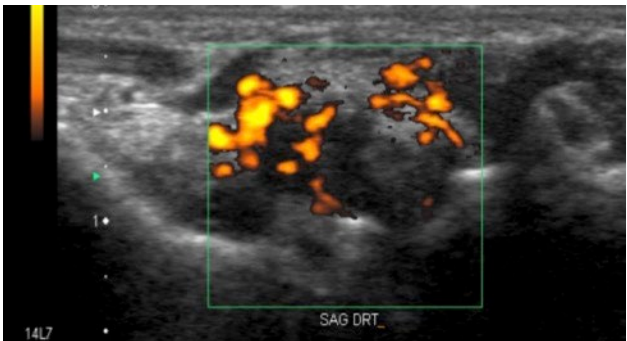
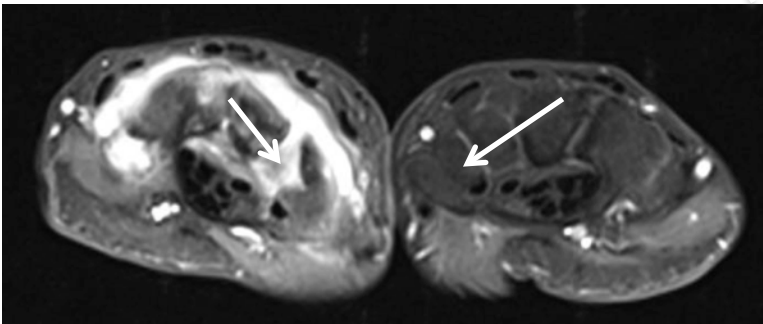
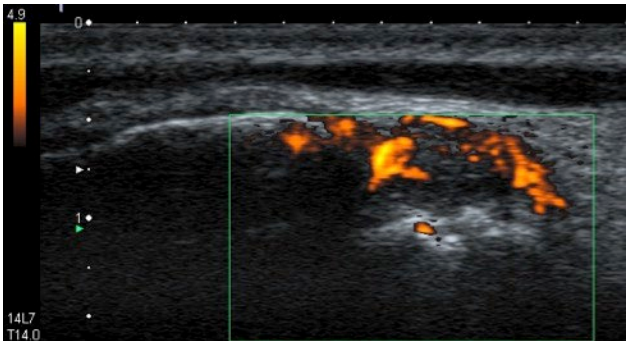
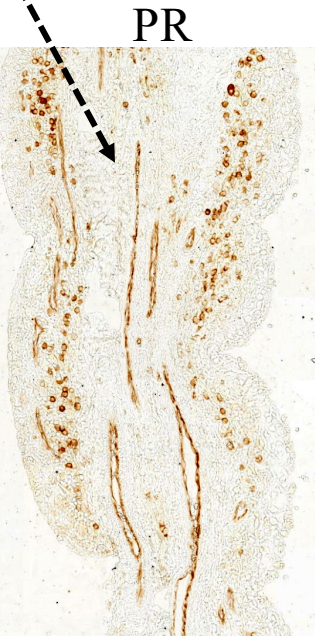
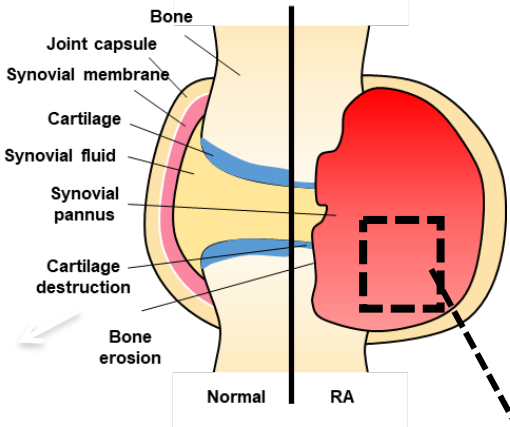
Université de Paris, Service de Rhumatologie et INSERMU1016,
Hôpital Cochin, AP-HP.CUP, Paris

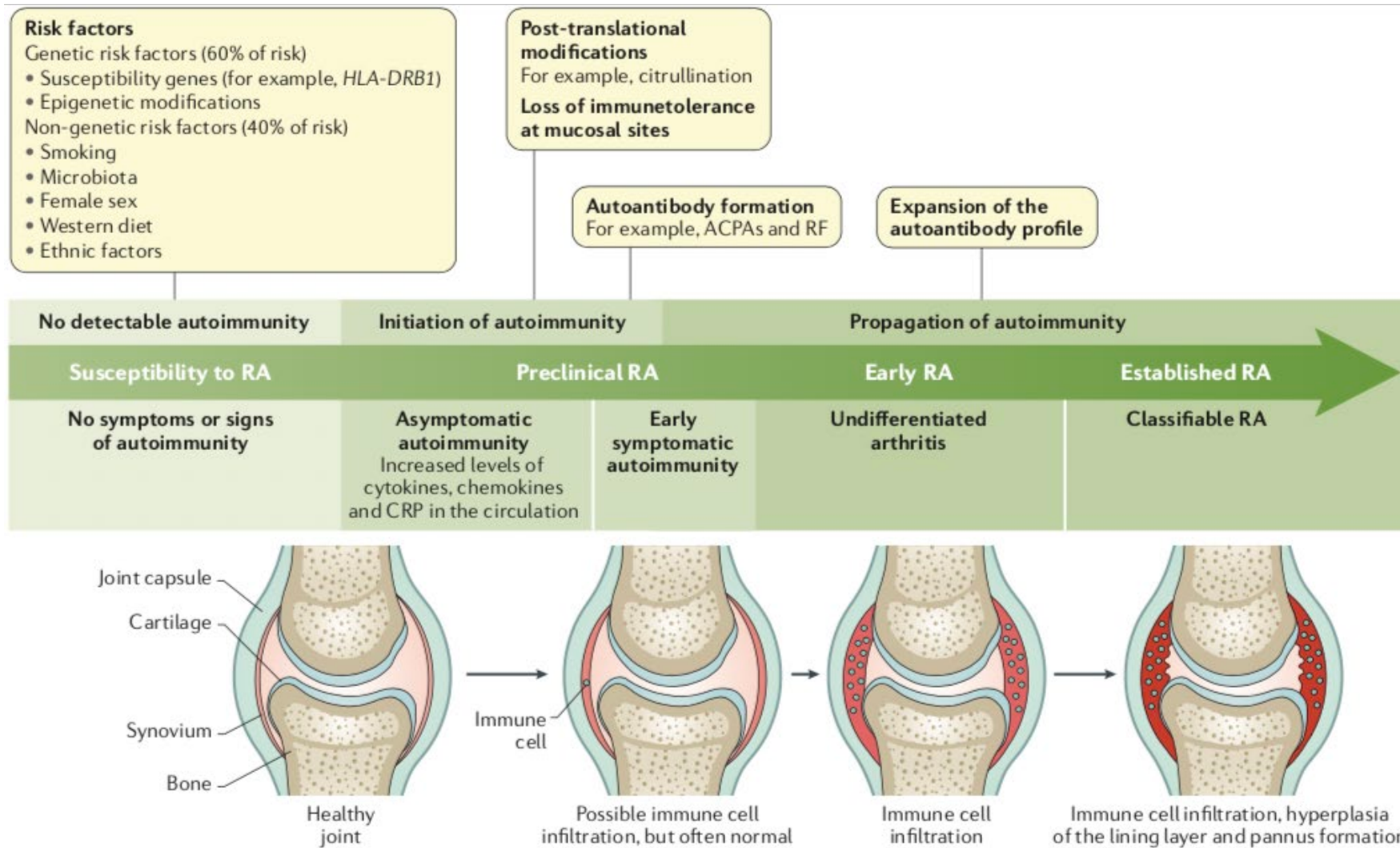


Liens d'intérêt

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Subventions de recherche : Pfizer Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Novartis, Galapagos/Alfasigma, Nordic Pharma
- Interventions ponctuelles : Pfizer, Bristol Myers Squibb - Celgene, UCB, Roche, Nordic, Novartis, Sanofi, Boehringer, Abbvie, Chugai, Galapagos, Biogen, Fresenius Kabi, Sandoz, Medac, Celltrion, Janssen, Amgen

Polyarthrite rhumatoïde



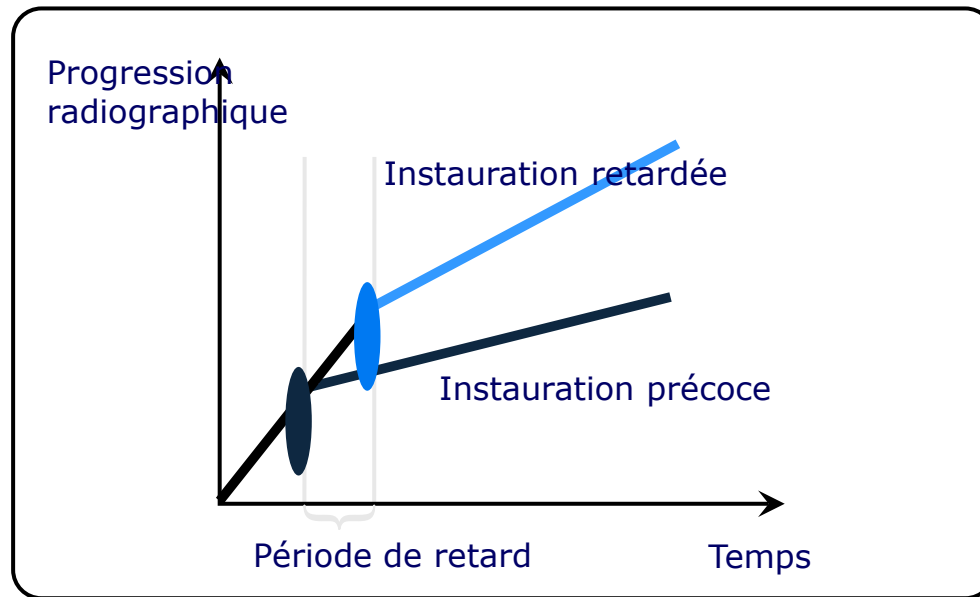


Enjeux

1. Diagnostic précoce pour
2. Traiter tôt

concept de fenêtre
d'opportunité
thérapeutique

Limiter /prévenir l'évolution de l'atteinte structurale

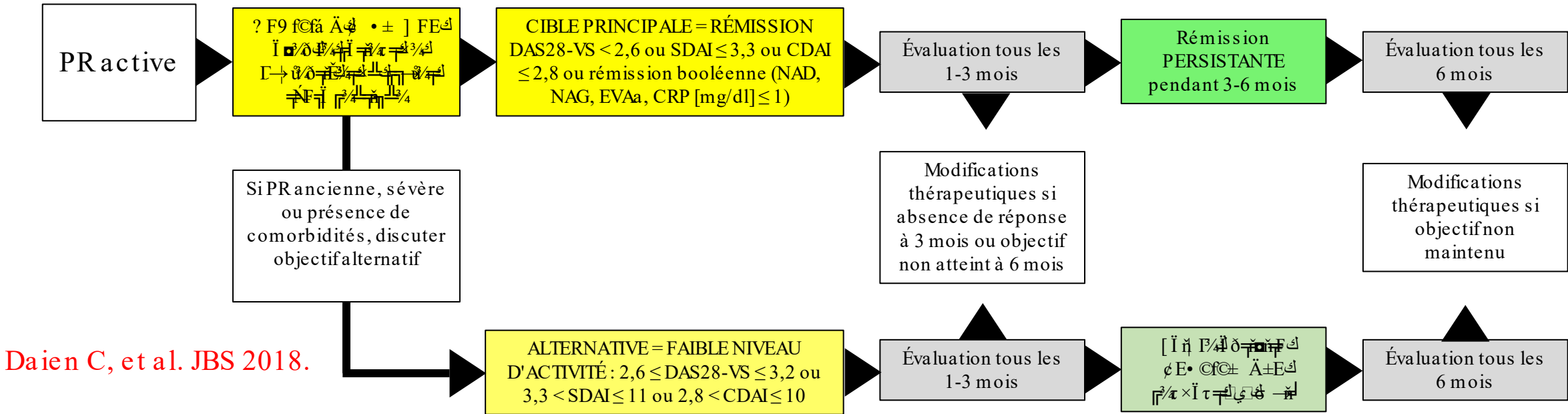


Retard thérapeutique =
augmentation
dégradation radio et de
sa vitesse

Paradigme de prise en charge dans la PR



Tight Control & Treat to Target

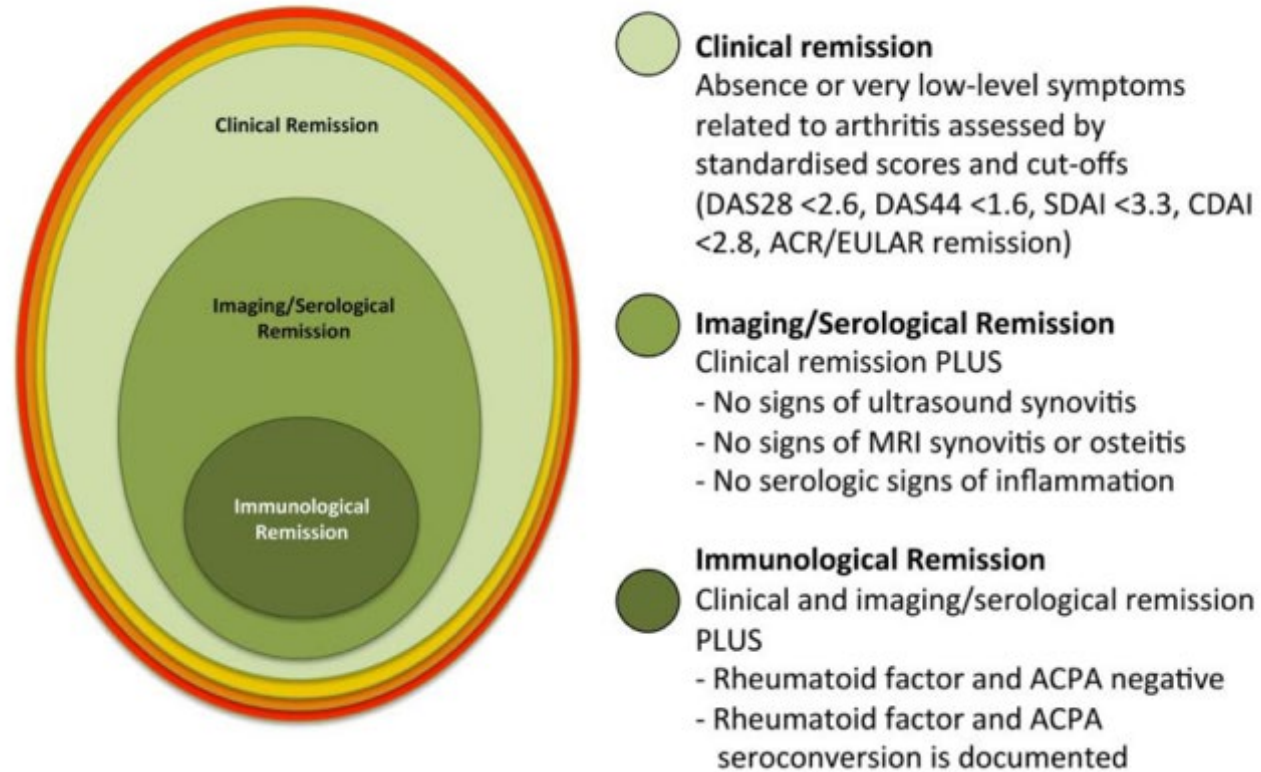


Daien C, et al. JBS 2018.

SFR 2023	Accord
L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir la <u>rémission clinique</u> ou au minimum la faible activité, sur la base de <u>critères composites validés</u> , incluant les indices articulaires.	85%
Niveau de Preuve <u>la</u> / Grade A	9,7 ± 0,7

Paradigme de prise en charge dans la PR

- « Polyarthrite rhumatoïde : une urgence médicale »
- « Il est temps de viser la rémission »



Recommandation 6

2018

6. Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines

SFR 2023	Accord
Le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active avec <u>une posologie initiale d'au moins 15 mg/semaine, pouvant être optimisée jusqu'à 25-30 mg/semaine entre 1 et 3 mois en fonction du poids du patient, de l'efficacité et de la tolérance du MTX.</u>	85% 9,5 ± 1,0
Niveau de Preuve Ia / Grade A	

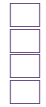
Recommandation 8

2018

8. Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible

SFR 2023	Accord
Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée par le rhumatologue.	85%
<u>La corticothérapie sera prescrite à la dose la plus faible possible sur une durée la plus courte possible, arrêtée au maximum entre 3 et 6 mois.</u>	9,3 ± 1,2
Niveau de Preuve Ia / Grade B	

Recommandation 10

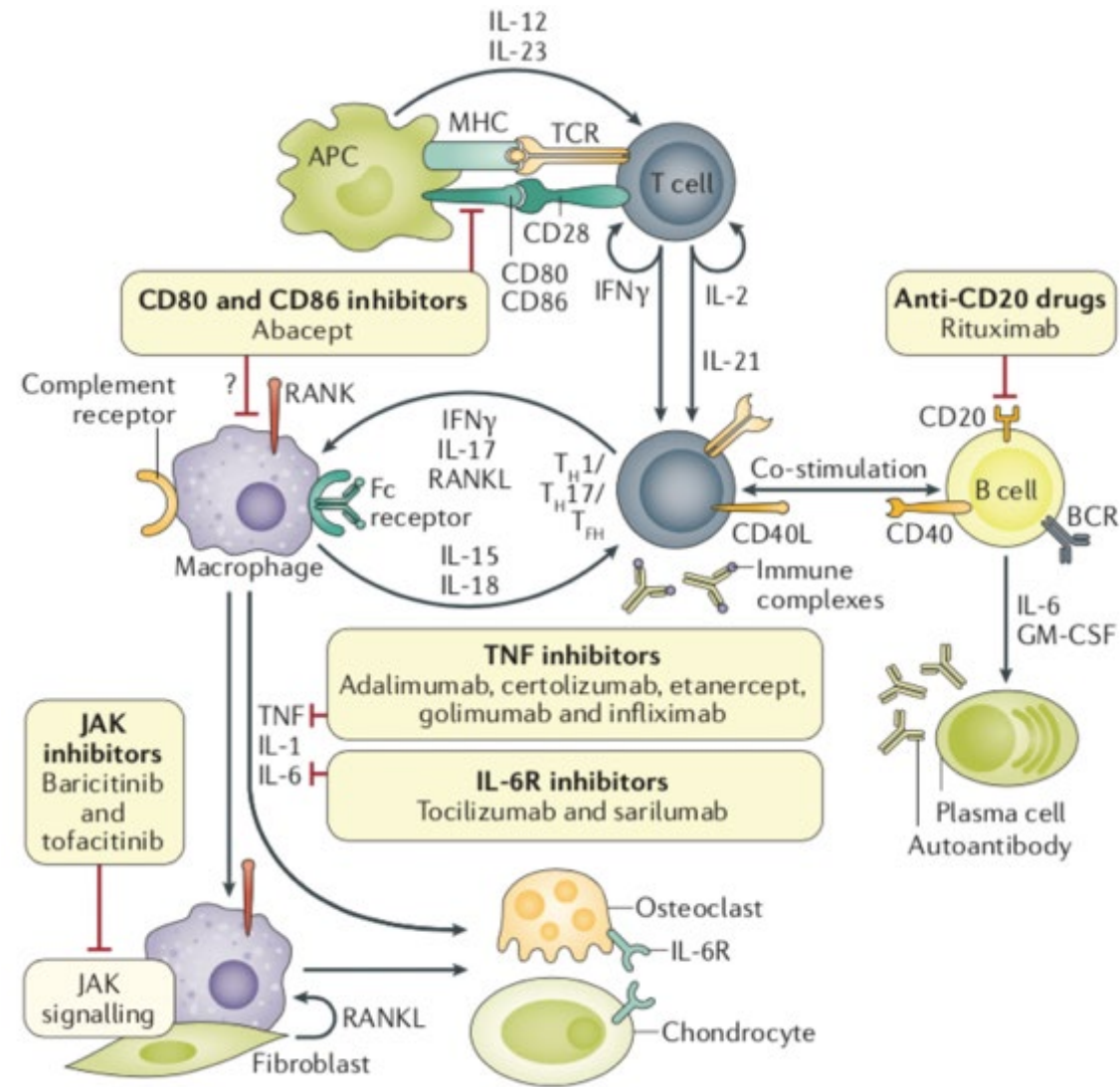


9. Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé

En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée (anti-TNF, abatacept, inhibiteur de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab)[#]

SFR 2023	Accord
Chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX(ou autre csDMARD de 1ère ligne) et en présence de facteurs de mauvais pronostic, <u>l'addition d'une thérapeutique ciblée biologique ou synthétique doit être proposée.</u>	85%
La prescription d'un inhibiteur de JAK doit respecter les recommandations dédiées du <u>PRAC</u> et de la <u>SFR</u> .	9,7 ± 0,6
Niveau de Preuve Ib / Grade A	

Traitements ciblés de la polyarthrite rhumatoïde



Choix en fonction des lignes thérapeutiques

- Première ligne de biothérapie: presque toujours un anti-TNF
 - Expérience clinique majeure de plus de 20 ans
 - Efficacité robuste et rapide
 - Formes SC et IV
 - Profil de tolérance connu
 - Facilité et couts (biosimilaires)
 - Consensus national et international
- Problématique de la seconde ligne thérapeutique

Options for the management of first TNFi failures

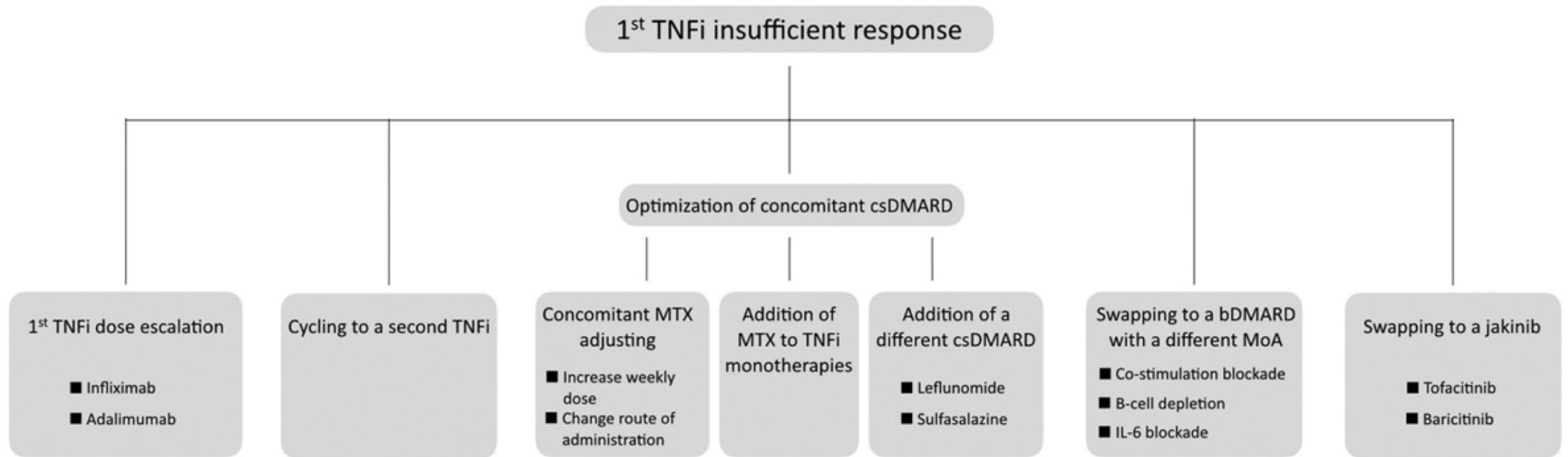


Fig. 1. Options for the management of first TNFi failures.

Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimising treatment outcomes

Peter C. Taylor , Marco Matucci Cerinic , Rieke Alten, Jérôme Avouac and Rene Westhovens

Stratégie prédictive de personnalisation de l'approche afin d'optimiser la réponse

Demande une évaluation fine

- De la maladie articulaire et systémique
- Des comorbidités

(b)

Factors for making management decisions

	Cycle	Swap			
	Anti-TNF	tsDMARD (JAKi)	IL-6Ri	B-cell depletion	Co-stim blockade
Monotherapy ^a	Favoured	Favoured	Strongly favoured	Neutral	Neutral
Minimisation of polypharmacy	Neutral	Favoured	Favoured	Strongly favoured	Neutral
Pregnancy (wish)/lactation ^b	Strongly favoured	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated
Rheumatoid factor positive	Neutral	No data	Favoured	Strongly favoured	Neutral
ACPA positive	Neutral	No data	Neutral	Favoured	Favoured
IMD ^c	Strongly favoured	Favoured	Neutral	Favoured	Neutral
Vasculitis ^d	Caution	Neutral	Favoured	Strongly favoured	Neutral
Uveitis ^e	Strongly favoured	Favoured	Neutral	Favoured	Neutral
MACE ^f	Favoured	Caution	Favoured	No data	Favoured
CV mortality	Favoured	Caution	No data	No data	No data
VTE ^g	Neutral	Contraindicated	Neutral	Neutral	Neutral
Heart failure ^h	Caution	No data	No data	No data	No data
Anaemia	Favoured	Neutral	Strongly favoured	Neutral	Neutral
Type II diabetes	Neutral	Neutral	Favoured	Neutral	Neutral
Recurrent herpes zoster ⁱ	Caution	Contraindicated	Neutral	Neutral	Neutral
Latent tuberculosis ^j	Caution	Favoured	Neutral	Neutral	Neutral
Recurrent or chronic infection ^k	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
Haematological tumours	Neutral	Neutral	Neutral	Strongly favoured	Neutral
Solid tumours (excluding melanoma) ^l	Neutral	Contraindicated	Neutral	Neutral	Caution
Interstitial lung disease	Caution	Caution	Neutral	Strongly favoured	Strongly favoured
Pain	Neutral	Favoured	Favoured	Neutral	Neutral
Gastric perforation risk/diverticulitis	Neutral	Contraindicated	Contraindicated	Neutral	Neutral
Nodules	Neutral	Neutral	Neutral	Strongly favoured	Neutral
Demyelination events	Caution	Neutral	Neutral	Strongly favoured	Neutral

□ No data

■ Neutral

■ Favoured

■ Strongly favoured

■ Caution

■ Contraindicated

ACPA et réponse au rituximab et à l'abatacept

Table 2 Summary of published studies assessing the effect of biologic therapies in RA according to patients ACPA status

References	Study design	Population	Outcomes	Results
de Lemos et al. [9]	SLR and meta-analysis	<i>n</i> = 6 RCT, <i>n</i> = 2139 RA	ACPA, RF levels	>Response to treatment in ACPA ⁺ patients than ACPA ⁻ patients
Isaacs et al. [8]	Meta-analysis	RTX	Disease activity variables	Heterogeneity
		<i>n</i> = 4 RCT, <i>n</i> = 2177 RA	ACPA, RF levels	>Response to treatment in ACPA ⁺ patients than ACPA ⁻ patients
Sellam et al. [152]	Observational prospective (24 w)	RTX	Disease activity variables	Heterogeneity
		Established RA (<i>n</i> = 208) refractory to anti-TNFα	ACPA, RF levels	ACPA ⁺ and RF ⁺ predicted good response to RTX
Chatzidionysiou et al. [153]	CERRERA study	RTX	Disease activity variables	ACPA ⁺ predicted good response to RTX
		<i>n</i> = 10 European biologics registries, <i>n</i> = 2019 RA	ACPA, RF levels	
Couderc et al. [155]	Observational prospective (6 m)	RTX	Disease activity variables	
	Observational prospective (6 m)	Established RA (<i>n</i> = 64) refractory to DMARD	ACPA, RF levels	ACPA ⁺ predicted good response to RTX
Gardette et al. [156]	Observational retrospective (6 m)	RTX	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 114) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA ⁺ (high titers) predicted good response to RTX
Narvaez et al. [154]	Observational prospective (6 m)	RTX	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 108) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA ⁺ (high titers) predicted good response to RTX
Quartuccio et al. [157]	Observational retrospective (6 m)	RTX	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 110) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA did not predict response to RTX
Gottenberg et al. [110]	Orencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) prospective registry (6 m)	RTX	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 773) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA ⁺ predicted good response to ABA and higher retention rate
Scarsi et al. [183]	Observational prospective (6 m)	ABA	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 30)	Drug retention	ACPA ⁺ predicted good response to ABA
Nusslein [178]	Prospective cohort (2 years)	ABA	Disease activity variables	
		Established RA (<i>n</i> = 834) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA ⁺ predicted higher retention rate
Sokolove et al. [12]	Prospective cohort (2 years)	ABA	Drug retention	
		Established RA (<i>n</i> = 646) refractory to DMARD	ACPA levels	ACPA ⁺ was associated with a better response to ABA and ADA
		ABA versus ADA	Disease activity variables	Patients with the highest baseline ACPA had better clinical response with ABA (no with ADA) than patients with lower concentrations

RA rheumatoid arthritis, ACPA anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, w week, SLR systematic literature review, m month, DMARD disease-modifying drugs, MTX methotrexate, RF rheumatoid factor, w week, ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C-reactive protein, SLR systematic literature review, RTX rituximab, ABA abatacept, ADA adalimumab

Facteurs prédictifs de réponse au tocilizumab, aux anti-TNF et aux JAKi

Tocilizumab

- CRP élevée – signes d'inflammation systémique
- Données contrastées sur le dosage sérique de l'IL-6

Anti-TNF et JAKi

- Pas de marqueur spécifique
- JAKi et inflammation systémique?

Lequerré et al, Joint Bone Spine 2019
Uno et al, PLOS One 2015
Wang et al, BMJ open 2013

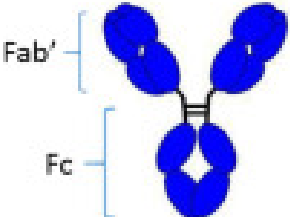
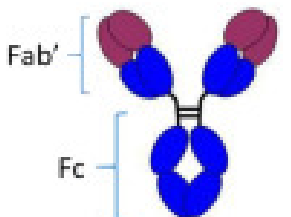
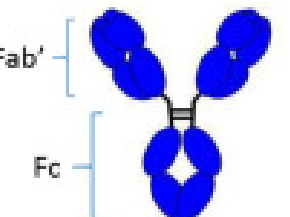
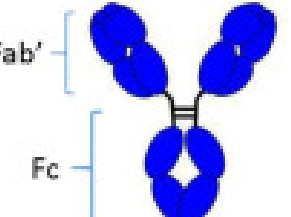
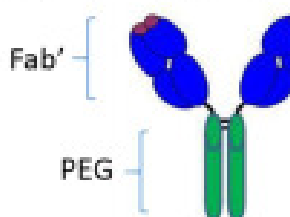
Choix des différentes lignes de traitements ciblés

	Immunopositif	Immunonégatif	
CRP élevée	TOCILIZUMAB JAKi Anti-TNF (etanercept) Abatacept Rituximab	TOCILIZUMAB JAKi Anti-TNF (etanercept)	Monothérapie
CRP normale	Anti-TNF ABATACEPT (Anti-CCP+++) RITUXIMAB (Anti-CCP++, polyautoimmunité) JAKi Tocilizumab	Anti-TNF JAKi Tocilizumab	Combinaison csDMARDs

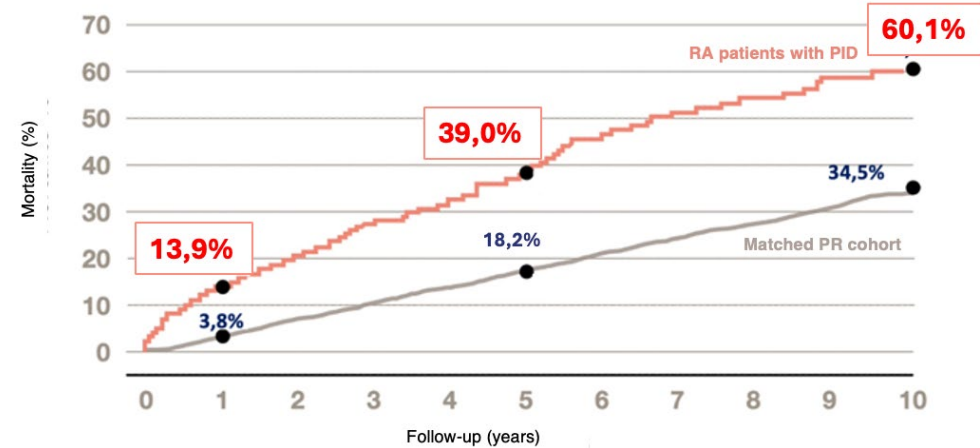
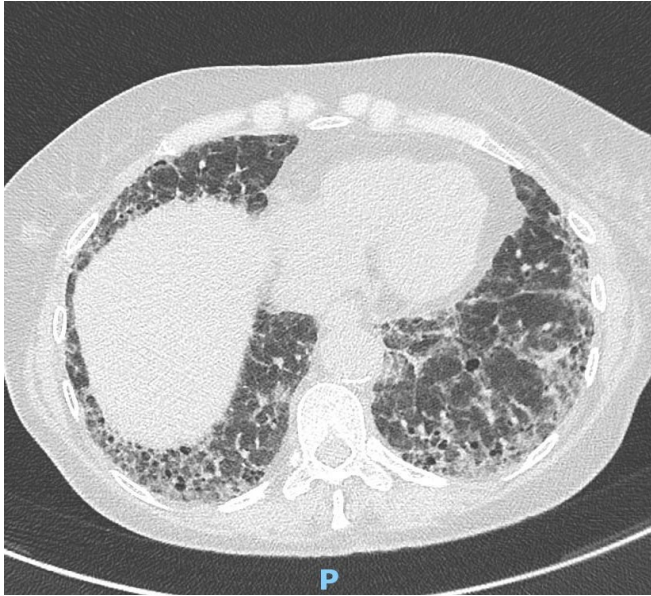
Situations particulières

- Grossesse
- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Comorbidités cardiovasculaires
- Risque tumoral

Grossesse

Ig G1 et Ac monoclonaux Anti-TNF alpha	IgG1 native	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab
Structure					
Demi-vie d'élimination plasmatique	21 jours	10 jours	14 jours	14 jours	14 jours
Liaison au FcRn	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Dosage sang de cordon	[C°néonatales]> [C°maternelles]	[C°néonatales]> [C°maternelles]	[C°néonatales]> [C°maternelles]	[C°néonatales]> [C°maternelles]	[C°néonatales] non détectables ou <3% des [C°maternelles]

Pneumopathie interstitielle diffuse



SFR 2023

En cas d'initiation d'un traitement ciblé chez un patient PR-PID, il est préférable d'utiliser l'abatacept ou le rituximab.

Accord

85%

9,0 ± 1,2

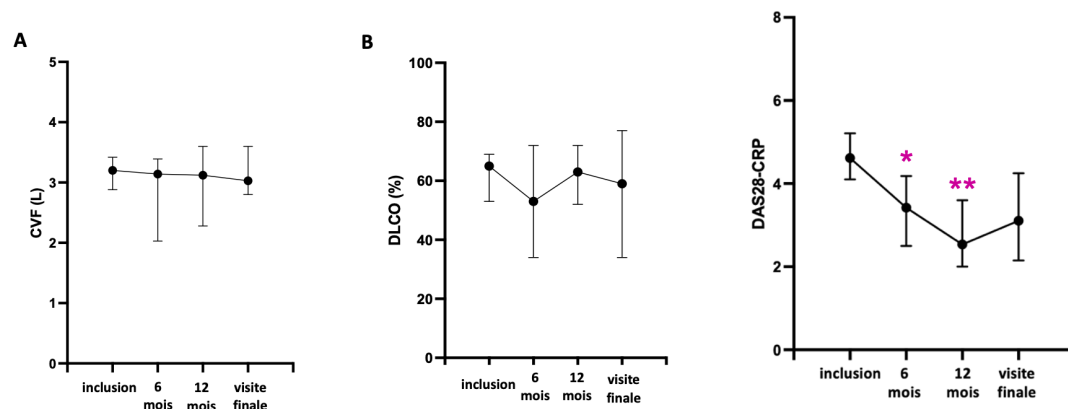
Niveau de Preuve IIIc / Grade C

ORIGINAL RESEARCH

Evaluation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a MAJIK-SFR cohort study

Félicien Triboulet,¹ Pierre-Antoine Juge ,² Marie-Elise Truchetet ,³ Thao Pham ,⁴ Nicolas Roux ,⁵ René-Marc Flipo,⁶ Charles Leské,⁷ Christian Hubert Roux ,⁸ Raphaele Seror ,⁹ André Basch,¹⁰ Olivier Brocq,¹¹ Pascal Chazerain,¹² Fabienne Coury-Lucas ,¹³ Richard Damade,¹⁴ Emanuelle Dernis,¹⁵ Jacques-Eric Gottenberg ,¹⁶ André Ramon ,¹⁷ Adeline Ruysen-Witrand,¹⁸ Jean Hugues Salmon,¹⁹ Émilie Shipley,²⁰ Anne Tournadre ,²¹ Clement Prati ,²² Philippe Dieudé ,² Jerome Avouac ¹

To cite: Triboulet F, Juge P-A, Truchetet M-E, *et al.* Evaluation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a MAJIK-SFR cohort study. *RMD Open* 2025;11:e005062. doi:10.1136/rmdopen-2024-005062



Significant reduction in DAS28-CRP at 6 months (-1.3 points, $p = 0.001$) and 12 months (-1.35 points, $p < 0.001$)

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Janus kinase inhibitors (JAKis) are an emerging class of targeted therapies primarily used in rheumatoid arthritis (RA). While they are effective in controlling RA's systemic inflammation, their impact on RA-associated interstitial lung disease (RA-ILD) is not as well established. Case reports and smaller observational studies suggest that JAKis may stabilise lung function and pulmonary symptoms in RA-ILD patients, but data is still emerging.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ This national study provides a detailed description of RA-ILD patients treated with JAKis in France, including demographics, disease characteristics and treatment history. It shows stability in lung function parameters (forced vital capacity, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) over a median follow-up of 21 months combined with a good therapeutic response on joint involvement. High-resolution CT lesions remained stable in 62% of patients, while 19% showed progression of ILD. No new safety signals were identified, with respiratory tract infections being the most common adverse events observed.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ The results suggest that JAKis could be a viable treatment option for managing both systemic RA symptoms and the pulmonary complications associated with RA-ILD.

Athérosclérose et inflammation

FACTEURS DE RISQUE TRADITIONNELS

Diabète
Hyperglycémie
Glycosylation
Oxydation

Tabagisme
Oxydation
Epitopes antigéniques
Radicaux libres

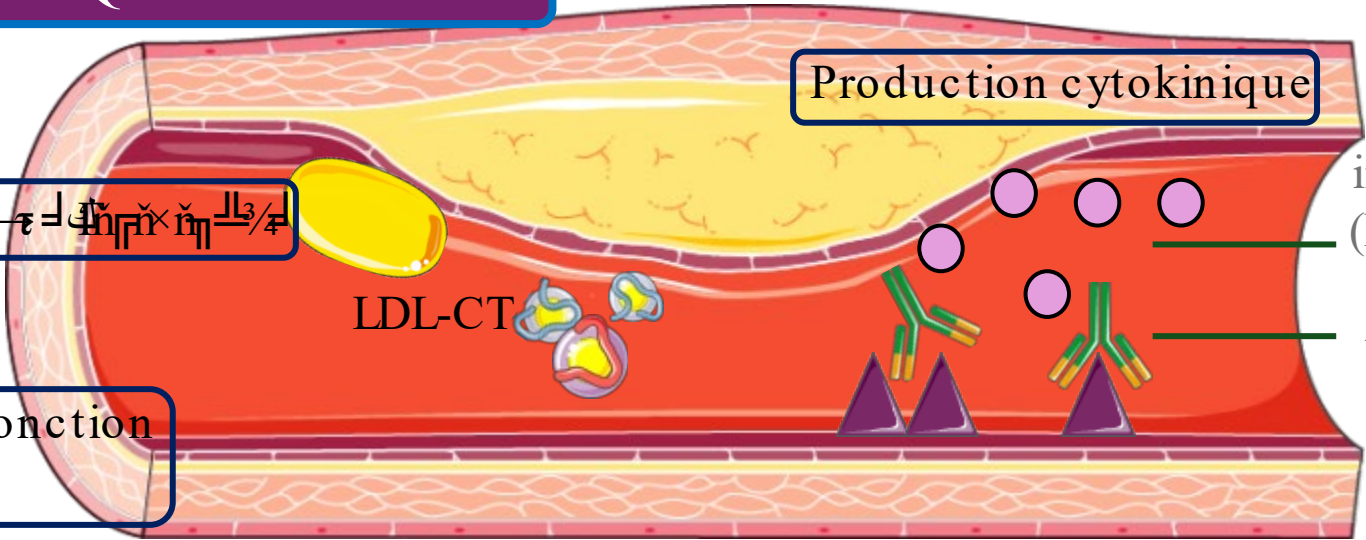
Hypertension
Oxydation
Ischémie tissulaire
Dys fonction endothéliale

? ♣ ♠ ♡ ♢
á ♣ × Ĩ ♣
x? x
♠ ♣ ♣ ♣

FACTEURS DE RISQUE LIES A LA PR

~ - × ñ ò Ĩ ♣
τ = ♣ ♣ × ♣ ♣
= 3/4

Stress oxydatif, dys fonction
endothéliale



Obésité
Cytokines
Adipokines
Insulino-résistance

Génétique
Risque poly
génétique

Maladie rénale
Oxydation
Ischémie tissulaire
Dys fonction endothéliale

Bénéfice cardiovasculaire des anti-TNF et des anti-IL6R

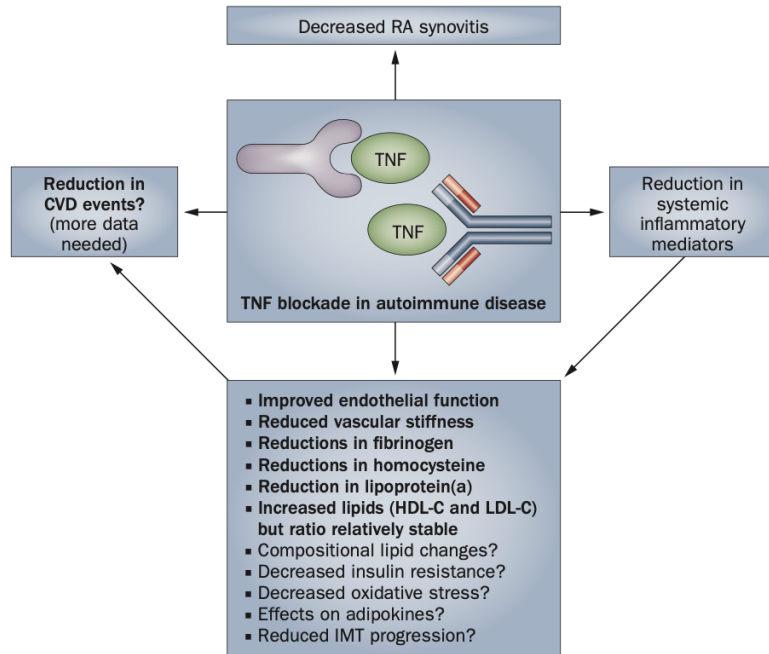
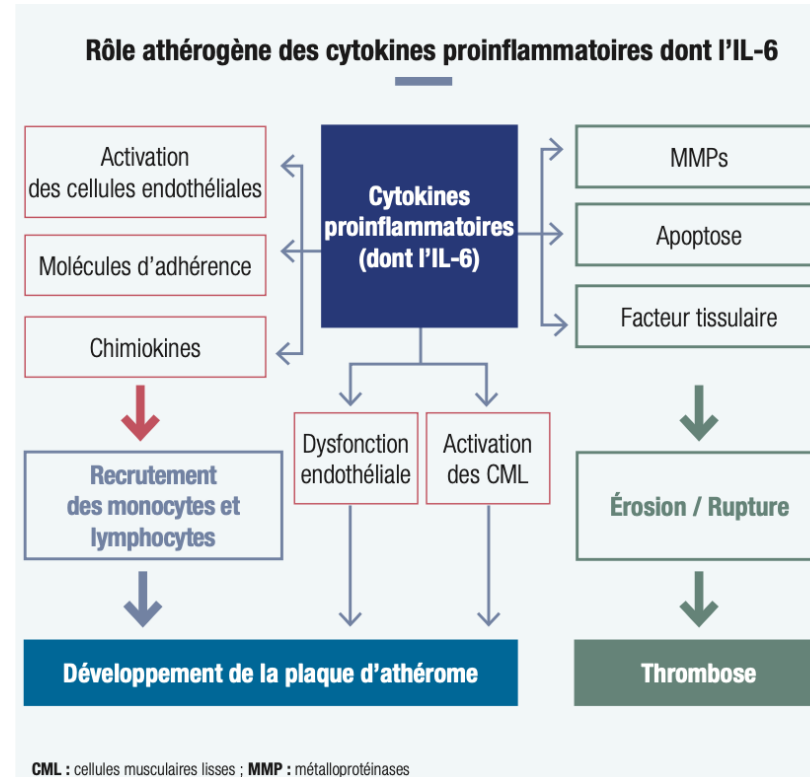


Figure 3 | Effects of TNF blockade on systemic inflammation, surrogate vascular and metabolic markers and CVD events. Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IMT, intima-media thickness; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumor necrosis factor.



effet bénéfique cardiovasculaire de l'inhibition de la voie de l'IL-6 pourrait être lié à :

- La restauration de la fonction endothéliale
- La réduction du stress oxydatif
- L'inhibition du profil prothrombotique et inflammatoire des monocytes
- La réduction des taux de protéines athérogènes et de lipoprotéines

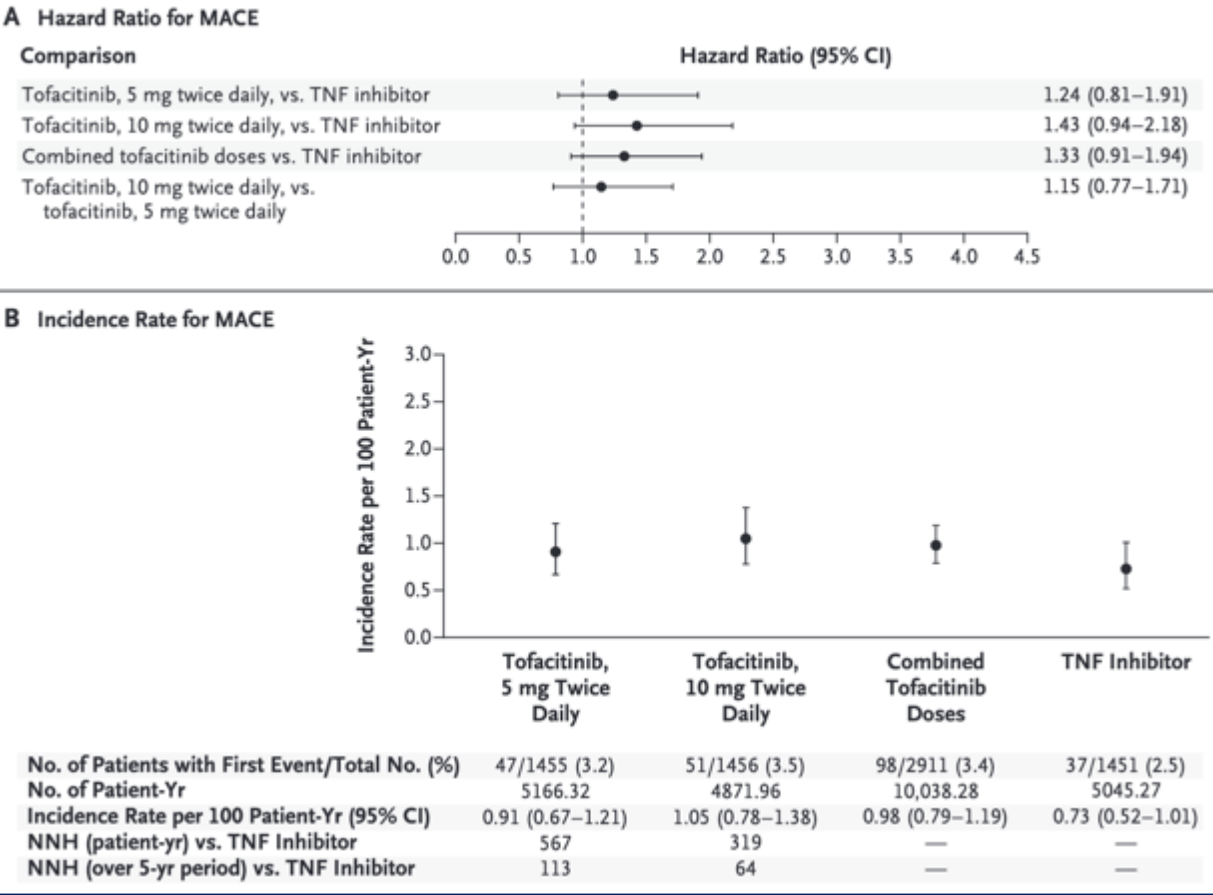
Risque de MACE dans ORAL Surveillance

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

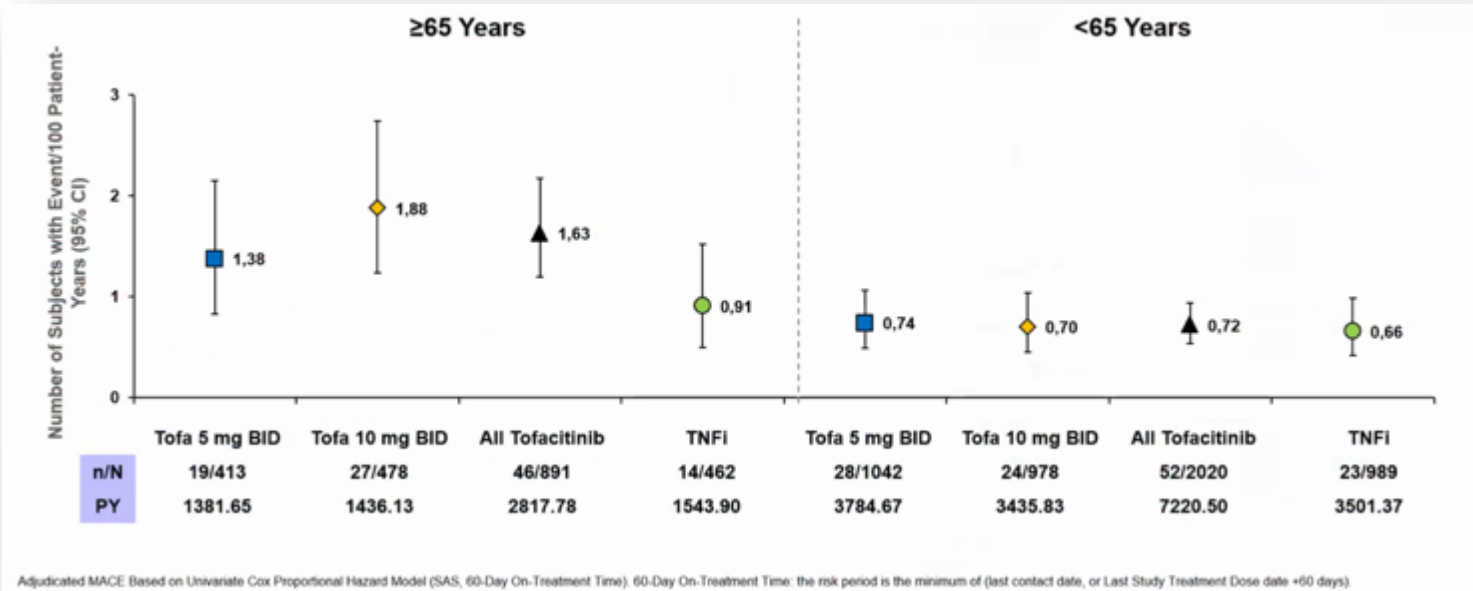
Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,
for the ORAL Surveillance Investigators*



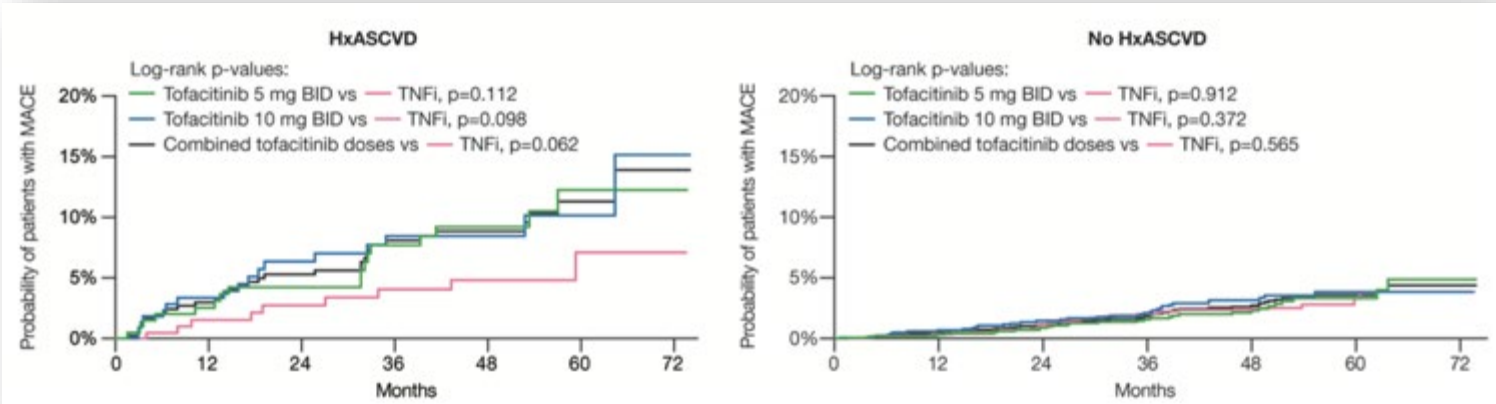
Ytterberg SR et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280 ; « Les médicaments de la classe thérapeutique des inhibiteurs de JAK approuvés dans les maladies inflammatoires chroniques font actuellement l’objet d’une procédure européenne de réévaluation de son rapport bénéfice/risque (EMA/71746/2022). »

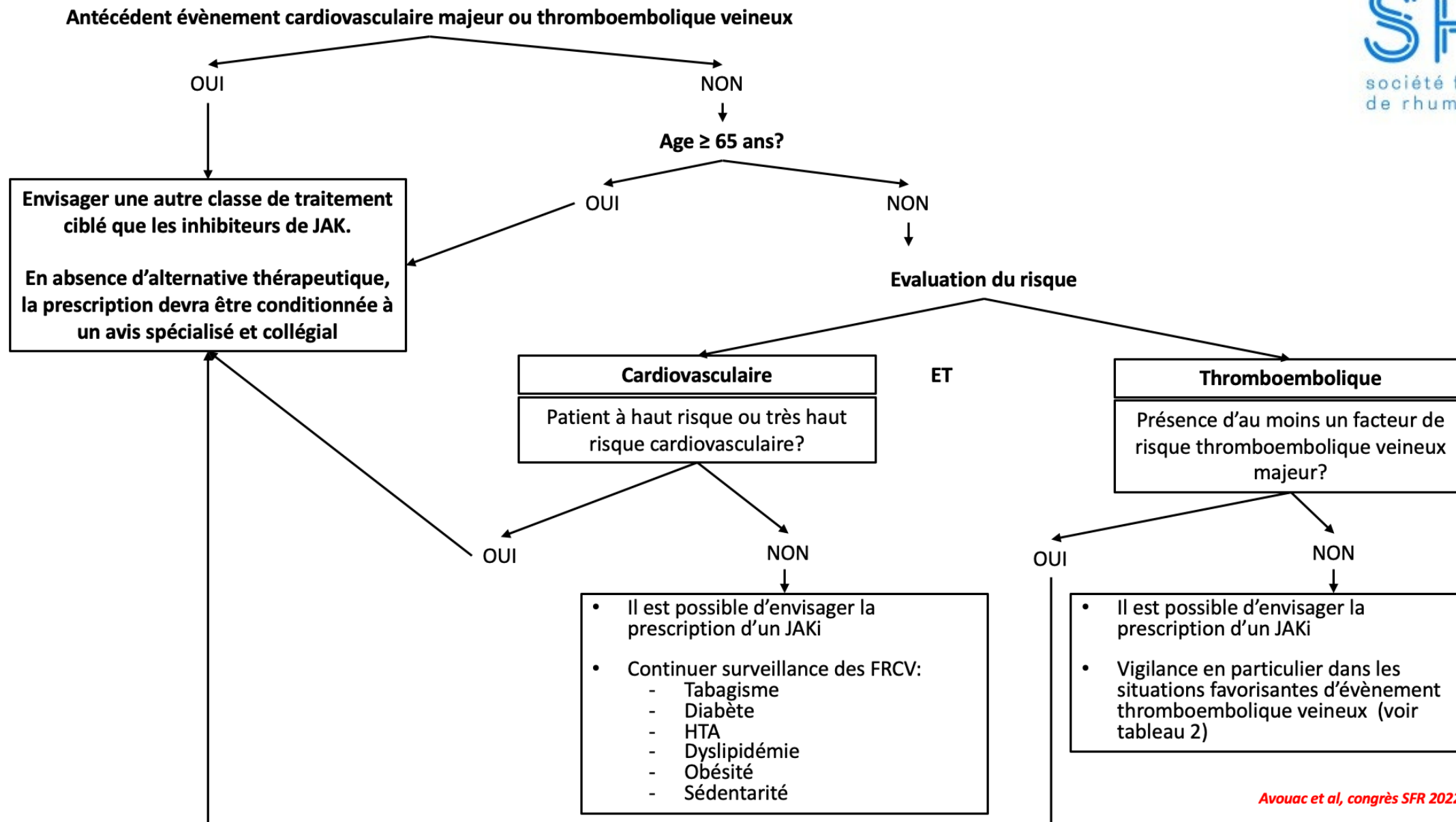
Quel est le profil des patients à risque cardiovasculaire dans ORAL SURVEILLANCE ?

Age ≥ 65 ans



Maladie
cardiovasculaire
athéromateuse

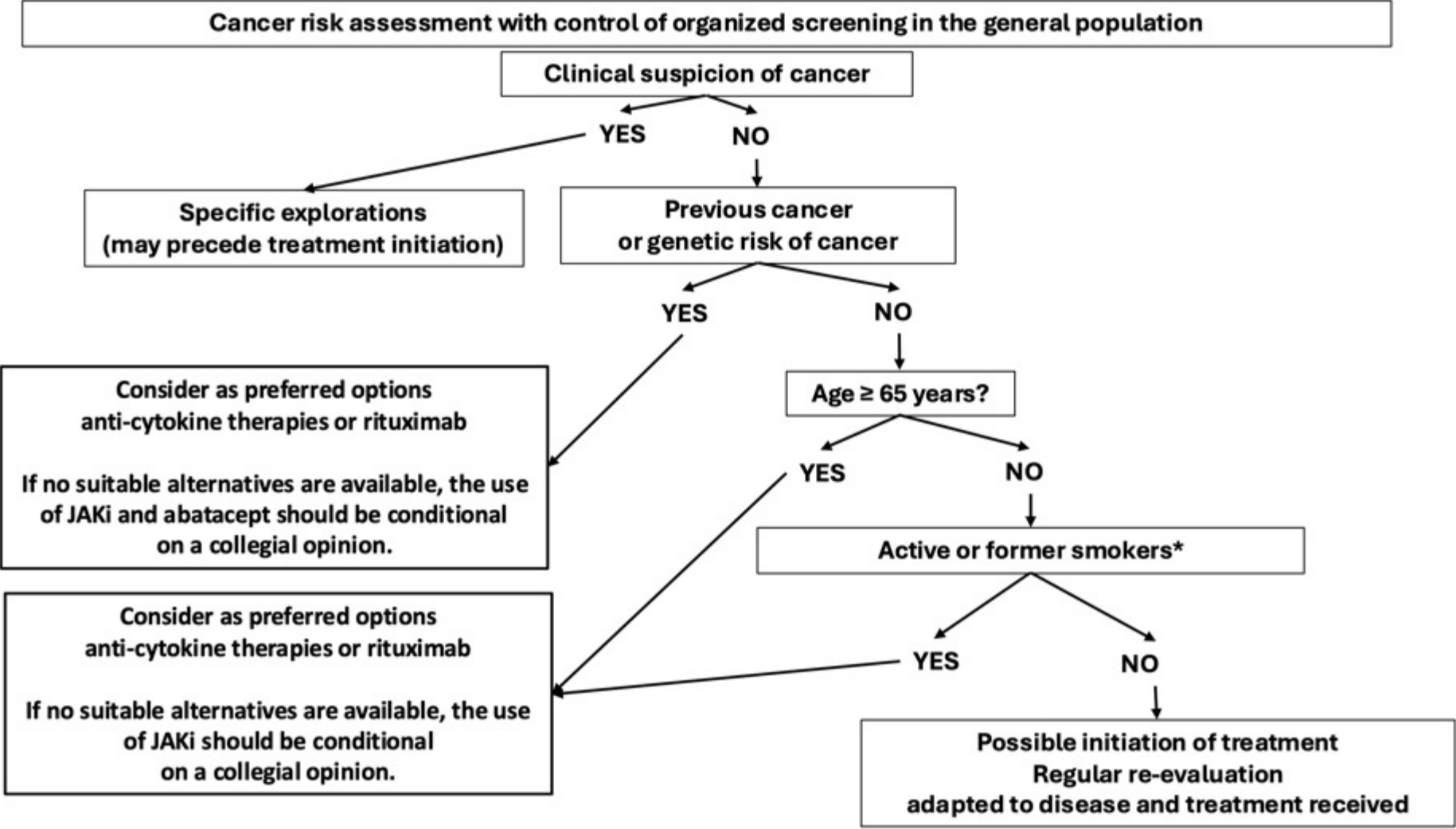


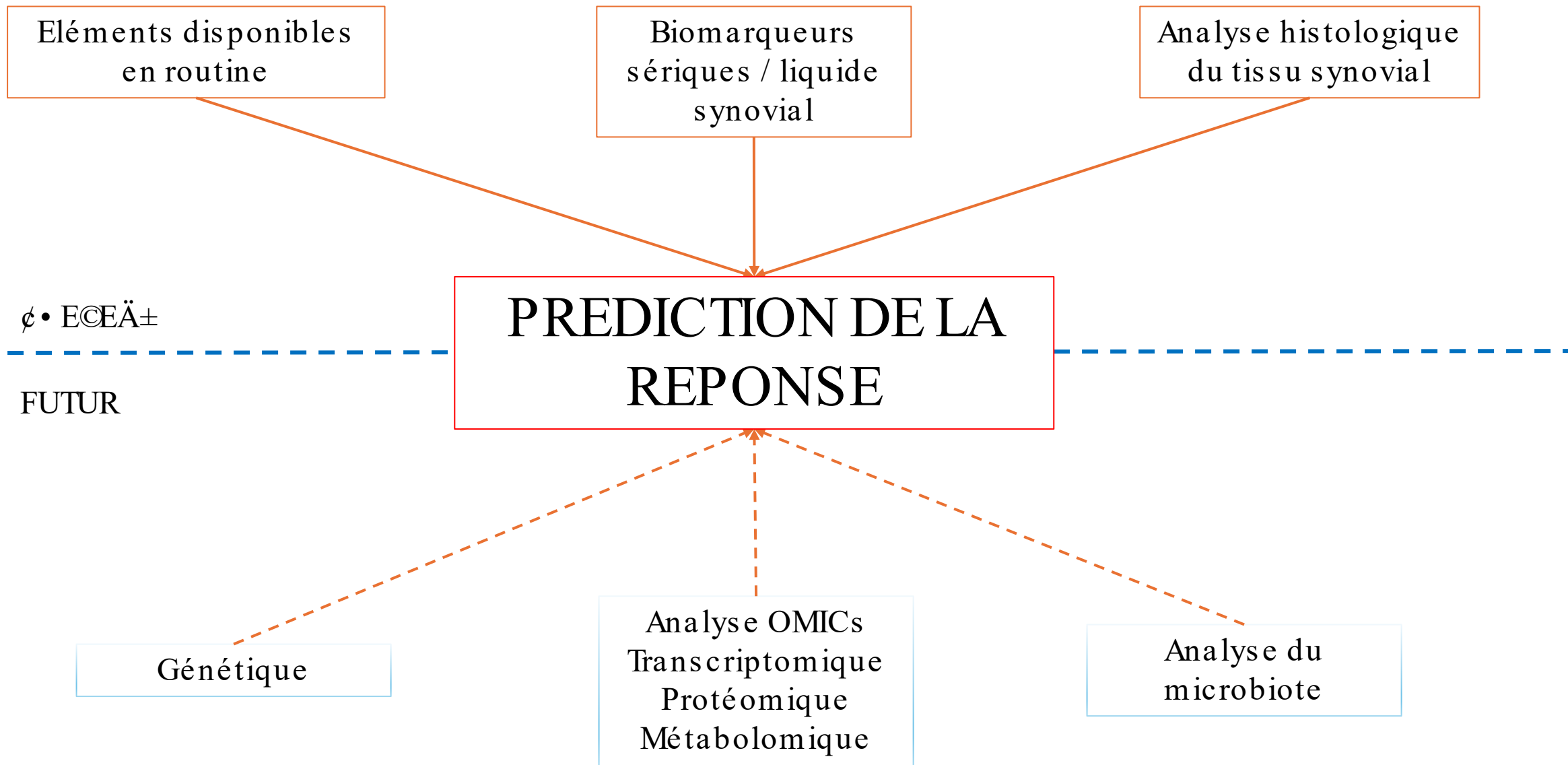


Risque tumoral-antécédent de cancer

		LoE	LoA mean (SD)	LoA ≥8/10 (%)
Overarching principles				
A	These PTC are underpinned by the EULAR recommendations for the management of inflammatory arthritis (ie, RA, SpA)	NA	9.6 (0.7)	96
B	New-onset or recurrent cancer can occur in patients with inflammatory arthritis with a history of cancer	NA	9.9 (0.2)	100
C	Individualised risk of cancer recurrence needs to be assessed based on the characteristics of the patient, cancer and the underlying inflammatory arthritis	NA	9.8 (0.6)	100
D	The rheumatologist is responsible for the management of patients with inflammatory arthritis and a history of cancer	NA	9.7 (0.7)	96
E	Treatment of patients with inflammatory arthritis and a history of cancer should aim at optimising outcomes and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist	NA	9.7 (0.8)	96
Points to consider				
1	Treating inflammatory arthritis effectively in patients with a history of cancer is important to reduce the potential associated risk of malignancy	5	8.9 (2.1)	85
2	The risk of complications associated with undertreated inflammatory activity should be balanced against the potential risk of targeted antirheumatic therapy-related cancer recurrence	5	9.8 (0.5)	96
3	The rheumatologist should engage with other specialists caring for cancer for the co-management of patients with inflammatory arthritis and a history of cancer	5	9.5 (1.1)	96
4	Appropriate targeted antirheumatic treatment can be initiated without delay in patients with cancer in remission	4	9.4 (0.9)	92
5	In patients with a history of cancer, JAK inhibitors and Abatacept may be used with caution and only in the absence of therapeutic alternatives	5	8.9 (1.1)	84
6	When targeted antirheumatic therapy is indicated in patients with a history of solid cancer*, TNF inhibitors may be preferred over other treatment options	4	9.2 (1.3)	88
7	When targeted antirheumatic therapy is indicated in patients with a history of lymphoma, B-cell-depleting therapy may be preferred over other treatment options	5	9.3 (1.1)	92
8	In patients with a malignancy not in remission and active inflammatory arthritis, the decision to start targeted antirheumatic therapy should be based on a shared decision between the patient, the specialist caring for cancer and the rheumatologist	5	9.8 (0.5)	100
*This PTC does not concern melanoma.				
JAK, Janus kinase; LoA, levels of agreement; LoE, level of evidence; PTC, points to consider; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; TNF, tumour necrosis factor.				

Algorithm for assessing cancer risk before considering the prescription of a targeted therapy



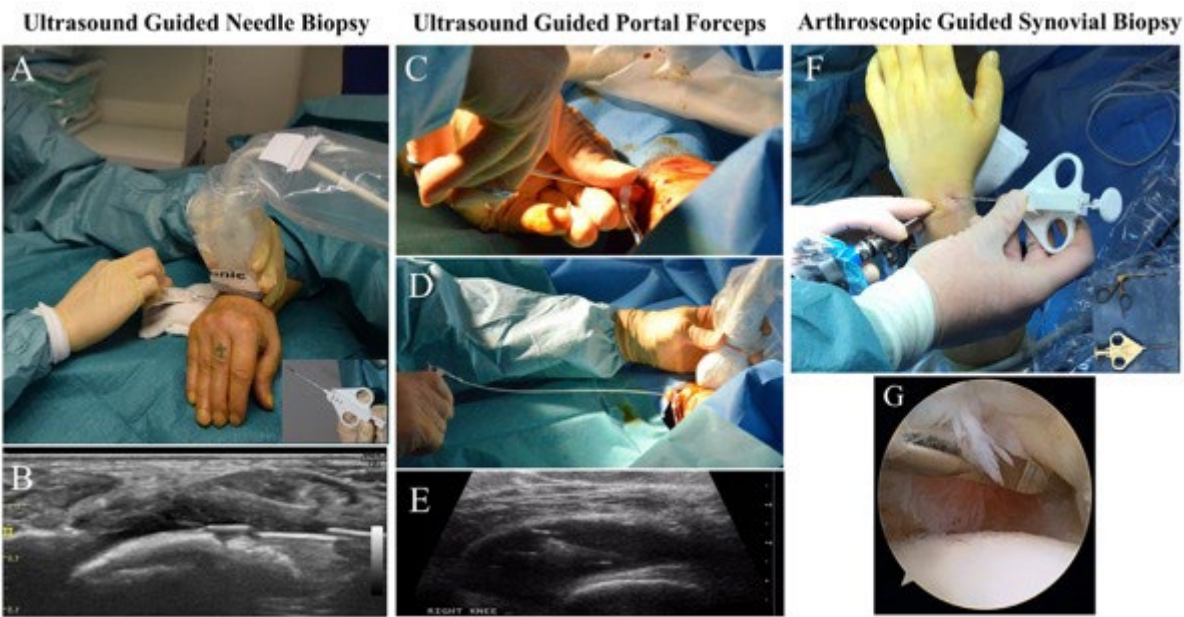
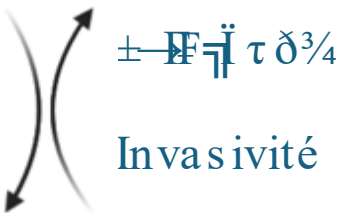


Comment étudier le tissu synovial?

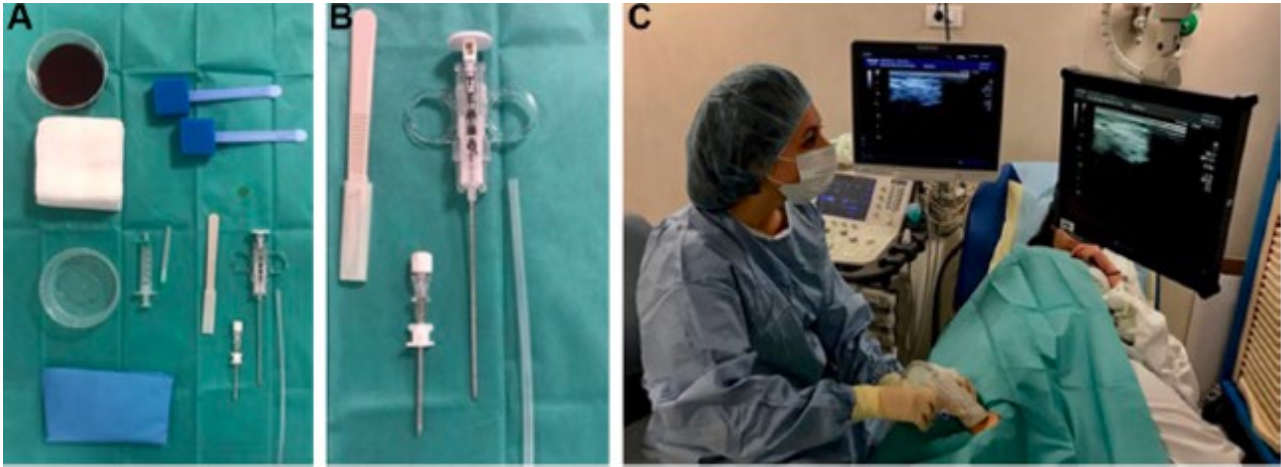
Biopsies à l'aveugle

Biopsies arthroscopiques

Biopsies synoviales échoguidées



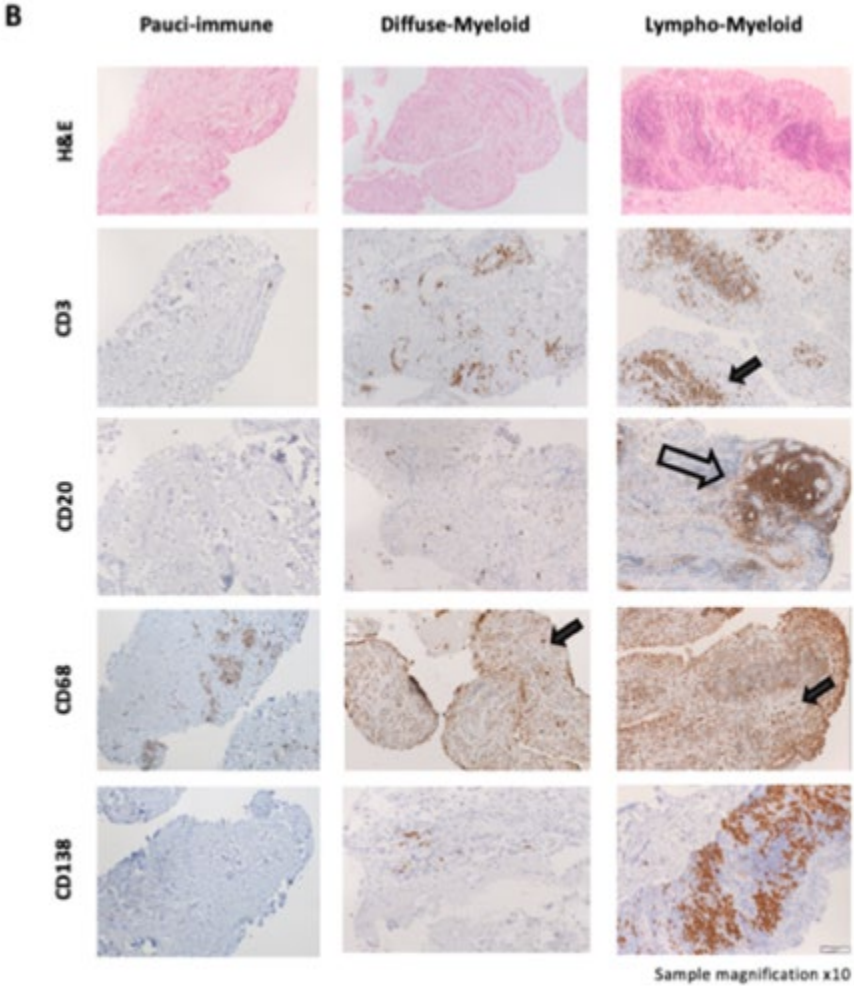
Just et al. RMD Open 2018



Najm et al. Revue du Rhum 2020

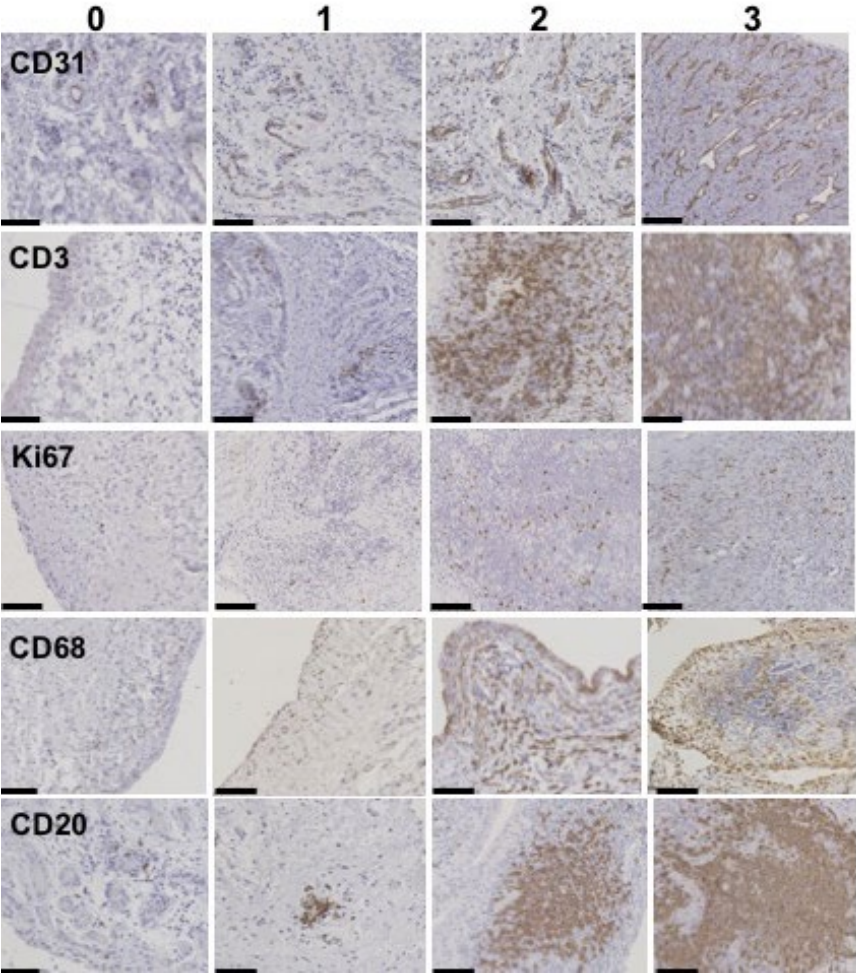
Etude histologique

Pathotypes



IMSYC

Atlas



Score

Krenn Synovitis Score	0-9
CD31	0-3
CD3	0-3
Ki67	0-3
CD68	0-3
CD20	0-3
Total	0-24

Docteur Jérôme AVOUAC

Service Rhumatologie A

Bat. Hardy

GH COCHIN

75014 PARIS

Née le 08/07/2002 Sexe : F
Prescripteur : Docteur Jérôme AVOUAC
Origine : Echo radio B
Radiologie B, Batiment OLLIER

Examen prélevé le : 21/10/2024

Examen reçu le : 21/10/2024

NIP : 8016761151

NDA :

Réf ext :

BIOPSIE SYNOVIALE GENOU DROIT

Renseignements cliniques : polyarthrite rhumatoïde.

Macroscopie :

Deux carottes beige et rougeâtres, mesurant ensemble 24 mm de longueur, ont été incluses en totalité (1 et 2, formol tamponné).

Microscopie :

Le revêtement synovio-cytaire est constitué d'une couche de cellules. Le tissu sous synovio-cytaire est infiltré par des lymphocytes à disposition péri vasculaire ainsi que des plasmocytes. Les vaisseaux sont nombreux. Il existe une lésion microscopique focale avec présence d'histiocytes en surface et de rares polynucléaires neutrophiles (bloc 1). Absence de granulome épithélioïde et géantocellulaire. Absence de dépôt de microcristaux ou d'autre nature.

CONCLUSION :

Discrète synovite subaiguë chronique.

Pathotype lymphomyéloïde

CD20 : >=2

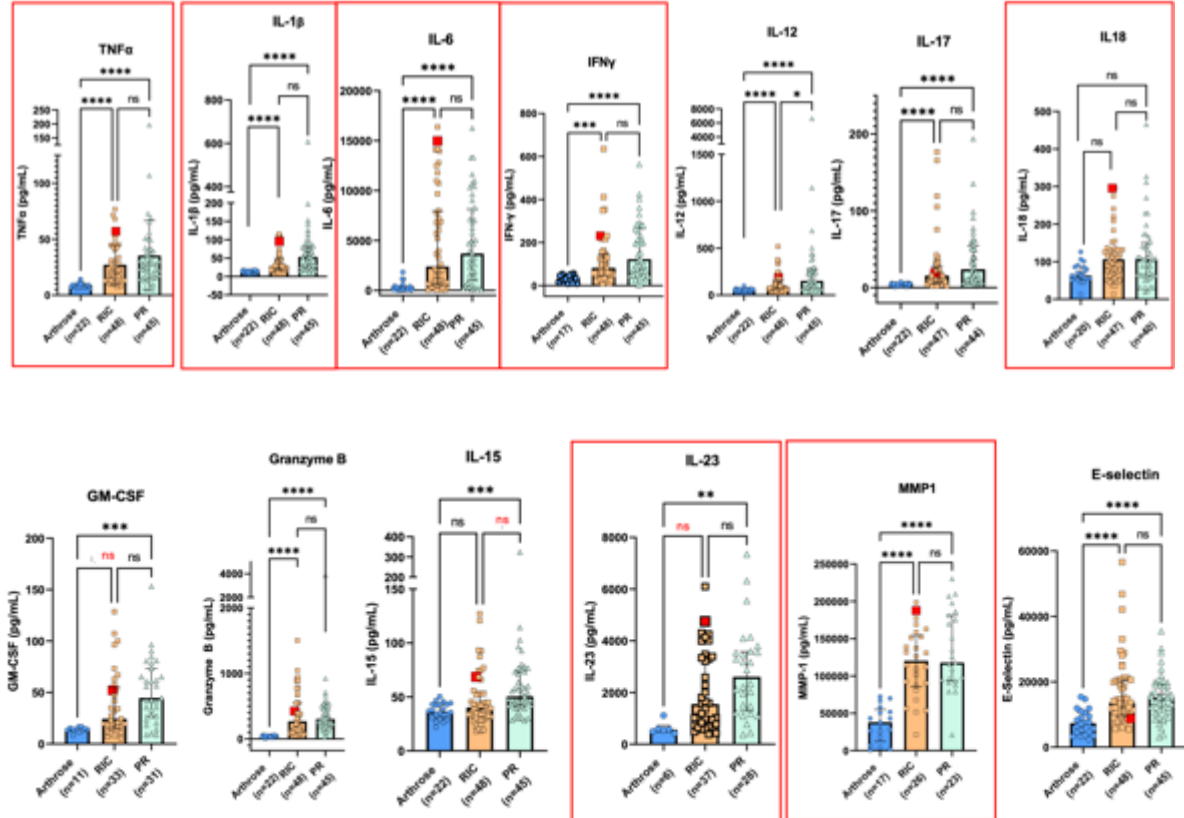
CD138 : >=2

CD68 : 2

Score de Krenn : 3

Score IMSYC : 12

	0	1	2	3
Revêtement synovio-cytaire	X			
Stroma synovial		X		
Infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire			X	
CD31		X		
CD3		X		
Ki67	X			
CD68			X	
CD20		X		



Cytokines LA

Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial

Frances Humby, Patrick Durez, Maya H Buch, Myles J Lewis, Hasan Rizvi, Felice Rivellese, Alessandra Nerviani, Giovanni Giorli, Arti Mahto, Carlomaurizio Montecucco, Bernard Lauwerys, Nora Ng, Pauline Ho, Michele Bombardieri, Vasco C Romão, Patrick Verschueren, Stephen Kelly, Pier Paolo Sainaghi, Nagui Gendi, Bhaskar Dasgupta, Alberto Cauli, Piero Reynolds, Juan D Cañete, Robert Moots, Peter C Taylor, Christopher J Edwards, John Isaacs, Peter Sasieni, Ernest Choy, Costantino Pitzalis, on behalf of the R4RA collaborative group

- Essai R4RA dédié à une population en échec aux anti-TNF
- 50% des PR ont peu ou pas de lymphocytes B au sein de la synoviale. Préférable de les traiter avec un anti-IL6R ?
- Phase IV de 48 semaines, se basant sur les résultats d'une biopsie synoviale, multicentrique, en ouvert, randomisé (rituximab vs tocilizumab) réalisée dans 19 centres (Royaume Uni, Belgique, Italie, Portugal, et Espagne).

Biopsie synoviale

- D'une articulation active
- Arthroscopie ou échographie
- 6-8 biopsies
- Analyse histologique centralisée avec marquage CD20, CD3, CD138 et CD68
- Analyse aussi transcriptomique
- Classification en :
 - Riche en B
 - Non riche en B
 - Parmi le groupe riche en B, classification en GC+ si présence de CD21+ DC



Réponse clinique à la 16ème semaine en ITT dans le groupe pauvre en B

	Histological classification				RNA sequencing classification			
	Rituximab (n=38)	Tocilizumab (n=41)	Treatment effect	Unadjusted p value	Rituximab (n=33)	Tocilizumab (n=32)	Treatment effect	Unadjusted p value
Primary endpoint*								
CDAI $\geq$ 50% improvement at week 16	17 (45%)	23 (56%)	11% (-11 to 33)	0.31	12 (36%)	20 (63%)	26% (3 to 50)	0.035
Supplementary endpoint*								
CDAI $\geq$ 50% improvement and CDAI $\leq$ 10.1 at week 16	9 (24%)	19 (46%)	23% (2 to 43)	0.035	4 (12%)	16 (50%)	38% (17 to 59)	0.0012
Binary secondary endpoints*								
CDAI $\leq$ 10.1 at week 16	11 (29%)	19 (46%)	17% (-3 to 38)	0.11	5 (15%)	16 (50%)	35% (14 to 56)	0.0036
DAS28-ESR $\leq$ 3.2 at week 16	10 (26%)	18 (44%)	18% (-4 to 38)	0.10	6 (18%)	17 (53%)	35% (13 to 57)	0.0032
DAS28-CRP $\leq$ 3.2 at week 16	12 (32%)	19 (46%)	15% (-7 to 36)	0.18	7 (21%)	16 (50%)	29% (7 to 51)	0.015
DAS28-ESR $\leq$ 2.6 at week 16	6 (16%)	15 (37%)	21% (2 to 40)	0.037	3 (9%)	13 (41%)	32% (12 to 51)	0.004
DAS28-CRP $\leq$ 2.6 at week 16	7 (18%)	13 (32%)	13% (-6 to 32)	0.17	4 (12%)	10 (31%)	19% (0 to 39)	0.076
Moderate or good EULAR DAS28-ESR response at week 16	25 (66%)	36 (88%)	22% (4 to 40)	0.031	21 (64%)	30 (94%)	30% (12 to 49)	0.0053
Moderate or good EULAR DAS28-CRP response at week 16	22 (58%)	32 (78%)	20% (0 to 40)	0.054	18 (55%)	27 (84%)	30% (9 to 51)	0.015
Continuous secondary endpoints†								
CDAI, least squares mean change at week 16	-12.1 (1.9)	-15.7 (1.9)	3.6 (-1.7 to 8.9)	0.18	-10.9 (2.0)	-17.2 (2.0)	6.3 (0.7 to 12.0)	0.029
DAS28-ESR, least squares mean change at week 16	-1.5 (0.2)	-2.6 (0.2)	1.1 (0.5 to 1.7)	0.0006	-1.3 (0.2)	-2.8 (0.2)	1.5 (0.9 to 2.2)	<0.0001
DAS28-CRP, least squares mean change at week 16	-1.3 (0.2)	-2.0 (0.2)	0.7 (0.1 to 1.3)	0.032	-1.1 (0.2)	-2.1 (0.2)	1.0 (0.4 to 1.6)	0.0021
HAQ, least squares mean change at week 16	-0.3 (0.1)	-0.4 (0.1)	0.1 (-0.1 to 0.3)	0.40	-0.2 (0.1)	-0.2 (0.1)	<0.1 (-0.2 to 0.2)	0.91
FACIT, least squares mean change at week 16	1.6 (1.1)	5.6 (1.1)	-4.0 (-7.2 to -0.8)	0.015	2.1 (1.4)	4.9 (1.4)	-2.8 (-6.9 to 1.2)	0.16
SF36-PCS, least squares mean change at week 16	4.1 (1.5)	7.3 (1.5)	-3.2 (-7.4 to 0.9)	0.12	3.5 (1.5)	4.3 (1.5)	-0.8 (-5.0 to 3.5)	0.72
SF36-MCS, least squares mean change at week 16	-0.7 (1.6)	2.1 (1.6)	-2.8 (-7.3 to 1.8)	0.22	0.9 (1.8)	4.5 (1.9)	-3.7 (-8.8 to 1.5)	0.16

Réponse clinique à la 16ème semaine en ITT dans le groupe riche en B

	Histological classification				RNA sequencing classification			
	Rituximab (n=33)	Tocilizumab (n=31)	Treatment effect	Unadjusted p value	Rituximab (n=30)	Tocilizumab (n=29)	Treatment effect	Unadjusted p value
Primary endpoint*								
CDAI $\geq$ 50% improvement at week 16	13 (39%)	16 (52%)	12% (-12 to 37)	0.33	15 (50%)	14 (48%)	-2% (-27 to 24)	0.89
Supplementary endpoint*								
CDAI $\geq$ 50% improvement and CDAI $\leq$ 10.1 at week 16	5 (15%)	11 (36%)	20% (-1 to 41)	0.085	7 (23%)	9 (31%)	8% (-15 to 30)	0.51
Binary secondary endpoints*								
CDAI $\leq$ 10.1 at week 16	7 (21%)	12 (39%)	18% (-5 to 40)	0.13	10 (33%)	10 (35%)	1% (-23 to 25)	0.93
DAS28-ESR $\leq$ 3.2 at week 16	8 (24%)	13 (42%)	18% (-5 to 40)	0.13	9 (30%)	10 (35%)	5% (-19 to 28)	0.71
DAS28-CRP $\leq$ 3.2 at week 16	12 (36%)	13 (42%)	6% (-18 to 30)	0.65	14 (47%)	11 (38%)	-9% (-34 to 16)	0.50
DAS28-ESR $\leq$ 2.6 at week 16	2 (6%)	11 (36%)	29% (11 to 48)	0.0047	3 (10%)	10 (35%)	25% (4 to 45)	0.03
DAS28-CRP $\leq$ 2.6 at week 16	4 (12%)	9 (29%)	17% (-3 to 36)	0.12	4 (13%)	8 (28%)	14% (-6 to 35)	0.21
Moderate or good EULAR DAS28-ESR response at week 16	25 (76%)	27 (87%)	11% (-8 to 30)	0.34	24 (80%)	24 (83%)	3% (-17 to 23)	1.00
Moderate or good EULAR DAS28-CRP response at week 16	23 (70%)	25 (81%)	11% (-10 to 32)	0.31	23 (77%)	23 (79%)	3% (-19 to 24)	0.81
Continuous secondary endpoints†								
CDAI, least squares mean change at week 16	-13.2 (2.1)	-14.2 (2.1)	1.0 (-4.9 to 6.8)	0.73	-15 (2.1)	-14.1 (2.2)	-0.5 (-6.5 to 5.6)	0.88
DAS28-ESR, least squares mean change at week 16	-1.5 (0.2)	-2.6 (0.2)	1.1 (0.5 to 1.8)	0.0009	-1.7 (0.2)	-2.4 (0.2)	0.7 (0.1 to 1.4)	0.026
DAS28-CRP, least squares mean change at week 16	-1.5 (0.2)	-2.0 (0.2)	0.6 (-0.0 to 1.1)	0.059	-1.7 (0.2)	-1.9 (0.2)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.34
HAQ, least squares mean change at week 16	-0.3 (0.1)	-0.4 (0.1)	0.1 (-0.2 to 0.4)	0.41	-0.3 (0.1)	-0.5 (0.1)	0.2 (-0.0 to 0.5)	0.085
FACIT, least squares mean change at week 16	8.5 (1.9)	7.8 (2.0)	0.7 (-4.8 to 6.3)	0.79	6.9 (1.8)	8.34 (1.9)	-1.5 (-6.7 to 3.8)	0.58
SF36-PCS, least squares mean change at week 16	7.0 (2.0)	8.5 (2.1)	-1.5 (-7.2 to 4.2)	0.59	6.9 (1.9)	10.9 (2.1)	-4.0 (-9.6 to 1.6)	0.16
SF36-MCS, least squares mean change at week 16	5.4 (2.2)	3.3 (2.4)	2.1 (-4.5 to 8.5)	0.53	4.4 (2.3)	3.01 (2.5)	1.4 (-5.4 to 8.2)	0.68



OPEN ACCESS

EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ,^{1,2} Nadia MT Roodenrijs ,³ Paco MJ Welsing,³ Melinda Kedves ,⁴ Attila Hamar,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷ Margot Bakkers,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹ Zoltan Szekanecz ,⁵ Ernest Choy,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹ Johannes WG Jacobs ,³ Rinie Geenen,¹² Hans WJ Bijlsma,³ Angela Zink,¹³ Daniel Aletaha ,¹⁴ Leonard Schoneveld,¹⁵ Piet van Riel,¹⁶ Loriane Gutermann,¹⁷ Yeliz Prior,¹⁸ Elena Nikiphorou ,¹⁹ Gianfranco Ferraccioli ,²⁰ Georg Schett ,²¹ Kimme L Hyrich,^{22,23} Ulf Mueller-Ladner,²⁴ Maya H Buch ,^{22,23,25} Iain B McInnes,²⁶ Désirée van der Heijde ,²⁷ Jacob M van Laar³

Définition EULAR PR difficile à traiter

Définition de l'EULAR des PR difficiles à traiter

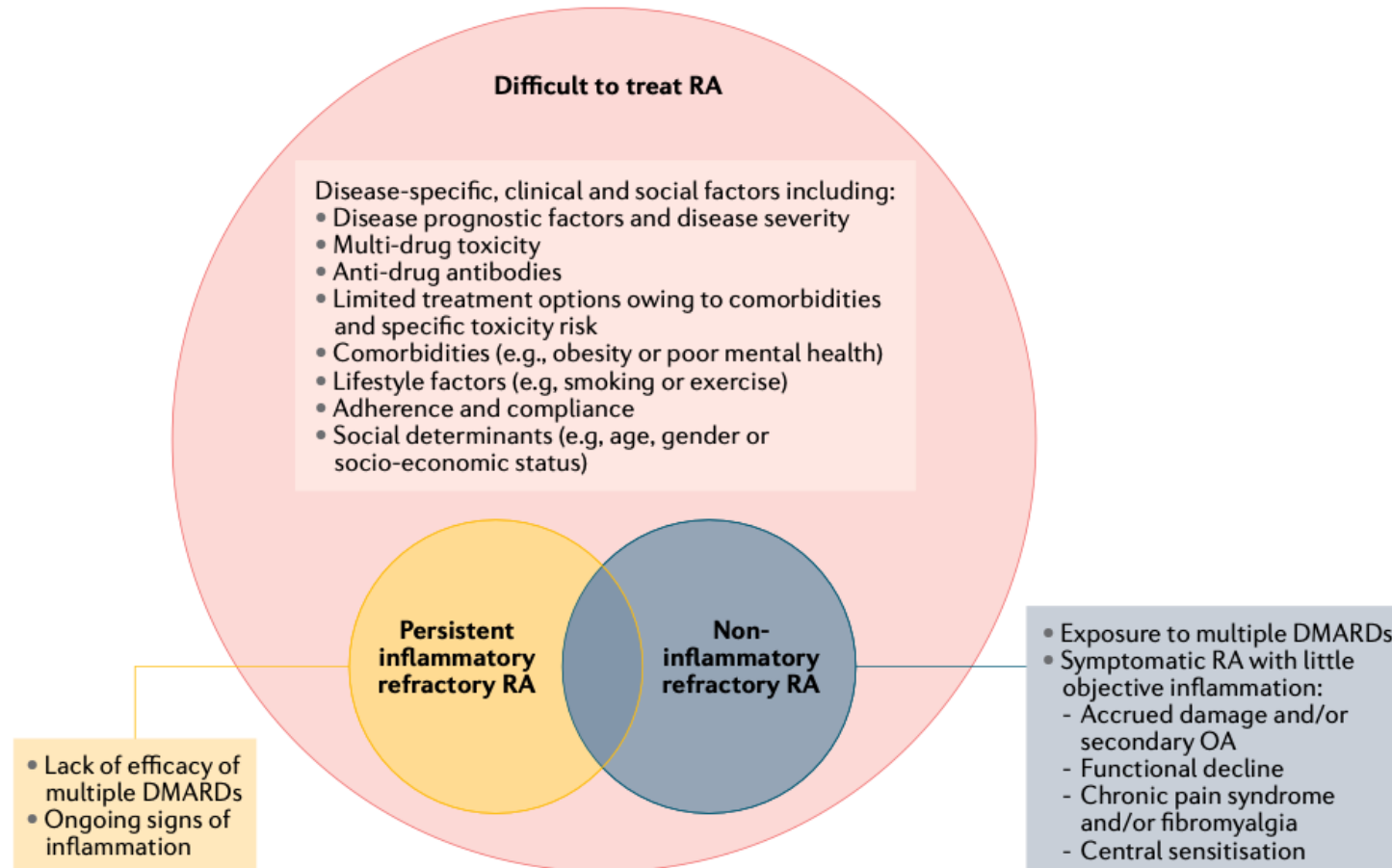
1. Traitement selon les recommandations de l'EULAR et échec d'au moins 2 b/tsDMARD, de mécanisme d'action différent, * après échec des csDMARD (sauf contre-indication). **
2. Signes évocateurs d'une maladie active/évolutive, définis comme ≥ 1 parmi :
 - Au moins une activité modérée de la maladie (selon des mesures composites validées, par exemple, DAS28 $> 3,2$ ou CDAI > 10).
 - Signes (cliniques, biologiques et/ou d'imagerie) et/ou symptômes suggérant une maladie active (liée aux articulations ou extra-articulaire).
 - Incapacité de diminuer le traitement par corticoïdes (en dessous de 7,5 mg/jour de prednisone ou équivalent)
 - Progression radiographique rapide (avec ou sans signes de maladie active), définie comme un changement du score de Sharp modifié par van der Heijde ≥ 5 points à 1 an.
 - Maladie bien contrôlée selon les normes ci-dessus, mais présentant toujours des symptômes de PR qui entraînent une réduction de la qualité de vie.
3. La prise en charge des signes et/ou symptômes est perçue comme problématique par le rhumatologue et/ou le patient.

Les trois critères doivent être présents afin de définir une PR difficile à traiter.

*Sauf restriction d'accès au traitement due à des facteurs socio-économiques.

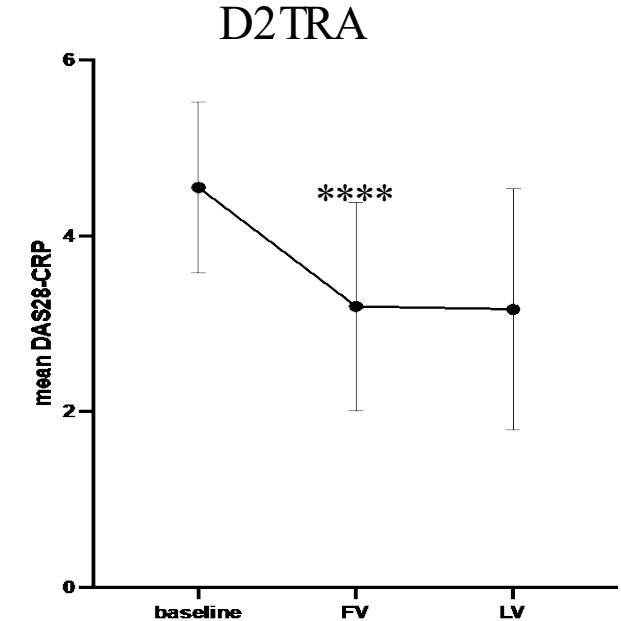
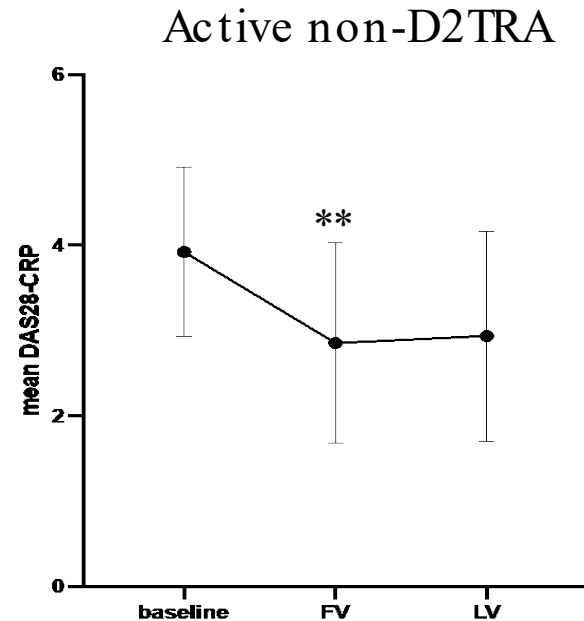
**Si le traitement par csDMARD est contre-indiqué, l'échec de ≥ 2 b/tsDMARD avec des mécanismes d'action différents est suffisant.

Différence entre les formes persistantes inflammatoires et non-inflammatoires



JAKi et polyarthrite difficile à traiter?

- ✓ Etude monocentrique observationnelle
- ✓ 83 PR sous JAKi (82% femmes)
- ✓ Durée moyenne maladie: 16 ans
- ✓ 45 D2TRA
 - ✓ Echec à au moins 2 traitements ciblés de mécanisme d'action différent
 - ✓ Signes objectifs d'activité de la maladie
- ✓ 29 non D2TRA avec signes objectifs d'activité
- ✓ 2 visites (une à 6 mois en une seconde finale à 15±10 mois)
- ✓ CJP: variation du DAS28 entre les 2 groupes



*Ajustement sur âge, sexe, durée de la maladie, nombre d'articulations douloureuses à l'inclusion; nombre et durée d'exposition aux traitements ciblés antérieurs

Proportion de rémission / faible activité (DAS28 <3,2)

D2TRA vs non-D2TRA actifs

- ✓ Première visite: 63% vs. 68%, $p=0,66$
- ✓ Dernière visite: 52% vs. 57%, $p=0,68$

Etude CRI-RA

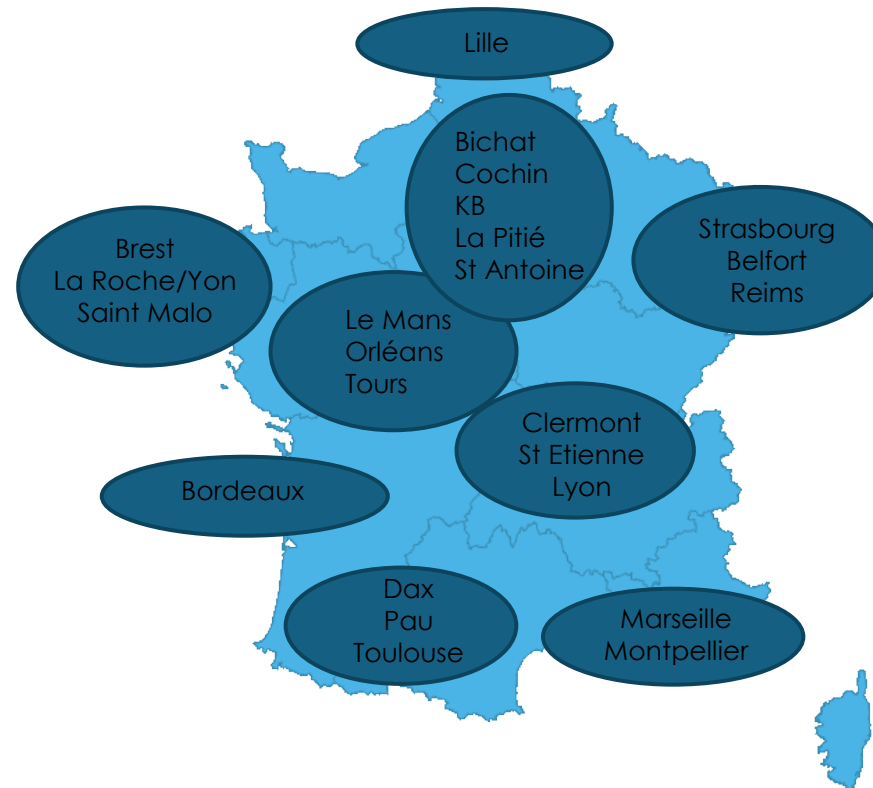
Efficacité et tolérance de la combinaison baricitinib/adalimumab vs. baricitinib seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde: essai clinique randomisé versus placebo de phase III

GENERALITES

Design général de l'étude :

- Phase 3 multicentrique comparatif de supériorité en double insu randomisé
- Durée de la période d'inclusion : 30 mois
- Durée de la participation par patient : 12 mois
- Durée de l'étude : 42 mois
- Nombre de patients : 178
89 bras COMBI / 89 bras MONO

Nombre de centres : 25



Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Lucas Guillo^{a,*,*}, Benoit Flachaire^{b,*,*}, Jérôme Avouac^c, Catherine Dong^d, Maria Nachury^e, Guillaume Bouguen^f, Anthony Buisson^g, Ludovic Cailla^h, Mathurin Fumeryⁱ, Cyrielle Gilletta^j, Xavier Hébuterne^k, Pierre Lafforgue^b, David Laharie^l, Emmanuel Mahé^m, Hubert Marotteⁿ, Stéphane Nancey^o, Sébastien Ottaviani^p, Jean-Hugues Salmon^q, Guillaume Savoye^r, Mélanie Serrero^a, Mathieu Uzzan^s, Manuelle Viguiet^t, Christophe Richez^u, Laurent Peyrin-Biroulet^v, Philippe Seksik^w, Thao Pham^b, For the COMBIO Study Group¹

ABSTRACT NUMBER: 1460

Safety and Effectiveness of 97 Combinations of Targeted Therapies in Immune Mediated Inflammatory Diseases : Preliminary Data from the COMBATT Registry

Lou Kawka¹, Jacques-Eric Gottenberg², Jérôme Avouac³, OLIVIER BROCCQ⁴, GILLES HAYEM⁵, Xavier Mariette⁶, Alain Meyer⁷, BENOIT FLACHAIRE⁸, OLIVIER FOGEL⁹, ARTHUR GANDIOLLE¹⁰, MANON LESTURGIE¹¹, JEAN-FRANCOIS KLEINMANN¹², Samira Ahmed Yahia¹³ and Thao Pham¹⁴, ¹Hôpital Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, Alsace, France, ²Rheumatology Department, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France, ³Rheumatology A Department, Hôpital Cochin, AP-HP Centre - Université Paris Cité, Paris, France, ⁴Service de Rhumatologie, centre hospitalier Princesse-Grâce, Monaco, Monaco, ⁵Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France, ⁶Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France, ⁷UR3072, Physiology Department, Rheumatology Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France, ⁸Aix Marseille University, Marseille, France, ⁹AP-HP, Paris, France, ¹⁰Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France, ¹¹Cochin hospital, Paris, France, ¹²Rheumatology department strasbourg, Strasbourg, France, ¹³Hôpital Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France, ¹⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Meeting: **ACR Convergence 2024**

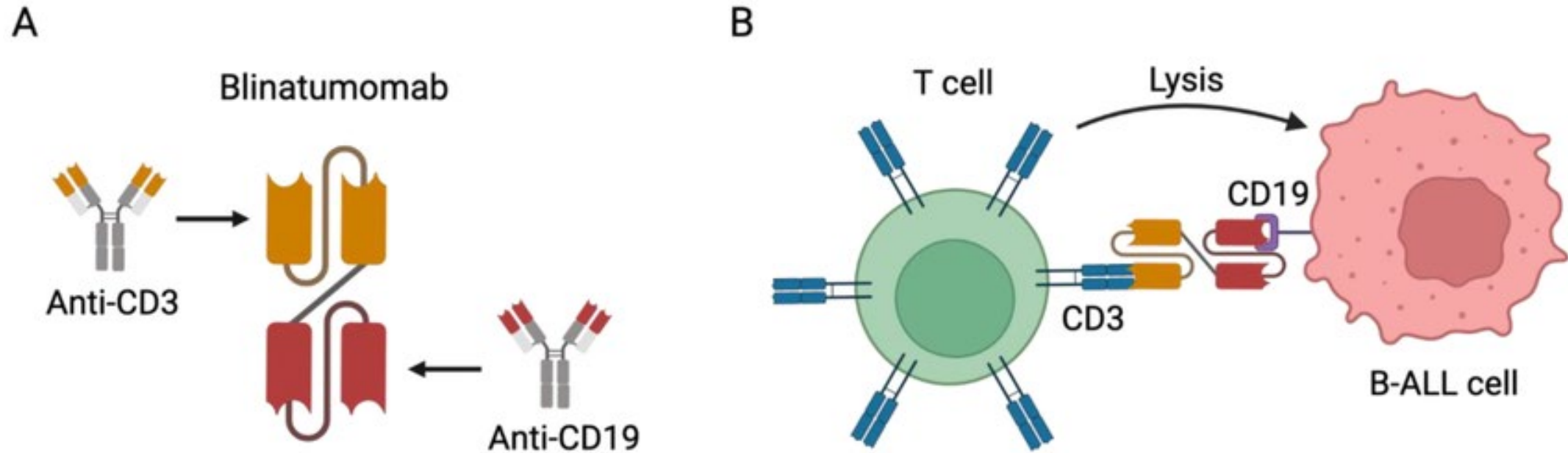
	All (n=97)	1 refractory IMID (n=57)	2 related IMIDs (n=21)	2 unrelated IMIDs (n=19)
Anti-TNF + JAKi, n (%)	22 (22.7)	21 (36.8)	-	1 (5.3)
Anti-TNF + Anti-IL-23, n (%)	16 (16.5)	13 (22.8)	2 (9.5)	1 (5.3)
Anti-TNF + Anti-IL-12/23, n (%)	11 (11.3)	-	9 (42.9)	2 (10.5)
Anti-TNF + Vedolizumab, n (%)	6 (6.2)	-	6 (28.6)	-
Anti-TNF + Anti-IL4/13, n (%)	3 (3.1)	-	-	3 (15.8)
Anti-TNF + Anti-CD20, n (%)	2 (2.1)	2 (3.5)	-	-
Anti-TNF + IL-17, n (%)	1 (1.0)	-	-	1 (5.3)
Anti-TNF + Anti-IgE, n (%)	1 (1.0)	-	-	1 (5.3)
CTLA4-Ig + JAKi, n (%)	5 (5.2)	5 (8.8)	-	-
CTLA4-Ig + Anti-IL-5, n (%)	1 (1.0)	-	-	1 (5.3)
CTLA4-Ig + Anti-IL-6, n (%)	1 (1.0)	1 (1.8)	-	-
Anti-CD20 + Anti-BAFF, n (%)	6 (6.2)	2 (3.5)	2 (9.5)	2 (10.5)
Anti-CD20 + JAKi, n (%)	4 (4.1)	4 (7.0)	-	-
Anti-CD20 + Anti-IL-6, n (%)	3 (3.1)	3 (5.3)	-	-
Anti-CD20 + CTLA4-Ig, n (%)	1 (1.0)	1 (1.8)	-	-
Anti-CD20 + Anti-IL-17, n (%)	1 (1.0)	-	-	1 (5.3)
Anti-IL-17 + Anti-IL-5, n (%)	3 (3.1)	-	-	3 (15.8)
Anti-IL-17 + JAKi, n (%)	1 (1.0)	1 (1.8)	-	-
Anti-IL-6 + JAKi, n (%)	2 (2.1)	2 (3.5)	-	-
Anti-IL-6 + Anti-IL-5, n (%)	2 (2.1)	-	-	2 (10.5)
Anti-IL-23 + JAKi, n (%)	2 (2.1)	1 (1.8)	1 (4.8)	-
Anti-IL-12/23 + JAKi, n (%)	1 (1.0)	-	1 (4.8)	-
Anti-IL-12/23 + Anti-IL-1, n (%)	1 (1.0)	-	-	1 (5.3)
Anti-IL-1 + JAKi, n (%)	1 (1.0)	1 (1.8)	-	-

Parmi les 46 combinaisons pour 36 patients avec une IMID réfractaire et au moins une visite de suivi (médiane de 6 mois) :

- 20 (43,5 %) ont été efficaces
- 6 (13,0 %) ont été partiellement efficaces
- 2 (4,3 %) ont été initialement efficaces, puis ont perdu leur efficacité.
- 16 (34,8 %) ont été inefficaces

12 événements indésirables graves sont survenus (19,6/100 PA) :
9 infections sévères, 2 cytopénies, 1 VTE

Tcell engagers (Bites): blinatumomab



Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis

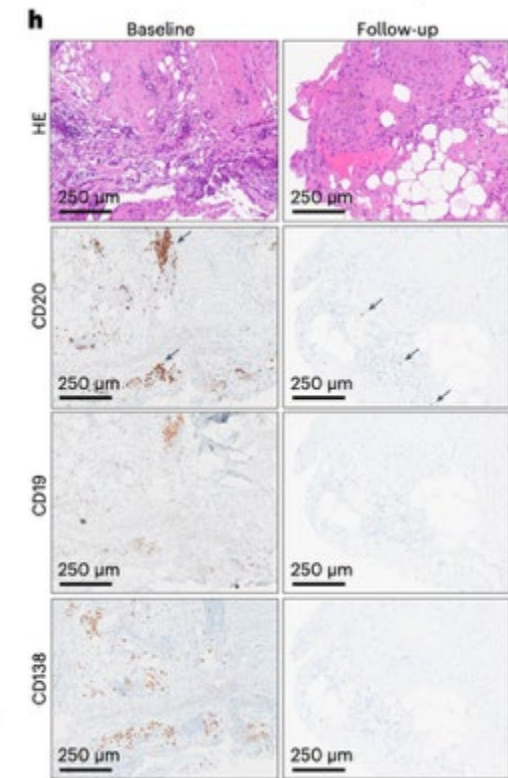
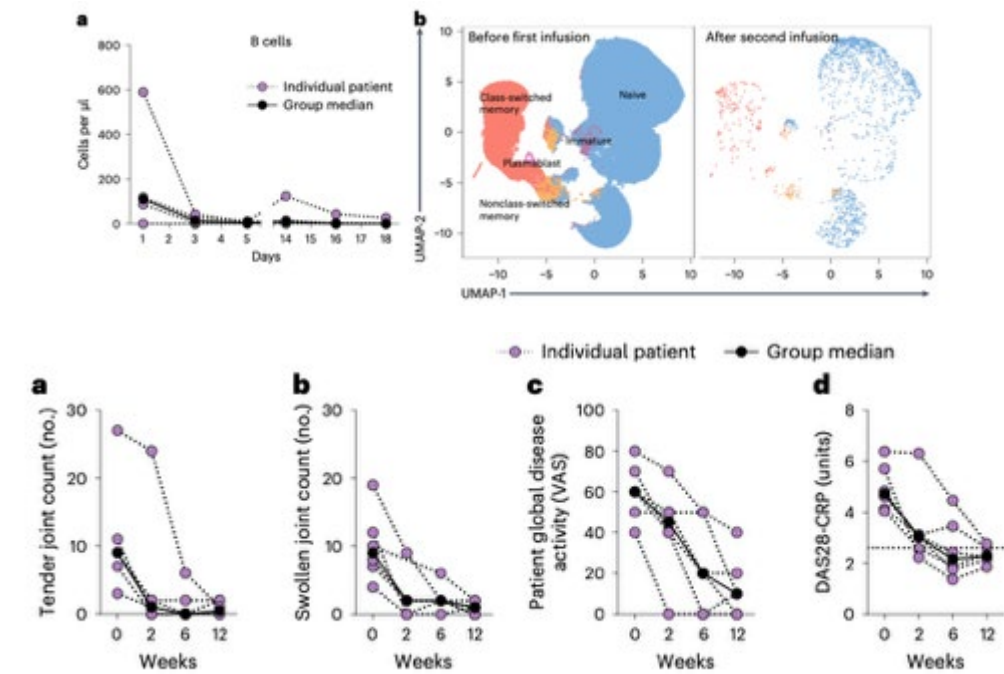
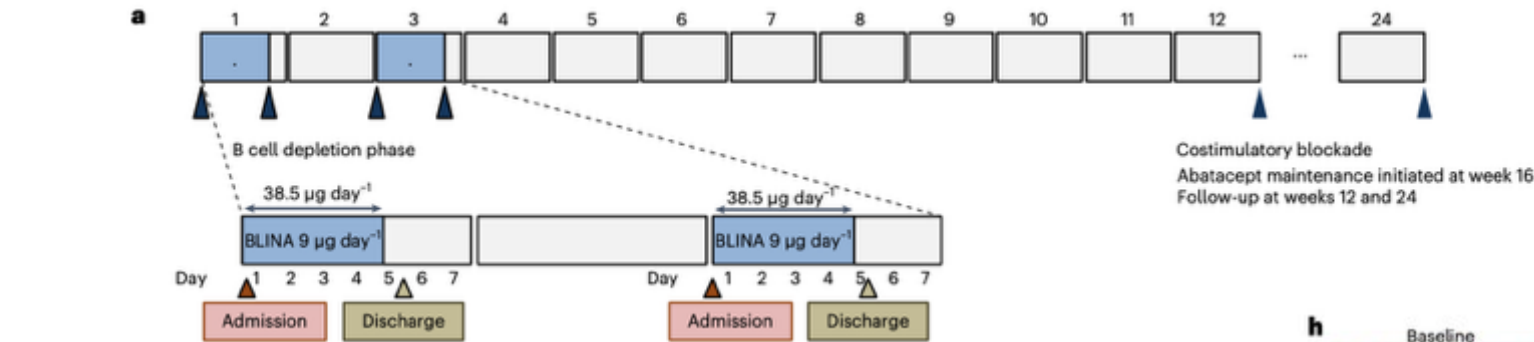


Table 1 | Baseline characteristics of refractory rheumatoid arthritis patients

Patient no.	1	2	3	4	5	6
Demographic characteristics						
Age (years)	55	48	51	31	60	55
Sex	M	F	F	F	M	M
Body mass index	28	33	23	25	35	21
Disease-specific characteristics						
Disease duration (years)	6	4	27	6	18	3
DAS28 (units)	5.70	5.54	5.52	4.62	4.05	4.13
Tender joint count (no.)	27	11	3	9	7	9
Swollen joint count (no.)	10	12	19	4	2	7
Global activity (VAS) (mm)	81	72	47	62	51	61
Global pain (VAS) (mm)	62	60	41	56	58	61
Health assessment questionnaire (units)	1.75	1.38	1.75	1.0	1.5	1.75
ACPA (U l ⁻¹)	0.8	155	2	301	163	64
RF (U l ⁻¹)	<5	417	165	18	222	64
CRP (mg l ⁻¹)	3.6	13.2	23.7	4.5	3.2	0.5
Previous antirheumatic treatments						
Methotrexate	+	+	+	+	+	+
Leflunomide	+	+	+	+	+	+
TNF inhibitor	+	+	+	+	+	+
IL-6 inhibitor	+	-	+	+	+	+
Upadacitinib	+	+	+	+	+	+
Baricitinib	+	-	+	+	+	+
Filgotinib	+	-	-	+	-	+
Tofacitinib	-	-	+	-	-	-
Abatacept	+	+	+	-	-	-
Rituximab	+	-	+	-	+	-
Last antirheumatic treatment						
Methotrexate	+	+	+	-	+	-
Filgotinib	+	-	-	+	-	+
Adalimumab	-	+	+	-	-	+
Rituximab	-	-	-	-	+	-

VAS, visual analog scale.

Synthèse

🎯 4 | $\frac{3}{4} = \frac{3}{4}$ $\frac{3}{4} = \frac{3}{4}$ $\frac{3}{4} = \frac{3}{4}$

→ $\frac{1}{F} \sigma_{\text{eff}} = \frac{1}{F} \left(\frac{1}{2} \sigma_{\text{eff}} + \frac{1}{2} \sigma_{\text{eff}} \right) = \frac{1}{F} \sigma_{\text{eff}}$

 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ $\text{F}=\text{N}-\text{N}=\text{N}$ $\text{O}=\text{N}-\text{N}=\text{N}$

[illegible]

  $\tau^{3/4}$  $\text{ك}^{3/4}$  n  F  T  A

✓ $\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} m v^2 \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} m \left(\frac{dx}{dt} \right)^2 \right) = m \frac{dx}{dt} \frac{d^2x}{dt^2} = m v \frac{d^2x}{dt^2}$

✓ $\frac{1}{n} \rightarrow \frac{1}{n} \cdot \frac{n}{n} = \frac{1 \cdot n}{n \cdot n} = \frac{n}{n^2} = \frac{1}{n}$

✓ فففف ٣/٤ دد ٥/٤ ع خ • لعل ©

[illegible]



































□ 9 ¢ u □ ř ♣ ã Ï | لى | Ï ♯ δ³/₄ □

9 • c P P / 4 F F / 4 S H I I σ σ I I π τ κ ♣ F σ η ♯ L L 3 / 4 G G 3 / 4 τ ψ x • κ λ λ κ un ♯ L L I τ ψ A [□

[illegible]

 ك ٣/٤ ل ١٢ ك F × ٣/٤ ð ñ ٣/٤ ٣/٤ ف ð ñ ك

[illegible][illegible]

◆ $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

[illegible]