RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Karine BROCHARD (Avril 2018)

Résumé

Risque de rechute, à quel moment la rechute et facteurs prédictifs de rechute après arrêt des anti-TNF chez les enfants avec une forme polyarticulaire d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en rémission clinique.

Méthode

Cette étude multicentrique prospective américaine (16 centres hospitaliers tertiaires) a comporté 2 phases conduites sur 14 mois:

- 1ère phase : 137 patients âgés de 4 à 20 ans, avec un diagnostic d'AJI polyarticulaire facteur rhumatoide positif (12%) ou négatif (85%) ou d'AJI oligoarticulaire étendue (13%), en rémission clinique (selon les critères provisoires de l'ACR) sous anti-TNF, soit Etanercept (77%), Adalimumab (18%) ou Infliximab (5%) ont été inclus. Ces patients pouvaient recevoir des doses stables d'AINS, de Méthotrexate, ou autres DMARDs (à l'exception du rituximab) et une faible dose de corticoides (prednisone ≤0.2mg/kg/j ou ≤10mg/jour) à l'inclusion et ils devaient alors les continuer jusqu'à la fin de l'étude.

- 2ème phase : à 6 mois de leur inclusion, 106 patients (77.4%) avaient toujours une maladie inactive, et étaient éligibles pour un arrêt de leur anti-TNF (sans paliers de diminution). Ils ont été ensuite suivis à M1, M2, M3, M4, M6 et M8.

La rechute était définie par une aggravation d'au moins 30% d'un des 6 critères AJI de l'ACR et aussi une augmentation d'au moins 2 unités sur l'échelle d'EVA (0-10 unités) médecin ou parent/patient, ≥ deux articulations avec une arthrite active ou avec une mobilité réduite, une augmentation d'au moins 0.125 du questionnaire CHAQ et une VS anormale. Si le patient présentait une uvéite, il était considéré comme « rechuteur ».

Résultats

Pendant la 1ère phase de 6 mois, les garçons (p=0.04) sont restés plus facilement en rémission sous anti-TNF, contrairement aux patients avec une AJI polyarticulaire FR positif (p=0.04). L'Etanercept, 1er anti-TNF utilisé, apparait significativement associé au maintien d'une maladie inactive (p=0.04), non la présence d'ACAN ou le traitement par Méthotrexate.

39 des 106 patients (37%) inclus dans la 2ème phase ont présenté une rechute au cours des 8 mois de suivi. Le temps moyen et médian de la rechute après arrêt de l'anti-TNF a été respectivement de 7 mois et de 8 mois. Plus l'AJI débute et est diagnostiquée à un âge

avancé, plus la durée de la maladie à l'inclusion est courte, plus la durée entre le diagnostic et l'obtention d'une maladie inactive est court, plus le temps entre la maladie inactive et l'inclusion est court, plus le risque de rechute diminue ($p<0.05$). Le Méthotrexate, le type d'anti-TNF et le sous-type d'AJI ne sont pas statistiquement corrélés à un risque de rechute.

Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que l'introduction rapide d'un traitement « agressif » et la mise en rémission rapide permettraient un meilleur contrôle de l'AJI polyarticulaire et une évolution plus favorable.

Lovell DJ et al. Risk, Timing and Predictors of Disease Flare after Discontinuation of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy in Children with Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Clinical Inactive Disease. Arthritis Rheumatol. 2018 Mar 31 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Stéphanie TELLIER (Avril 2018)

Résumé

Caractéristiques cliniques des enfants suivis pour une arthrite juvénile idiopathique de type enthésitique en rapport avec l'arthrite / spondylartropathie juvénile dans un centre de soin tertiaire français

Introduction

Les spondylarthrites à début pédiatrique (avant l'âge de 16 ans) débutent habituellement par une enthésite et une arthrite périphérique. Toutefois l'atteinte axiale peut survenir ultérieurement. Les patients sont le plus souvent diagnostiqués, selon les critères ILAR révisés (Edmonton 2011), ayant une enthésite en rapport avec l'arthrite (ERA), un rhumatisme psoriasique, ou une arthrite juvénile idiopathique inclassée, en particulier en cas d'antécédent de psoriasis chez le patient ou un apparenté au 1er degré. Chez les adultes, la spondylarthrite périphérique est définie selon les critères ASAS.

L'article décrit de façon rétrospective les caractéristiques cliniques des enfants ayant débuté une ERA ou une spondylarthrite juvénile (JSpA) avant l'âge de 16 ans et suivis depuis au moins un an dans le centre de référence pour les Rhumatismes Inflammatoires et les Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) à l'Hôpital Necker Enfants Malades ou en rhumatologie pédiatrique à l'Hôpital Saint Vincent de Paul. Les données sont issues du registre CEMARA. Les patients avec un antécédent personnel ou familial de psoriasis n'ont pas été exclus.

Méthode

114 patients ont été inclus, suivis entre janvier 2008 et décembre 2015, avec une durée médiane de suivi de 2.5 ans (IQR = 2.3). 69% des patients remplissaient les critères révisés de la classification ILAR de l'ERA, et 92% les critères ASAS de spondylarthropathie périphérique ($p< 0.001$).

Résultats

L'article confirme les données de la littérature à propos de l'association entre JSpA, sexe masculin (sexe ratio = 1.7) et HLA B27 (56%). L'âge médian au diagnostic était de 9.5 ans, similaire également aux données antérieures de la littérature.

L’atteinte axiale et sacro-iliaque étaient rares au début de la maladie mais apparaissaient au cours du suivi chez 63% et 47% des patients respectivement, après une durée d’évolution moyenne de la maladie de 2.6 (IC 95% [2.2-4.4]) et 5.3 ans (IC 95% [4.1-7.7]) respectivement. L’analyse multivariée montrait que seul un antécédent familial de spondylarthrite était associé à une atteinte sacro-iliaque et à la persistance d’une maladie active lors du dernier suivi (OR = 3.61 [1.5-8.7], p< 0.01 et 2.98 [1.2-7.3], p=0.02, respectivement).

Concernant le traitement, les AINS étaient toujours prescrits en 1ere intention et permettaient d’obtenir une rémission de la maladie (absence de symptôme décrit par le rhumatologue depuis au moins 6 mois) dans 45.6 % des cas. La survenue d’une atteinte polyarticulaire au cours de la 1ere année et l’atteinte axiale étaient des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux AINS. Un traitement anti-TNF a été prescrit chez 42.1 % des patients après une durée médiane d’évolution de la maladie de 5.4 ans [4.6-8], tous, après échec des AINS. L’anti-TNF a permis l’obtention d’une rémission dans 58.3% des cas au bout de 6 mois et dans 68.6 % des cas au bout d’un an, sans différence entre l’etanercept et l’adalimumab (p<0.5). Les garçons ont eu une meilleure réponse au traitement anti-TNF que les filles (OR = 6.94, p< 0.01). Lors du dernier suivi 55% des patients étaient en rémission clinique, dont 20% sans traitement.

Conclusion

En conclusion, la JSpA est caractérisée par son atteinte principalement périphérique au diagnostic (arthrite et enthésite). L’atteinte axiale se développe chez plus de la moitié des patients dans les 5 ans qui suivent le diagnostic de la maladie. Il convient donc de rester vigilant à la survenue d’une telle atteinte et de s’aider notamment de l’IRM si besoin. Les critères révisés d’Edmonton sont moins sensibles et moins spécifiques que les critères ASA pour classer les ERA / JSpA. L’antécédent familial de spondylarthrite est un facteur pronostic majeur associé au risque de sacro-iliite et de persistance d’une maladie active au cours des années.

Goirand M et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. Pediatr Rheumatol Online J. 2018 Apr 2 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Sébastien SANGES (Avril 2018)

Résumé

Efficacité et tolérance du rituximab dans la sclérodermie systémique : étude rétrospective française et revue de la littérature

On manque de grandes séries évaluant l'utilisation du rituximab (RTX) en traitement de la sclérodermie systémique (SSc). Dans cette étude cas-témoins rétrospective bicentrique, les auteurs ont rapporté l'expérience des équipes de Saint-Antoine et de Lille, et mené une analyse poolée aux données déjà publiées dans la littérature.

Efficacité du RTX dans la cohorte originale

Au total, 13 patients respectant les critères ACR/EULAR de la SSc et ayant reçu au moins 1 perfusion de RTX étaient inclus : 7 présentaient une forme cutanée diffuse (score de Rodnan médian 17 [4; 31]), 9 une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), et tous des auto-anticorps (4 anti-topoisomérase et 2 anti-centromères) ; et tous étaient sous immunosuppresseurs (IS) lors de l'introduction du RTX (médiane de 2 [2; 4] lignes de traitement préalables).

Le RTX était initié sur indication essentiellement pulmonaire (n=7) et/ou articulaire (n=6), en association avec une corticothérapie (n=10) et/ou un autre IS (MTX n=5, MMF n=4). Le traitement d'attaque était essentiellement administré en 2 perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle (n=11) ; et un traitement d'entretien réalisé chez 8 patients.

Après un suivi médian de 24 mois [12; 46], on observait :

- l'absence de modification significative du score de Rodnan au cours du suivi dans la cohorte globale, mais une tendance à l'amélioration chez les patients avec forme cutanée diffuse (29 [22; 35] à l'inclusion *vs* 18 [10; 19] à M12, p = 0.06)
- l'absence de modification significative de la CVF et de la DLCO sur la durée du suivi dans la cohorte globale, et chez les patients atteints de PID

Par comparaison à un groupe de 26 patients SSc non traités par RTX (et appariés sur le sexe, l'âge, la forme cutanée, les traitements immunosuppresseurs et la présence d'une PID), on observait :

- une amélioration significative de la DLCO (0% [-4;4] *vs* perte de -7% [-19; 0]; p=0.05) sans modification de la CVF au cours du suivi dans la cohorte globale des patients traités par comparaison aux patients non traités
- une amélioration significative de la DLCO (gain de 4 [0; 4] *vs* perte de -4.5 [-21.3; 1], p=0.03) et de la CVF (gain de 12% [7.5:14] *vs* perte de 1.5% [-16.8; 2.5], (p = 0.003) au

cours du suivi dans le sous-groupe des patients PID traités par comparaison au sous-groupe non traité

Efficacité du RTX en analyse poolée

Les 13 observations originales ont été poolées avec 40 patients issus de la littérature. On observait alors :

- une amélioration significative du score de Rodnan (18 [8; 32] à l'inclusion *vs* 13 [8; 18] à M12, p = 0.008), de la CVF (71% [66; 80] à l'inclusion *vs* 84% [75; 90] à M12, p =0.001) et de la DLCO (58% [39; 65] à l'inclusion *vs* 63% [53; 78] à M12, p = 0.04) dans la cohorte globale.
- une amélioration significative du score de Rodnan (24 [14; 33] à l'inclusion *vs* 13 [8; 18] à M12, p = 0.0001), de la CVF (71% [66; 79] à l'inclusion *vs* 84% [75; 90] à M12, p =0.0006) et de la DLCO (58% [38; 67] à l'inclusion *vs* 64% [54; 78] à M12, p = 0.02) dans le sous-groupe des formes cutanées diffuses.

Tolérance au RTX

Au total, 16 évènements indésirables (13 infections et 3 réactions d'intolérance à la perfusion) et 2 décès (péricardite sur crise rénale et cancer pulmonaire) se sont produits dans la cohorte originale. Parmi les patients de la littérature, on déplorait 40 complications infectieuses, 18 réactions d'intolérance à la perfusion et 5 maladies sériques.

Les auteurs concluent que leur étude confirme l'efficacité du RTX dans la SSc cutanée diffuse, en particulier pour les atteintes cutanées et pulmonaires, ainsi que son profil de tolérance raisonnable.

Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. Autoimmun Rev 2018 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Alain MEYER (Avril 2018)

Résumé

Les auto-anticorps anti-NT5C1A sont associés à une maladie plus grave chez les patients atteints de myosite juvénile

Les auto-anticorps anti- 5'-nucléotidase 1A cytosolique (NT5C1A) sont présents chez des adultes atteints de myopathies inflammatoires et d'autres maladies auto-immunes (lupus et Sjögren). Ils sont particulièrement fréquents en cas de myosite à inclusion et chez les patients atteints de cette maladie, ils ont été associés à une faiblesse plus grave et à une mortalité plus élevée.

Dans ce travail publié dans Annals of the Rheumatic Diseases, les auteurs ont cherché les anti-NT5C1A dans les sérums de 380 patients atteints de myosite juvénile, 30 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et 92 enfants contrôles sains. Les caractéristiques cliniques des patients atteints de myosite avec anti-NT5C1A ont été comparées aux patients atteints de myosite sans anti-NT5C1A.

Des auto-anticorps anti-NT5C1A étaient présents chez 102 (27%) enfants atteints de myosite, 8 (27%) des enfants atteints d'AJI et chez 11 (12%) des enfants en bonne santé ($p < 0,05$).

Les anticorps anti-NT5C1A étaient moins fréquents au cours des polymyosites juvéniles (11%) qu'au cours des dermatomyosites juvéniles (27%) et qu'au cours des myosites juvéniles de chevauchement (35%).

Les anti-NT5C1A étaient significativement associés aux anti-TIF1γ (42% des enfants anti-anti-TIF1γ positif avaient des anti-NT5C1A versus 31% des anti-TIF1γ négatifs).

Les enfants atteints de myosite avec anti-NT5C1A présentaient des symptômes pulmonaires plus importants au diagnostic, des hospitalisations plus fréquentes et un plus grand nombre de lignes thérapeutiques.

Les auteurs ont conclu que les anticorps anti-NT5C1A sont présents chez plus d'un quart des enfants atteints de myosite juvénile et qu'ils sont associés à une maladie plus sévère.

Yeker RM, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Pak K, Targoff IN, Miller FW, et al. Anti-NT5C1A autoantibodies are associated with more severe disease in patients with juvenile myositis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018 May 7 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Fleur COHEN (Avril 2018)

Résumé

ICOS, acteur de la costimulation : une nouvelle cible thérapeutique dans le lupus systémique ?

Introduction

Le récepteur de surface ICOS (inducible costimulator) est un acteur de la costimulation présent à la surface cellulaire des cellules Tfh (lymphocytes T follicular helpers, une sous-population de lymphocytes T CD4+ présente dans les follicules lymphoïdes secondaires notamment). L'expression d'ICOS est induite lors de l'activation des cellules T. Son ligand est unique et nommé ICOSL : il appartient à la superfamille B7 des ligands de la costimulation. La molécule AMG 557 est un anticorps monoclonal humain qui se lie à ICOSL et inhibe sa fonction. Deux études de phase 1 ont montré la faisabilité et la tolérance de l'administration d'AMG 557 chez les patients lupiques.

Méthode

Il s'agissait ici d'une étude de phase 1b, randomisée, et double aveugle et en groupes parallèles, contre placebo, avec un schéma de 3 injections hebdomadaires d'AMG 557 ou placebo suivies de 10 injections (toujours AMG 557 ou placebo) une fois par semaine, une semaine sur 2. La cible de l'étude était des patients lupiques actifs avec une atteinte articulaire non contrôlée (au moins 4 articulations gonflées). Initialement, les patients devaient être au moment de l'inclusion sous immunosuppresseur (azathioprine, methotrexate ou mycophenolate) avec moins de 10 milligrammes de prednisone mais en raison d'un recrutement faible, ce critère a été supprimé en cours d'étude et une dose jusqu'à 20 milligrammes de prednisone a été autorisée. Les patients suivaient un régime de décroissance de leur traitement initial, avec un arrêt de l'immunosuppresseur pour ceux qui en prenaient après 29 jours et une diminution de la corticothérapie jusqu'à moins de 7.5 milligrammes par jour, à 3 mois. Outre la tolérance, un critère d'efficacité articulaire à 24 semaines était regardé. Vingt patients ont été inclus dans cette étude de phase 1b, dont 19 ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin (1 perdu de vue), et 4 parmi ces 19 ont arrêté le produit en cours d'étude : 2 pour événements indésirables dans le groupe placebo, et 2 pour augmentation de l'activité de la maladie (1 dans chaque bras).

Résultats

La tolérance du produit fut correcte : sur les 10 patients ayant reçu l'AMG 557, 3 événements indésirables de grade 3 survinrent : un épisode dépressif, une infection des voies aériennes supérieures, et un patient avec des myalgies. Des événements indésirables considérés comme sérieux survinrent chez 1 patient ayant reçu l'AMG 557 (dépression) et chez 3 patients sous placebo.

L'efficacité fut difficile à juger sur un tel effectif. Trois patients sur 10 dans le groupe AMG 557 ont eu une amélioration du critère composite articulaire « LARI », versus 1 dans le groupe placebo. Sept patients parmi 10 ayant reçu l'AMG 557 avaient toutefois amélioré leur SLEDAI d'au moins 4 points à 24 semaines, versus 2 dans le groupe placebo (p=0.07).

Conclusion

Au total, cette étude de phase 1b montre la faisabilité d'utiliser un anticorps monoclonal anti-ICOSL pour traitement du lupus systémique : son intérêt devra toutefois être démontré dans d'autres études de phase II ou III. On sera particulièrement attentif à la survenue de dépressions qui pourrait être un effet indésirable inattendu du traitement comme dans certaines études avec le belimumab.

Cheng LE, Amoura Z, Cheah B, Hiepe F, Sullivan BA, Zhou L, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate AMG 557 in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Active Lupus Arthritis. Arthritis & Rheumatology, 2018 March 7 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Fleur COHEN (Avril 2018)

Résumé

Faut-il cibler les patients avec hypocomplémentémie et élévation des anticorps anti-ADN natifs pour bénéficier du traitement par belimumab au cours du lupus systémique ? Des éléments de réponse avec le belimumab sous-cutané comme sous-analyse pré-spécifiée de l'étude de phase III de 2017

Nous avions commenté ici même il y a environ un an l'étude de phase III de Stohl et al. sur le belimumab sous-cutané dans le lupus systémique.
https://drive.google.com/file/d/0B6IrNCdGLBE8VE5WVWM0eHRCRGs/view

Les auteurs publient ici les résultats d'une analyse pré-spécifiée des patients de cette étude présentant à l'inclusion une diminution du complément (C3 et/ou C4) ET une positivité des anticorps antiADN natifs. Parmi les 836 patients ayant participé à l'étude princeps, 356 présentaient cette association d'un complément abaissé et d'anticorps anti-ADN natifs positifs. Pour mémoire, l'étude globale montrait un pourcentage de répondeurs (selon le SRI4) à 52 semaines de 61.4% dans le groupe belimumab versus 48.4% dans le groupe placebo soit un OR de 1.68 (1.25 à 2.25) qui était significatif (p=0.0006). Le schéma de l'étude pour mémoire était une randomisation deséquilibrée (2/1) pour recevoir du belimumab 200 milligrammes par semaine en seringue auto-injectée versus placebo, pendant 1 an. Les patients de l'étude avaient tous une activité selon le SELENA-SLEDAI d'au moins 8. La randomisation avait été stratifiée selon cette association biologique de complément bas/antiADN natifs élevés, mais également patients noirs versus autres ethnies, et sur le SELENA-SLEDAI à 8-9 ou au moins 10. Les patients avec atteinte rénale sévère ou atteinte neurologique étaient exclus. Parmi les 356 patients analysés ici, les caractéristiques étaient globalement comparables dans les 2 bras avec 85-98% de femmes, un âge moyen de 34.6 ans et un SELENA-SLEDAI moyen de 11.6. On notait que 92% des patients étaient sous corticoïdes, avec une dose moyenne de 12 milligrammes à l'inclusion.

L'analyse de cette sous-population de patients avec complément bas/antiADN élevés montrait que la différence de réponse était davantage marquée avec 64.6% de répondeurs selon le SRI4 dans le groupe belimumab à 1 an, versus 47.2% dans le groupe placebo soit un OR de 2.23 (1.36-3.64, p=0.0014). Le pourcentage de poussées sévères était moindre dans le groupe belimumab (14.1%) versus 31.5% dans le groupe placebo. De la même façon, les patients du groupe belimumab avaient une amélioration plus fréquente de leur score de fatigue (44% versus 33%). L'analyse des effets secondaires montrait le même profil que dans la population globale, avec 11 patients dans le groupe belimumab (4.4%) ayant une dépression (versus 3 soit 2.8% dans le groupe placebo), dont 1 patient dans le groupe

belimumab avec des idées suicidaires. On retrouvait une réponse au traitement précoce dès 16 semaines, également comme dans l'étude princeps.

Au total, la description des résultats de cette sous-analyse de l'essai de phase III sur le belimumab sous-cutané dans le lupus systémique permet de montrer que le pourcentage de répondeurs augmente lorsqu'on sélectionne une sous-population de patients ayant un complément bas et des anti-ADN positifs. Elle permet de continuer à apporter des informations sur l'utilisation du belimumab dans le lupus, dans l'attente des résultats définitifs de l'étude sur le lupus rénal.

Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-dsDNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythamatosus, Arthritis & Rheumatology, 2018 April 18 (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Fleur COHEN (Avril 2018)

Résumé

Utilisation du rituximab pendant la grossesse ou dans les 6 mois qui précèdent : une revue des cas de la littérature et une série de 11 grossesses

Nos collègues neurologues, qui utilisent de plus en plus le rituximab dans la sclérose en plaques ou les pathologies du spectre des neuromyélites optiques (NMO) ont fait une revue de la littérature de 102 cas de grossesses survenues dans les 6 mois après une injection de rituximab, ou l'utilisation de cette biothérapie au cours de celle-ci.

Parmi 17,906 articles étudiés, 22 ont finalement été inclus rapportant 102 grossesses. L'indication de l'utilisation du rituximab était variée. Parmi les 102 grossesses, 74 ont abouti à une naissance vivante, dont 31 après 37 semaines (sur 54 où le terme était précisément mentionné). Pour 23 grossesses, on disposait d'un chiffre de lymphocytes B chez le nouveau-né, qui était abaissé chez 9 et se corrigeait à 6 mois au plus tard chez tous. Les auteurs rapportaient également leur expérience sur 11 grossesses survenues au décours (<6mois) de l'utilisation du rituximab, au cours de pathologies neurologiques démyélinisantes. Aucune de ces patientes n'a vait reçu de rituximab en cours de grossesse. Neuf parmi les 10 grossesses suivies jusqu'au terme résultaient en une naissance vivante, avec des nouveaux-nés (à court terme) en bonne santé.

Au total, si les données sur l'utilisation du rituximab sont plutôt rassurantes, on ne peut affirmer avec certitude son innocuité en cours de grossesse compte tenu du faible nombre de grossesses rapportées. Son utilisation devra donc toujours être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque ; toutefois, si l'état de la mère le justifie, en l'absence d'alternative thérapeutique ayant un meilleur profil de tolérance en cours de grossesse, son utilisation reste probablement possible, après discussion multidisciplinaire et en particulier avec les collègues du CRAT. On retiendra les 41% de risque d'accouchement avant 37 semaines, et inversement une normalisation du nombre de lymphocytes B à 6 mois chez tous les nouveaux-nés ayant eu ce suivi spécifique (ce qui représente 23 individus, cela reste donc limité).

Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation. 2018 May (PubMed)

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Fleur COHEN (Avril 2018)

Résumé

Le risque de poussées au cours de la grossesse chez les patientes lupiques est-il réellement augmenté ? Analyse exposé/non exposé au sein de la cohorte du John Hopkins Lupus Center

Le risque de poussée lupique au cours de la grossesse et du post-partum est controversé et estimé à 19-68% selon les études. La plupart des études toutefois datent des années 1990 ou avant, alors même que la prise en charge du lupus systémique (LS), en particulier au cours de la grossesse, a été profondément modifiée durant les dernières décennies. Les auteurs proposent ici une analyse issue de leur cohorte prospective de suivi de patient(e)s lupiques depuis 1987 jusqu'à 2015. Parmi les 2417 patients de la cohorte, seules ont été conservées pour l'analyse les femmes de moins de 45 ans au diagnostic de LS, vues au moins 2 fois dans le centre, suivies pendant la grossesse mais également en dehors de la grossesse (risque de biais de grossesses plus compliquées si les patientes avaient été référées uniquement pour le suivi de la grossesse), ce qui correspondait à 1349 femmes. Parmi elles sont survenues 398 grossesses chez 304 femmes. Il faut noter que 40% des patientes de cette cohorte étaient de peau noire.

Les messages-clés issus de cette cohorte sont les suivants, avec les chiffres donnés dans le tableau résumé :

→ 85% des grossesses chez ces femmes lupiques ont donné lieu à une naissance vivante, dont 29% de naissances prématurées (le chiffre global de prématurité dans la population française – pour comparaison – était de 7% en 2010).

→ l'hydroxychloroquine n'était prise qu'au cours de 58% des grossesses, avec un effet période puisque ce pourcentage était plus important après l'année 2000 qu'avant (passant de 30.4 personne exposée-année à 102.6). La prise d'hydroxychloroquine en cours de grossesse était associée à un risque moindre de poussée (l'ethnie, l'âge et la durée d'évolution du LS étant par ailleurs similaires dans le groupe prenant de l'hydroxychloroquine et dans le groupe n'en prenant pas) alors que l'arrêt de l'hydroxychloroquine en cours de grossesse était associé à une activité de la maladie plus importante.

→ Le risque de poussée était plus important pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse, plus important dans les 3 mois du post-partum, mais pas plus important globalement dans les 12 mois suivant l'accouchement.

→ La moitié des poussées pendant la grossesse survenaient au cours du 3ème trimestre, ¼ au premier et ¼ au second trimestre et 30% globalement des poussées étaient considérées comme sévères en cours de grossesse ou du post partum (versus 40% dans les poussées hors-grossesse ou post partum)

→ Les 304 femmes ayant eu une grossesse avaient en moyenne moins de poussées que les femmes n'ayant pas eu de grossesse au cours du suivi (effet d'auto-censure ou non autorisation de la grossesse par les médecins en cas de poussées ?)

Périodes comparées	HR de survenue d'une poussée
Période de la grossesse versus période hors grossesse/hors post partum parmi toute la cohorte	**1.51** (1.27-1.80) en utilisant le PGA pour la définition des poussées **1.34** (1.13-1.59) en utilisant une augmentation d'au moins 4 points sur le SELENA-SLEDAI pour la définition de la poussée
Dans les 12 mois du post partum (versus période hors grossesse/hors post partum) parmi toute la cohorte	0.99 (0.84-1.17) avec PGA 0.97 (0.83-1.13) avec le SELENA-SLEDAI
Période de la grossesse versus période hors grossesse / hors post partum uniquement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse dans le suivi	1.69 (1.40-2.04) avec PGA 1.60 (1.34-1.92) avec SELENA-SLEDAI
Période de grossesse versus période hors grossesse et post-partum - **Avec HCQ pendant grossesse** - **Sans HCQ pendant grossesse**	(avec PGA) **1.26 (0.88-1.69)** **1.83 (1.34 – 2.45)**

Au total, cette étude, bien qu'hétérogène en raison de la longue durée d'observation (1987-2015) confirme que le risque de poussée est probablement augmenté au cours de la grossesse des patientes lupiques, essentiellement au 3ème trimestre et dans les 3 mois du post-partum, et que l'hydroxychloroquine reste un moyen efficace pour diminuer ce risque.

Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018 February 20 (PubMed)